

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELZONRIS 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg tagraxofusp. Elke injectieflacon bevat 1 mg tagraxofusp.

Tagraxofusp is een fusie-eiwit samengesteld uit diferietoxine en interleukine-3 (IL-3), geproduceerd door middel van DNA- recombinantetechniek in *Escherichia coli*.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere kleurloze vloeistof. Er kunnen een paar witte tot doorzichtige deeltjes aanwezig zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ELZONRIS is geïndiceerd als monotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met blastair plasmacytoïd dendritische cel-neoplasma (BPDCN) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

ELZONRIS dient toegediend te worden onder toezicht van een arts die gespecialiseerd is in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. Er moet geschikte reanimatieapparatuur aanwezig zijn.

Dosering

De aanbevolen dosis is 12 mcg/kg tagraxofusp, gedurende 15 minuten toegediend als een intraveneuze infusie, eenmaal daags, op dag 1-5 van een cyclus van 21 dagen. De doseringsperiode kan voor dosisvertragingen worden verlengd tot dag 10 van de cyclus. De behandeling dient voortgezet te worden tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Eerste behandelingscyclus

De eerste ELZONRIS-cyclus dient aan de patiënt in een ziekenhuissetting te worden toegediend. Patiënten moeten tot ten minste 24 uur na de laatste infusie worden gemonitord op klachten en verschijnselen van overgevoeligheid of capillairlekyndroom (zie rubriek 4.4).

Volgende behandelingscycli

ELZONRIS kan aan de patiënt in een ziekenhuissetting of in een geschikte ambulante zorginstelling, uitgerust voor intensieve monitoring van patiënten met hematopoiëtische maligne tumoren die behandeling ondergaan worden toegediend.

Premedicatie

Patiënten dienen ongeveer 60 minuten vóór de start van de infusie (zie rubriek 4.4) premedicatie met een H1-histamine-antagonist (bijv. difenhydraminehydrochloride), een H2-histamine-antagonist, een corticosteroïde (bijv. 50 mg intraveneuze methylprednisolon of equivalent) en paracetamol te ontvangen.

Dosisaanpassingen

Voorafgaand aan het bereiden van elke ELZONRIS-dosis moeten vitale levensfuncties worden gemonitord en albumine, transaminasen en creatinine worden gecontroleerd. Zie tabel 1 voor aanbevolen dosisaanpassingen en tabel 2 voor richtlijnen voor behandeling van capillairleksyndroom (CLS).

Vitale lichaamsfuncties dienen tijdens dosering regelmatig te worden gemonitord.

Tabel 1: Aanbevolen modificaties van ELZONRIS- doseringsregime

Parameter	Criteria voor ernst	Dosisaanpassingen
Serumalbumine	Serumalbumine < 3,5 g/dl of met $\geq 0,5$ g/dl verlaagd van waarde gemeten voorafgaand aan aanvang van de huidige cyclus	Zie richtlijnen voor behandeling CLS (tabel 2)
Lichaamsgewicht	Toename lichaamsgewicht $\geq 1,5$ kg boven gewicht vóór behandeling op eerdere behandelingsdag	Zie richtlijnen voor behandeling CLS (tabel 2)
Aspartaat-aminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT)	Toename ALAT of ASAT > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde	Stop behandeling tot transaminaseverhogingen $\leq 2,5$ keer de bovengrens van de normaalwaarde zijn.
Serumcreatinine	Serumcreatinine > 1,8 mg/dl (159 micromol/l) of creatinineklaring < 60 ml/minuut	Stop behandeling tot serumcreatinine daalt tot $\leq 1,8$ mg/dl (159 micromol/l) of creatinineklaring ≥ 60 ml/minuut.
Systolische bloeddruk	Systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of ≤ 80 mmHg	Stop behandeling tot systolische bloeddruk < 160 mmHg of > 80 mmHg is.
Hartfrequentie	Hartfrequentie ≥ 130 spm of ≤ 40 spm	Stop behandeling tot hartslag < 130 spm of > 40 spm is.
Lichaamstemperatuur	Lichaamstemperatuur ≥ 38 °C	Stop behandeling tot lichaamstemperatuur < 38°C is.
Overgevoeligheidsreacties	Licht of matig	Stop behandeling tot verdwijning van lichte of matige overgevoeligheidsreactie. Hervat ELZONRIS met dezelfde infusiesnelheid.

Tabel 2: Richtlijnen voor behandeling CLS

Tijd van presentatie	CLS klacht/symptoom	Aanbevolen handeling	ELZONRIS doseringsbehandeling
Voorafgaand aan eerste dosis ELZONRIS in cyclus 1	Serumalbumine < 3,2 g/dl	ELZONRIS toedienen wanneer serumalbumine $\geq 3,2$ g/dl is	

Tijd van presentatie	CLS klacht/symptoom	Aanbevolen handeling	ELZONRIS doseringsbehandeling
Tijdens dosering van ELZONRIS	Serumalbumine < 3,5 g/dl	Elke 12 uur (of vaker waar dat praktisch is) 25 g intraveneuze albumine toedienen tot serumalbumine \geq 3,5 g/dl EN niet verminderd met \geq 0,5 g/dl vanaf de waarde die bij aanvang van dosering van de huidige cyclus is gemeten	Stop dosering tot relevante klacht/symptoom van CLS verdwenen is ¹
	Serumalbumine verminderd met \geq 0,5 g/dl van de albuminewaarde gemeten voorafgaand aan aanvang van de dosering van ELZONRIS van de huidige cyclus		
	Een lichaamsgewicht voorafgaand aan dosering dat is verhoogd met \geq 1,5 kg boven het lichaamsgewicht voorafgaand aan dosering van de vorige dag	25 g intraveneuze albumine toedienen (elke 12 uur of vaker waar dit praktisch is) en behandel vloeistofstatus volgens klinische indicatie (bijv. gewoonlijk met intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren indien hypotensief en met diuretica indien normotensief of hypertensief) tot verhoging van lichaamsgewicht is gestopt (d.w.z. de verhoging niet langer \geq 1,5 kg hoger is dan het gewicht voorafgaand aan dosering van de vorige dag).	
	Oedeem, vloeistofoverbelasting en/of hypotensie	25 g intraveneuze albumine toedienen (elke 12 uur of vaker indien praktisch) tot serumalbumine \geq 3,5 g/dl is. 1 mg/kg methylprednisolon (of een equivalent) per dag toedienen, tot verdwijnen van klacht/symptoom van CLS of volgens klinische indicatie. Agressieve behandeling van vloeistofstatus en hypotensie indien aanwezig, wat intraveneuze vloeistoffen en/of diuretica of andere bloeddrukbehandeling zou kunnen omvatten, tot klacht/symptoom van CLS is verdwenen of volgens klinische indicatie.	

¹ Indien ELZONRIS-dosis wordt gestopt:

- Toediening van ELZONRIS kan in dezelfde cyclus worden hervat wanneer alle klachten/symptomen van CLS zijn verdwenen en de patiënt geen maatregelen nodig had voor het behandelen van hemodynamische instabiliteit.
- Toediening dient voor de rest van de cyclus gestopt te worden wanneer klachten/symptomen van CLS niet zijn verdwenen of de patiënt maatregelen nodig heeft voor het behandelen van hemodynamische instabiliteit (bijv. benodigde toediening van intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren voor het behandelen van hypotensie) (ook indien deze verdwenen is).
- Toediening mag alleen in de volgende cyclus worden hervat wanneer alle klachten/symptomen van CLS zijn verdwenen en de patiënt hemodynamisch stabiel is.

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) zijn geen gegevens beschikbaar.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

Voor patiënten ouder dan 65 jaar oud is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). De veiligheid bij oudere patiënten (≥ 65 jaar oud) kwam gewoonlijk overeen met de veiligheid bij patiënten jonger dan 65 jaar oud die werden behandeld met ELZONRIS.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ELZONRIS bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

ELZONRIS is voor intraveneus gebruik.

De bereide dosis verdund ELZONRIS dient gedurende 15 minuten via een spuitpomp voor infusie te worden toegediend. De totale infusietijd dient geregeld te worden met behulp van een spuitpomp voor infusie om de volledige dosis en de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie binnen 15 minuten af te geven.

ELZONRIS mag niet als een intraveneuze push of bolus worden toegediend. Het dient te worden toegediend via een daarvoor aangewezen intraveneuze lijn en mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen (zie rubriek 6.2).

Veneuze toegang dient voorafgaand aan infusie te worden gemaakt en gehandhaafd met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Voor instructies over bereiding en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Capillairleksyndroom

Er is capillairleksyndroom (CLS), inclusief levensbedreigende en fatale gevallen, gerapporteerd waarbij de meeste voorvallen plaatsvonden tijdens de eerste vijf dagen van de eerste behandelingscyclus. De meest frequente klachten en verschijnselen van CLS omvatten gewichtstoename, hypoalbuminemie en hypotensie. De incidenties van gewichtstoename, hypoalbuminemie, hypotensie en verhoogde bloedalkalinefosfatase zijn allemaal hoger bij patiënten die CLS hebben gehad in vergelijking met patiënten die geen CLS hebben ondervonden. Nierfalen en acuut nierletsel zijn gerapporteerd bij twee patiënten met BPDCN en bij één patiënt met acute myeloblastenleukemie (AML) secundair aan CLS (zie rubriek 4.8).

Controleer alvorens te starten met behandeling dat de patiënt adequate hartfunctie en serumalbumine $\geq 3,2$ g/dl heeft. Monitor gedurende de behandeling regelmatig de serumalbuminespiegels voorafgaand aan het initiëren van elke dosis of vaker volgens klinische indicatie. Beoordeel bovendien patiënten op andere klachten/symptomen van CLS, inclusief gewichtstoename, eerste optreden of verergering van oedeem, inclusief longoedeem, en hypotensie inclusief hemodynamische instabiliteit (zie tabel 2).

Patiënten moeten CLS-symptomen kunnen identificeren en weten wanneer zij onmiddellijk medische hulp moeten inschakelen. Intraveneuze albumineaanvulling en doseringsonderbrekingen kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties op ELZONRIS gerapporteerd. Vaak gerapporteerde reacties omvatten huiduitslag (algemeen/maculopapuleus); piepend ademen; pruritus; angio-oedeem; gezwollen gezicht; en rood aanlopen (zie rubriek 4.8). Monitor patiënten op overgevoeligheidsreacties tijdens de behandeling. Stop, afhankelijk van de ernst en benodigde interventies, tijdelijk de behandeling en hervat deze nadat de symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.2).

Hematologische afwijkingen

Trombocytopenie en neutropenie zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ELZONRIS als monotherapie (zie rubriek 4.8). De meeste voorvallen werden gerapporteerd in cyclus 1 en cyclus 2 van de behandeling, waren niet dosisbeperkend en kwamen niet terug in volgende cycli. Patiënten moeten routinematig gemonitord en behandeld worden volgens klinische indicatie.

Tumorlyssyndroom

ELZONRIS kan tumorlyssyndroom (TLS) veroorzaken, wat door de snelle antitumoractiviteit fataal kan zijn (zie rubriek 4.8).

Identificeer TLS op basis van klinische presentatie en symptomen, inclusief acuut nierfalen, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hyperurikemie of hyperfosfatemie van tumorlysis. Patiënten die worden gezien als patiënten met een hoog risico op TLS als gevolg van een hoge tumorbelasting dienen behandeld te worden volgens klinische indicatie, inclusief correctie van elektrolytafwijkingen, monitoren van nierfunctie en vochtbalans en toediening van ondersteunende zorg.

Hepatotoxiciteit

Behandeling met ELZONRIS is in verband gebracht met verhogingen in leverenzymen (zie rubriek 4.8). Acut leverfalen en leverencefalopathie is gerapporteerd bij een patiënt die werd behandeld met ELZONRIS in een hogere dosis (16 mcg/kg). Monitor tijdens behandeling regelmatig ALAT- en ASAT-spiegels voorafgaand aan het initiëren van elke dosis. Stop tijdelijk met de behandeling wanneer de transaminasen stijgen tot een grotere hoogte dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde en vervolg de behandeling wanneer de transaminaseverhogingen $\leq 2,5$ keer de bovengrens van de normaalwaarde zijn (zie rubriek 4.2).

Plexus-choroideuslaesies

Choroïde plexitis werd geïdentificeerd tijdens niet-klinische onderzoeken (zie rubriek 5.3). Hoewel choroïde plexitis niet is waargenomen in klinische onderzoeken, wordt een volledig klinisch en neuroimaging-onderzoek, waaronder fundoscopie en een MRI van het brein, aanbevolen indien klinische klachten of verschijnselen wijzen op beschadiging van het centraal zenuwstelsel (CZS).

BPDCN met betrokkenheid van CZS

De passage van tagraxofusp door de bloed-hersenbarrière is niet bekend. Andere behandelingsalternatieven moeten overwogen worden indien ziekte aanwezig is in het CZS.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/anticonceptie

Bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen dient binnen 7 dagen voor aanvang van de behandeling een negatieve zwangerschapstest te worden verkregen. Voordat de eerste dosis wordt toegediend en gedurende ten minste één week na de laatste dosis dient effectieve anticonceptie te worden gebruikt.

Erfelijke fructose-intolerantie

Patiënten met een erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet ontvangen, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Er moet van elke patiënt een gedetailleerde voorgeschiedenis met betrekking tot HFI-symptomen worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt gegeven.

Overgevoeligheid voor natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/Anticonceptie

Bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen dient binnen 7 dagen voor aanvang van de behandeling een negatieve zwangerschapstest te worden verkregen. Voordat de eerste dosis wordt toegediend en gedurende ten minste één week na de laatste dosis dient effectieve anticonceptie te worden gebruikt.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ELZONRIS bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen reproductieonderzoeken bij dieren gedaan met tagraxofusp (zie rubriek 5.3).

ELZONRIS mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tagraxofusp dit noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tagraxofusp/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten.

Tijdens de behandeling met ELZONRIS en gedurende ten minste een week na de laatste dosis dient gestopt te worden met borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met tagraxofusp (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over het effect van tagraxofusp op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ELZONRIS heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerking die zich kan voordoen tijdens de behandeling met ELZONRIS is CLS (zie rubriek 4.2 en 4.4) dat werd gerapporteerd bij 18% van de patiënten met een mediane tijd tot begin van CLS van 6 dagen.

Bijwerkingen die zich hebben voorgedaan bij $\geq 20\%$ van de patiënten die werden behandeld met ELZONRIS waren hypoalbuminemie, verhoogde transaminasen, trombocytopenie, misselijkheid, vermoeidheid en pyrexie.

Bijwerkingen van graad 3 en hoger volgens de algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen (CTCAE) en die zich bij >5% van de patiënten voordeden waren verhoogde transaminasen, trombocytopenie en anemie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen wordt per Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA op het geprefereerde termniveau vermeld. Frequenties van optreden van bijwerkingen worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$) en soms ($\geq 1/1000, < 1/100$).

De in deze rubriek beschreven nadelige reacties werden geïdentificeerd in klinische onderzoeken van patiënten met hematologische maligne tumoren (N=176), inclusief 89 patiënten met BPDCN. In deze onderzoeken werd ELZONRIS toegediend als monotherapie in doses van 7 mcg/kg (12/176, 7%), 9 mcg/kg (9/176, 5%) en 12 mcg/kg (155/176, 88%). Incidentie en ernst van bijwerkingen bij patiënten met BPDCN kwamen overeen met die van de volledige bestudeerde populatie.

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm per MedDRA Systeem/orgaanklasse

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle CTCAE-graden	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak Cellulitis Soms Longontsteking Urineweginfectie Gingivitis	Geen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Trombocytopenie Anemie Vaak Febriële neutropenie Neutropenie Leukopenie Leukocytose Lymfopenie Soms Leukocytose	Zeer vaak Trombocytopenie Vaak Febriële neutropenie Anemie Neutropenie Leukopenie Lymfopenie Soms Leukocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak cytokinenvrijgavesyndroom	Soms cytokinenvrijgavesyndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Hypoalbuminemie Vaak Verminderde eetlust Tumorlyssyndroom Hyperglykemie Hyperurikemie Hypocalciëmie Hypomagnesiëmie Hyponatriëmie Hypokaliëmie Hyperkaliëmie Hyperfosfatemie Soms Hypofosfatemie Melkzuuracidose Acidose	Vaak Tumorlyssyndroom Hyperglykemie Hypoalbuminemie Hyponatriëmie Soms Hyperurikemie Hypocalciëmie Hypokaliëmie Melkzuuracidose Acidose
Psychische stoornissen	Vaak Verwarde toestand Soms	Geen

MedDRA Systeem/orgaanklas se	Frequentie van alle CTCAE-graden	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger
	Angst Depressie Insomnie Veranderingen in mentale status	
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Syncope Hoofdpijn Duizeligheid Soms Encefalopathie Metabole encefalopathie Cerebrovasculair accident Gezichtsparese Dysgeusie Multipole sclerose recidive Slapeloosheid Paresthesie Parosmie Perifere motorneuropathie Perifere sensorische neuropathie	Vaak Syncope Soms Cerebrovasculair accident Metabole encefalopathie
Oogaandoeningen	Vaak Wazig zien Soms Conjunctivale hemorragie Oculaire hyperemie Glasvochttroebelingen	Geen
Hartaandoeningen	Vaak Pericardiale effusie Tachycardie Sinustachycardie Soms Ventrikelfibrileren Supraventriculaire extrasystole Atriale fibrillatie Bradycardie Myocardinfarct	Soms Ventrikelfibrileren Pericardiale effusie Sinustachycardie Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak Capillairleksyndroom Hypotensie ^a Vaak Rood aanlopen Soms Hypertensie Hematoom	Vaak Capillairleksyndroom Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Hypoxie Longoedeem Dyspneu Epistaxis Pleurale effusie Hoesten Soms Respiratoir falen Pleurale effusie Piepend ademhalen Orofaryngeale pijn Tachypneu	Vaak Hypoxie Longoedeem Soms Respiratoir falen Dyspneu
Maag- darmstelselaandoeningen	Zeer vaak Misselijkheid	Soms Misselijkheid

MedDRA Systeem/orgaanklas se	Frequentie van alle CTCAE-graden	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger
ngen	Braken Vaak Dysfagie Diarree Stomatitis Dyspepsie Droge mond Constipatie Soms Abdominale distensie Buikpijn Tandvlesbloeding Tongblaren Tonghematoom	
Lever- en galaandoeningen	Vaak Hyperbilirubinemie	Geen
Huid- en onderhuidaandoenin gen	Vaak Pruritus Huiduitslag ^b Hyperhidrose Petechiae Soms Angio-oedeem Zwelling van gezicht Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom Urticaria Alopecia Huidpijn Stasis dermatitis Koud zweet Droge huid	Soms Angio-oedeem Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeni ngen	Vaak Rugpijn Botpijn Myalgie Artralgie Pijn in extremiteit Spierzwakte Soms Skeletspierpijn Coccydynië Spierspasmen Rabdomyolyse	Soms Rugpijn Artralgie Rabdomyolyse
Nier- en urine­wegaandoening en	Vaak Acuut nierletsel Soms Nierfalen Urineretentie Urinewegpijn Pollakisurie Proteïnurie	Soms Acuut nierletsel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssto ornissen	Zeer vaak Pyrexie Koude rillingen Vermoeidheid ^c Perifeer oedeem ^d Vaak Griepachtige ziekteverschijnselen Pijn op de borst	Vaak Vermoeidheid Soms Pyrexie Koude rillingen Perifeer oedeem Geneesmiddelintolerantie

MedDRA Systeem/orgaanklas se	Frequentie van alle CTCAE-graden	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger
	Pijn Malaise Soms Geneesmiddelintolerantie Hypothermie Systemisch inflammatoir responsyndroom	
Onderzoeken	Zeer vaak Transaminasen verhoogd ^c Gewichtstoename Vaak Elektrocardiogram QT verlengd Bloedalkalinefosfatase verhoogd Bloedcreatinine verhoogd Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd Bloedcreatinefosfokinase verhoogd Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd Internationaal genormaliseerde ratio verhoogd Soms Bloedfibrinogeen verlaagd Bacteriële test positief Gewicht verminderd	Zeer vaak Transaminasen verhoogd Soms Elektrocardiogram QT verlengd Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd Positieve bacteriële test
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak Infusiegerelateerde reactie Kneuzing	Soms Infusiegerelateerde reactie

^a Omvat procedurele hypotensie, orthostatische hypotensie

^b Omvat pustuleuze huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, erythematuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag

^c Omvat asthenie, lethargie

^d Omvat gegeneraliseerd oedeem, oedeem, perifere zwelling, vochtretentie, vloeistofoverbelasting, periorbitaal oedeem, hypervolemie

^e Omvat ALAT/ASAT verhoogd, leverfunctietest verhoogd, leverenzym verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Capillairleksyndroom

Capillair leksyndroom werd gerapporteerd bij 18% (32/176), waarvan 12% (21/176) van graad 2, 3% (6/176) van graad 3, 1% (2/176) van graad 4 en fataal in 1,7% (3/176). Van de 25 patiënten die de behandeling hervatten nadat zij een voorval van CLS ondervonden, ondervond slechts 1 patiënt een recidive van CLS. De mediane tijd tot begin van CLS was kort (6 dagen), waarbij op 2 na alle patiënten het eerste begin van CLS in cyclus 1 ondervonden. Geen enkele patiënt ondervond het eerste begin van CLS na cyclus 2. De totale incidentie van CLS kwam overeen bij patiënten met BPDCN (20%, 18/89), inclusief 12% (11/89) van graad 2, 2% van graad 3 (2/89), 2% van graad 4 (2/89) en 3 fatale gevallen (3%). Patiënten moeten vóór toediening van ELZONRIS een adequate hartfunctie hebben (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hepatotoxiciteit

Verhogingen van ALAT en ASAT werden gerapporteerd als bijwerkingen bij respectievelijk 47% (83/176) en 46% (82/176) van patiënten die werden behandeld met ELZONRIS als monotherapie. Verhogingen van ALAT en ASAT van \geq graad 3 werden gerapporteerd bij respectievelijk 23% (40/176) en 23% (40/176). Verhoogde leverenzymen deden zich voor bij de meeste patiënten in cyclus 1 en waren omkeerbaar na dosisonderbrekingen (zie rubriek 4.4). Soortgelijke begintijd en incidentie werden waargenomen bij patiënten met BPDCN, waarbij 51% (45/89) van de patiënten

bijwerkingen van verhogingen van ALAT en ASAT ondervond, met verhogingen van ALAT en ASAT \geq graad 3 gemeld bij 28% (25/89) en 29% (26/89) respectievelijk. Twee patiënten met BPDCN voldeden aan de laboratoriumcriteria voor Hy's Law; in beide gevallen werden de laboratoriumafwijkingen waargenomen tijdens cyclus 1.

Hematologische afwijkingen

Trombocytopenie werd gerapporteerd bij 30% (53/176) van patiënten die werden behandeld met ELZONRIS als monotherapie en bij 35% (31/89) van patiënten met BPDCN. Trombocytopenie van graad \geq 3 werd gerapporteerd bij 23% (40/176) van de patiënten die werden behandeld met ELZONRIS als monotherapie en bij 26% (23/89) van de patiënten met BPDCN. De meerderheid van voorvallen van trombocytopenie werd gerapporteerd in cyclus 1 en cyclus 2 van de behandeling. Neutropenie werd gerapporteerd bij 9% (15/176) van de patiënten die werden behandeld met ELZONRIS als monotherapie en bij 11% (10/89) van de patiënten met BPDCN, met voorvallen van \geq graad 3, gerapporteerd bij respectievelijk 6% (11/176) en 8% (7/89).

Overgevoeligheid

Reacties die representatief waren voor overgevoeligheid bij 19% (33/176) van de patiënten die werden behandeld met ELZONRIS als monotherapie en bij 17% (15/89) van de patiënten met BPDCN, met voorvallen van \geq graad 3 gerapporteerd bij respectievelijk 3% (6/176) en 4% (4/89) (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

Immuunrespons werd geëvalueerd door het beoordelen van serumbindingsreactiviteit tegen tagraxofusp (antilichamen tegen geneesmiddel - ADA) en neutraliserende antilichamen door het remmen van functionele activiteit. Immuunrespons werd beoordeeld met behulp van twee immunoassays. In de eerste assay werd reactiviteit waargenomen die was gericht tegen tagraxofusp (ADA) en in de tweede assay werd reactiviteit waargenomen tegen het interleukine-3 (IL-3)-deel van tagraxofusp. Twee assays op celbasis werden gebruikt voor het onderzoeken van de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen door het remmen van een functionele activiteit op celbasis.

Bij 190 patiënten die in vier klinische onderzoeken werden behandeld met ELZONRIS:

- werd 94% (176/187) van de patiënten die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van reeds bestaande ADA in de uitgangssituatie vóór behandeling positief bevestigd, waarbij 27% positief was voor de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen. De hoge prevalentie van ADA in de uitgangssituatie werd verwacht als gevolg van difterie-immunisatie.
- testte 100% (N=170) van patiënten die evalueerbaar waren voor uit behandeling voortkomend ADA-positief, waarbij de meeste patiënten tegen het einde van cyclus 2 van ELZONRIS een verhoging van ADA-titer vertoonden.
- was 92% (155/169) van ADA-positieve patiënten die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen na behandeling neutraliseerbaar antilichaampositief.
- testte 75% (129/171) van patiënten die evalueerbaar waren voor uit behandeling voortkomende anti-IL-3-antilichamen positief, waarbij de meeste patiënten positief testten door cyclus 3 van ELZONRIS.
- was 74% (93/126) van patiënten die positief testten voor anti-IL-3-antilichamen en evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen positief voor neutraliserende antilichamen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd met ELZONRIS. Bij een overdosering dienen patiënten nauwlettend te worden gemonitord op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en dient geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen; andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX67

Werkingsmechanisme

Tagraxofusp is een op CD123 gericht cytotoxine, een uit recombinante humane interleukine-3 (IL-3) en verkort difterietoxine (DT) samengesteld fusie-eiwit, dat zich richt op CD123-expressiecellen. Tagraxofusp remt onomkeerbaar eiwitsynthese van targetcellen door de inactiverende verlengingsfactor 2 (EF2), resulterend in apoptose (celdood).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek STML-401-0114 was een meerfasig (fase 1 dosisescalatie, fase 2 expansie, fase 3 bevestigend, fase 4 continue toegang), niet-gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek van ELZONRIS. ELZONRIS werd toegediend aan 65 voorheen onbehandelde en 19 eerder behandelde volwassen patiënten met BPDCN volgens de WHO-classificatie die een dosis van 12 mcg/kg dosis hebben ontvangen op dag 1-5 van meerdere cycli van 21 dagen (tabel 4). Patiënten met bekende actieve of vermoede leukemie gelokaliseerd in het CZS werden niet opgenomen in het onderzoek. Het primaire eindpunt was het percentage van volledige respons (CR; volledige verdwijning van de ziekte)/klinisch volledige respons (CRc; CR met resterende huidafwijkingen die niet indicatief zijn voor actieve ziekte). Bij alle 65 eerder onbehandelde patiënten resulteerde ELZONRIS in een CR/CRc-percentage van 56,9% (95%-BI: 44,0, 69,2), dit omvatte 13 patiënten in de bevestigende werkzaamheidscohort waarbij het CR/CRc-percentage 53,8% (95%-BI: 25,1, 80,8) was (tabel 5).

Baselinekenmerken van patiënten worden weergegeven in tabel 4 en belangrijke werkzaamheidsmetingen in tabel 5.

Tabel 4: Baselinedemografica van patiënten met niet eerder behandelde BPDCN die werden behandeld met 12 mcg/kg ELZONRIS

Parameter	Niet eerder behandeld BPDCN N=65
Geslacht, N (%)	
Man	52 (80)
Vrouw	13 (20)
Ras, N (%)	
Wit	57 (88)
Ander	8 (12)
Leeftijd (jaren)	
Mediaan	68
Minimum, Maximum	22, 84

ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN in de uitgangssituatie, N (%)	
Huid	60 (92)
Beenmerg	32 (49)
Perifeer bloed	17 (26)
Lymfeklieren	33 (51)
Visceraal	10 (15)

Tabel 5: Werkzaamheidsmetingen van patiënten met niet eerder behandelde BPDCN die werden behandeld met 12 mcg/kg ELZONRIS

Parameter	Bevestigende cohort N=13	Niet eerder behandeld BPDCN N=29
Responspercentage		
CR/CRc*-percentage, N (%) (95%-BI)	7 (54) (25,1, 80,8)	37 (57) (44,0, 62,9)
Duur van CR/CRc (maanden)**		
Mediaan	NE	7,3
Minimum, Maximum	4,7, 28,5	0,7, 49,1
Totaal responspercentage, N (%) (95%-BI)	10 (77) (46,2, 95,0)	49 (75) (63,1, 85,2)
Brug naar stamceltransplantaat		
Percentage, N (%) (95%-BI)	6 (46) (19,2, 74,9)	21 (32) (21,2, 45,1)
Totale overleving		
Mediaan	18,9 (5,2, NE)	12,3 (9,3, 35,9)
Minimum, Maximum	0,2, 28,9	0,2, 49,7
12 maanden overleving, % (95%-BI)	53,8 (24,8, 76,0)	52,2 (38,5, 64,2)
18 maanden overleving, % (95%-BI)	53,8 (24,8, 76,0)	48,2 (34,6, 60,5)
24 maanden overleving, % (95%-BI)	46,2 (19,2, 69,6)	40,9 (27,5, 53,9)

* CRc wordt gedefinieerd als complete respons met resterende huidafwijking die niet indicatief is voor actieve ziekte.

** Duur van CR/CRc omvat patiënten die zijn overgeschakeld op stamceltransplantatie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ELZONRIS in alle subgroepen van pediatrische patiënten met BPDCN (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan

komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van tagraxofusp is geëvalueerd bij 43 patiënten met BPDCN. De meeste patiënten (n=38) hadden reeds bestaande ADA tegen de difterietoxine (DT)-component, als gevolg van eerdere vaccinatie. Reeds bestaande ADA resulteerde in hogere klaring en lagere tagraxofusp-concentraties. Tijdens behandeling ontwikkelden alle patiënten hoge ADA-titers en substantieel afgenomen concentraties vrij tagraxofusp (zie hieronder). Alle gegevens waarnaar hieronder wordt verwezen zijn gebaseerd op concentraties vrij tagraxofusp bij patiënten met BPDCN zonder reeds bestaande antilichamen tegen geneesmiddel (ADA, n=5) in de eerste behandelingscyclus. Beschrijvende informatie is opgenomen voor BPDCN-patiënten met reeds bestaande ADA's (n=38).

Distributie

Na toediening van ELZONRIS 12 mcg/kg via een 15 minuten durende infusie bij patiënten met BPDCN zonder reeds bestaande antilichamen tegen geneesmiddel (ADA, N=5), was het gemiddelde (standaard afwijking, SD) ongebonden gebied onder de plasmageneesmiddelconcentratie-tijd-curve (AUC_{unbound}) van vrij tagraxofusp op dag 1 van de eerste behandelingscyclus (C1D1) 230 (123) uur*mcg/l en maximale ongebonden plasmaconcentratie (C_{max}) 162 (58,1) mcg/l.

Het gemiddelde (SD) distributievolume van vrij tagraxofusp op C1D1 was 5,1 (1,9) l bij 4 patiënten met BPDCN zonder reeds bestaande ADA.

Eliminatie

Tagraxofusp zal naar verwachting worden afgebroken in peptiden en de aminozuren daarvan door proteolyse, zonder betrokkenheid van CYP of transporteiwitten.

De gemiddelde (SD) klaring van vrij tagraxofusp op C1D1 was 7,1 (7,2) l/uur bij 4 patiënten met BPDCN zonder reeds bestaande ADA en de gemiddelde (SD) terminale halfwaardetijd van tagraxofusp was 0,7 (0,3) uur.

Vorming van antilichamen tegen geneesmiddel (ADA) die van invloed is op farmacokinetiek

Patiënten met reeds bestaande ADA hadden lagere ongebonden tagraxofusplasmaconcentraties (AUC en C_{max}) op C1D1 dan patiënten zonder reeds bestaande ADA. Als gevolg van de beperking van de bioanalytische methode in aanwezigheid van ADA, kunnen geen kwantitatieve farmacokinetische parameters bij deze patiënten worden gegeven.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Gegevens verzameld in cyclus 3 lieten verhoogde ADA-titers en substantieel afgenomen concentraties vrije tagraxofusp zien. De klinische werkzaamheid is echter, ondanks de verminderde blootstelling, voorbij cyclus 1 aangetoond. Omdat de bioanalytische methode beperkingen heeft, is de bruikbaarheid van concentraties vrije tagraxofusp als responspredictor beperkt.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Als gevolg van de beperking van de bioanalytische methode worden de farmacokinetiek van tagraxofusp bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis en het effect van lichaamsgewicht, leeftijd en geslacht als onbekend beschouwd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tagraxofusp is niet onderzocht bij de pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniteit of genotoxiciteit uitgevoerd met tagraxofusp. Tagraxofusp is een recombinant eiwit en zal daarom naar verwachting geen directe interactie geven met DNA.

Bij humane equivalente doses van meer dan of gelijk aan 1,6 keer de aanbevolen dosis op basis van lichaamsoppervlaktegebied, werd ernstige tubulaire nierdegeneratie/necrose waargenomen bij cynomolgus-aper. Bij humane equivalente doses die gelijk zijn aan de aanbevolen dosis, werd degeneratie/necrose van de plexus choroideus in de hersenen waargenomen bij cynomolgus-aper. Deze bevindingen werden gewoonlijk na 5 dagen dagelijks doseren opgemerkt. De omkeerbaarheid van deze bevinding werd bij lagere doses niet beoordeeld, maar de bevinding was onomkeerbaar en werd geleidelijk ernstiger op een humaan equivalente dosis van 1,6 keer de aanbevolen dosis, 3 weken nadat de dosering stopte. Deze bevindingen bij nier en plexus choroideus worden gezien als waarschijnlijk relevant voor de klinische situatie.

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met tagraxofusp. Een op literatuur gebaseerde risicobeoordeling geeft aan dat blootstelling aan exogeen IL-3 of blokkade van IL-3 signalering embryotoxische effecten kan hebben op foetale hematopoëse en embryofocetale ontwikkeling. De effecten van blootstelling aan difterietoxine op placentaire en embryo-foetale ontwikkeling zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol
Natriumchloride
Sorbitol (E420)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na opening

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk na opening te worden gebruikt.

Na bereiding van de oplossing voor infusie

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik gedurende 4 uur bij 25°C is aangetoond.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bewaartijden bij gebruik en condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C ± 5°C).

Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I-plus-glazen injectieflacon met een butylrubberen stop en een aluminium/kunststof flip-off -afdichting met een inhoud van 1 ml concentraat.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Men dient zich te houden aan procedures voor de juiste hantering, inclusief persoonlijke beschermende uitrusting (bijv. handschoenen), en verwijdering van geneesmiddelen tegen kanker. De oplossing voor infusie dient bereid te worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met behulp van de juiste aseptische techniek tijdens het hanteren van dit geneesmiddel.

Bereiding en toediening

Bereiding van het infuus

Zorg ervoor dat de volgende componenten die nodig zijn voor het bereiden en toedienen van de dosis vóór het ontdooien van ELZONRIS beschikbaar zijn:

- Een spuitpomp voor infusie
- Een lege steriele flacon van 10 ml
- 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie
- Drie steriele injectiespuiten van 10 ml
- Een steriele injectiespuit van 1 ml
- Een mini-bifuse Y-naaldconnector
- Microbore-lijn
- Een 0,2 µm-inlinefilter met polyethersulfonmembraan met lage eiwitbinding

Alleen gebruiken wanneer de oplossing helder en kleurloos is of een paar witte tot doorschijnende deeltjes bevat.

Laat flacons gedurende maximaal 1 uur in de buitenverpakking op 25°C of lager ontdooien. Een flacon na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Bepaling van doseringshoeveelheid

Berekening voor het bepalen van de totale toe te dienen dosis ELZONRIS (ml) (zie rubriek 4.2):

$$\frac{\text{Dosis ELZONRIS (mcg/kg)} \times \text{lichaamsgewicht van de patiënt (kg)}}{\text{Verdunde flaconconcentratie (100 mcg/ml)}} = \text{Totale toe te dienen dosis (ml)}$$

Er is een 2-stappenproces nodig voor het bereiden van de definitieve dosis ELZONRIS:

Stap 1 – Bereid 10 ml van 100 mcg/ml ELZONRIS

- Gebruik een steriele injectiespuit van 10 ml, breng 9 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie over naar een lege steriele flacon van 10 ml.
- Draai de flacon met ELZONRIS voorzichtig rond om de inhoud te mengen, verwijder de dop en gebruik een steriele injectiespuit van 1 ml, zuig 1 ml ontdooide ELZONRIS op uit de productflacon.
- Breng de 1 ml ELZONRIS over in de flacon van 10 ml waarin de 9 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie zit. Keer, om de inhoud te mengen, de flacon ten minste 3 keer voorzichtig om. Niet hard schudden.
- Na verdunning is de definitieve concentratie van ELZONRIS 100 mcg/ml.

Stap 2 – Maak de ELZONRIS infusieset klaar.

- Bereken de benodigde hoeveelheid verdunde ELZONRIS (100 mcg/ml) volgens het gewicht van de patiënt.
- Zuig de benodigde hoeveelheid in een nieuwe injectiespuit. Als er meer dan 10 ml verdunde ELZONRIS (100 mcg/ml) nodig is voor de berekende dosis voor de patiënt, herhaal dan stap 1 met een tweede flacon ELZONRIS. Plak een etiket op de injectiespuit met ELZONRIS.
- Maak een afzonderlijke injectiespuit klaar voor gebruik met ten minste 3 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om de toedieningsset door te spoelen nadat de dosis ELZONRIS is afgegeven.
- Plak een etiket voor de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie op de injectiespuit voor doorspoelen.
- Sluit de injectiespuit voor doorspoelen met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie aan op een arm van de Y-naaldconnector en controleer of de klem gesloten is.
- Sluit de productspuit aan op de andere arm van de Y-naaldconnector en controleer of de klem gesloten is.
- Sluit het uiteinde van de Y-naaldconnector aan op de microbore-lijn.
- Verwijder de dop van de toevoerszijde van de 0,2 µm-inlinefilter en bevestig hem op het uiteinde van de microbore-lijn.
- Maak de klem van de Y-connector los die is aangesloten op de injectiespuit met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor doorspoelen. Vul de Y-naaldconnector tot aan de intersectie (niet de volledige infusieset vullen met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie). Maak de klem van de Y-naaldconnector opnieuw vast op de arm voor de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor doorspoelen.
- Verwijder de dop op het uiteinde van de 0,2 µm-inlinefilter en zet hem opzij. Maak de klem van de arm van de Y-naaldconnector die is aangesloten op de productinjectiespuit los en vul de volledige infusieset, inclusief de filter. Zet de dop van de filter terug en zet de klem van de Y-naaldconnectorlijn weer vast op de productzijde. De infusieset is nu klaar voor afgifte voor dosistoediening.

De verdunde oplossing dient na bereiding onmiddellijk te worden gebruikt.

Toediening

1. Maak een veneuze toegang en handhaaf met een steriele 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
2. Dien de bereide ELZONRIS-dosis via infusie gedurende 15 minuten toe met een spuitpomp. De totale infusietijd zal geregeld worden met behulp van een spuitpomp om de volledige dosis en de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor spoeling binnen 15 minuten af te geven.
3. Steek de injectiespuit met ELZONRIS in de spuitpomp, open de klem aan de ELZONRIS-zijde van de Y-naaldconnector en laat de bereide dosis ELZONRIS dosis inlopen.
4. Verwijder de injectiespuit met ELZONRIS zodra deze is geledigd, verwijder hem van de spuitpomp en plaats de injectiespuit met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor spoelen in de spuitpomp.
5. Open de klem op de zijde van de Y-naaldconnector met de injectiespuit met de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor spoelen en hervat infusie via de spuitpomp op de vooraf gespecificeerde stroomsnelheid om de resterende dosis ELZONRIS uit de infuuslijn te spoelen om de afgifte te voltooien.

Afvoeren

ELZONRIS is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1504/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodiek veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van ELZONRIS in elke lidstaat moet de houder van de handelsvergunning (MAH) zijn goedkeuring geven voor de inhoud en vorm van het lesprogramma, inclusief communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma, met de nationale bevoegde instantie.

Het lesprogramma is gericht op beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg om hun besef van de vroege klachten en verschijnselen van specifieke bijwerkingen in verband met capillairleksyndroom (CLS) te versterken.

De MAH zal zeker stellen dat in elke lidstaat waar ELZONRIS in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting ELZONRIS zullen gebruiken worden voorzien van het volgende lespakket:

- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenwaarschuwingskaart
- **Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**
 - Beschrijving van CLS dat zich bij ELZONRIS kan voordoen
 - Controleer hartfunctie en serumalbumine alvorens te starten met de behandeling met ELZONRIS
 - Monitor tijdens behandeling serumalbumine, gewichtstoename, eerste optreden of verergering van oedeem, inclusief longoedeem, en hypotensie inclusief hemodynamische instabiliteit
 - Informeer de patiënt over het risico van CLS en hoe CLS-symptomen te herkennen zijn
 - Geef de patiënten de patiëntenwaarschuwingskaart
- **Patiëntenwaarschuwingskaart:**
 - Dat behandeling met ELZONRIS het mogelijke risico op CLS kan verhogen
 - Klachten of verschijnselen van CLS
 - Patiënten die CLS ondervinden of vermoeden dienen onmiddellijk contact op te nemen met hun voorschrijvende arts
 - Contactgegevens van de arts die ELZONRIS voorschrijft

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om verdere veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor ELZONRIS te verzamelen moet de MAH de resultaten van een onderzoek op basis van een registratie bij patiënten met blastair plasmacytoïd dendritische celneoplasma (BPDCN) volgens een overeengekomen protocol indienen.	Rapporten moeten als onderdeel van de jaarlijkse

Beschrijving	Uiterste datum
	herbeoordeling worden ingediend

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELZONRIS 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
tagraxofusp

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 1 mg tagraxofusp in 1 ml concentraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Trometamol, natriumchloride, sorbitol (E420), water voor injecties. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 mg/ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bevroren bewaren en transporteren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1504/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ELZONRIS 1 mg/ml steriel concentraat
tagraxofusp
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 mg/ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ELZONRIS 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie tagraxofusp

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ELZONRIS en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ELZONRIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ELZONRIS bevat de werkzame stof tagraxofusp. Tagraxofusp, een geneesmiddel tegen kanker, is gemaakt van twee eiwitten uit verschillende bronnen. Een van de eiwitten kan kankercellen doden. Dit eiwit wordt door het tweede eiwit afgegeven aan de kanker cel.

ELZONRIS wordt gebruikt voor het behandelen van volwassen patiënten met blastair plasmacytoïd dendritische celneoplasma (BPDCN).

BPDCN is een kanker van een zeldzaam type van onvolgroeide immuuncellen in het beenmerg die ‘plasmacytoïde dendritische cellen worden genoemd’. Het kan veel organen beïnvloeden, waaronder de huid, beenmerg en lymfeklieren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet men er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u:

- nadat u met de behandeling bent begonnen plotseling zwaarder wordt, nieuwe of erger wordende zwelling in uw gezicht, ledematen of gewrichten (oedeem) krijgt, of duizeligheid ervaart (een teken van lage bloeddruk). Dit kunnen tekenen zijn van een mogelijk levensbedreigende aandoening, bekend als capillairleksyndroom. Voor meer gedetailleerde informatie zie “Capillairleksyndroom” in rubriek 4.

- een fluitend geluid krijgt tijdens het ademen (piepend ademhalen) of ademhalingsproblemen heeft, netelroos/huiduitslag, jeuk of zwelling (tekenen van een allergische reactie).
- u is verteld dat u een lage bloedplaatjesspiegel heeft (trombocytopenie).
- u is verteld dat u een lage spiegel van een bepaald type witte bloedcel heeft dat een neutrofiel (neutropenie) wordt genoemd.
- duizelig bent, minder vaak moet plassen, of last krijgt van verwardheid, braken, misselijkheid, zwelling, kortademigheid of veranderingen in hartritme (tekenen van tumorlyssyndroom).
- abnormale levertestresultaten heeft (mogelijke tekenen van ernstig leverletsel).
- erfelijke fructose-intolerantie (HFI) heeft, een zeldzame genetische aandoening waardoor u geen suikers afbreekt die in voedsel en dranken zitten.
- als u nier- of leverproblemen heeft.
- hoofdpijn begint te krijgen of verward of slaperig bent of problemen krijgt met spraak, zicht of geheugen.
- u is verteld dat u kanker in uw centraal zenuwstelsel (CZS) heeft. De arts kan u een ander geneesmiddel geven om dit te behandelen.

Uw arts zal u monitoren en regelmatige bloedonderzoeken uitvoeren om te controleren of u dit geneesmiddel veilig kunt gebruiken. Als u problemen heeft, kan uw behandeling tijdelijk worden gestopt en weer worden gestart wanneer u zich beter voelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ELZONRIS wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar. Dit is omdat er beperkte informatie is over hoe goed het werkt in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit geneesmiddel niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij u en uw arts besluiten dat het voordeel groter is dan het mogelijke risico voor uw ongeboren baby.

Tijdens de behandeling met ELZONRIS en gedurende ten minste 1 week na uw laatste dosis mag u geen borstvoeding geven. Het is niet bekend of ELZONRIS passeert in moedermelk.

Als u een vrouw bent die zwanger kan raken, zult u ongeveer een week voor het begin van de behandeling met ELZONRIS een zwangerschapstest krijgen.

U moet tot ten minste 1 week na uw laatste dosis ELZONRIS doorgaan met het nemen van uw anticonceptie. Praat met uw arts over welk anticonceptiemiddel voor u het beste is en voordat u besluit te stoppen met uw anticonceptie.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tagraxofusp heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

ELZONRIS bevat sorbitol (E420) en natrium

Sorbitol is een bron van fructose. Als u erfelijke fructose-intolerantie (HFI) heeft, een zeldzame genetische aandoening, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken. Patiënten met HFI kunnen fructose niet afbreken, dit kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

U moet uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt vertellen of u HFI heeft of als u niet langer zoet eten en drinken verdraagt omdat u misselijk bent worden, moet braken of andere onaangename effecten krijgt, zoals een opgeblazen gevoel, maagkramp of diarree.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

ELZONRIS wordt u in het ziekenhuis of de kliniek onder toezicht van een arts gegeven.

Ongeveer een uur voordat uw behandeling begint, krijgt u een aantal geneesmiddelen die een allergische reactie helpen voorkomen, zoals antihistaminen, een corticosteroïde en paracetamol.

De hoeveelheid ELZONRIS die u krijgt is gebaseerd op uw lichaamsgewicht en zal door uw arts worden berekend. De aanbevolen dagelijkse dosis is 12 microgram per kilo van uw lichaamsgewicht. Het wordt u gedurende de eerste 5 dagen van een cyclus van 21 dagen eenmaal daags, gedurende 15 minuten als een druppelinfusie in een ader (intraveneuze infusie) gegeven.

De eerste cyclus zal u in het ziekenhuis worden gegeven. U wordt tijdens de behandeling en gedurende ten minste 24 uur na de laatste dosis gecontroleerd op bijwerkingen.

U zult gewoonlijk meer dan één behandelingscyclus krijgen. Uw arts zal beslissen hoeveel behandelingen u zult krijgen.

Wanneer de eerste cyclus geen nadelige bijwerkingen veroorzaakt, kan uw volgende cyclus in een kliniek worden gegeven. U zult tijdens de behandeling worden gecontroleerd.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Het is zeer belangrijk dat u zich aan alle afspraken voor het ontvangen van dit middel houdt. Als u een afspraak mist, vraag uw arts dan wanneer u uw volgende dosis kunt krijgen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met dit middel zonder dit eerst te bespreken met uw arts. Stoppen met uw behandeling kan uw aandoening verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle geneesmiddelen kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen:

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u de volgende bijwerkingen krijgt, omdat u dringend de hulp van een arts nodig heeft:

- een van de volgende of een combinatie van: gewichtstoename, zwelling of opgeblazen gevoel, dat in verband kan worden gebracht met minder vaak plassen, moeite met ademen, opgezette buik en een vol gevoel hebben en een algeheel gevoel van vermoeidheid. Deze klachten ontwikkelen zich gewoonlijk snel. Dit zijn tekenen van een aandoening die "capillairleksyndroom" wordt genoemd waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam kan lekken en waarbij u snel de hulp van een arts nodig heeft.

Andere bijwerkingen:

Vertel het uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Abnormale bloedtests (minder bloedplaatjes [trombocytopenie]; rode bloedcellen [anemie]; minder albumine in het bloed [hypoalbuminemie])
- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Misselijk zijn of overgeven (misselijkheid; braken)
- Koorts (pyrexie)
- Koude rillingen
- Vermoeidheid (fatigue)
- Zwelling van ledematen en/of gewrichten (perifeer oedeem)
- Abnormale leverfunctietest (aspartaataminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd)
- Gewichtstoename

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Huidinfectie (cellulitis)
- Verminderd aantal witte bloedcellen met/zonder koorts (neutropenie, leukopenie, lymfopenie; febriele neutropenie)
- Complicaties als gevolg van afbraak van kankercellen (tumorlyssyndroom)
- Reactie op behandeling (inclusief koorts, misselijkheid, hoofdpijn, huiduitslag, snelle hartslag) (intoxicatie door cytokine)
- Abnormale bloedtests (verhoogd aantal witte bloedcellen [leukocytose], verhoogd urinezuur in het bloed [hyperurikemie]; verminderd calcium in het bloed [hypocalciëmie]; verminderd magnesium in het bloed [hypomagnesiëmie]; verminderd natrium in het bloed [hyponatriëmie]; verminderd kalium in het bloed [hypokaliëmie], verhoogd bloedkalium [hyperkaliëmie], verhoogd bloedfosfaat [hyperfosfatemie], verhoogd galpigment in het bloed [hyperbilirubinemie], verhoogde bloedsuikerspiegel [hyperglykemie], meer tijd nodig voor bloedstolling [geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, internationale genormaliseerde ratio verhoogd])
- Verminderde eetlust
- Verward zijn
- Flauwvallen (syncope)
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Wazig zien
- Vocht rond het hart (pericardiale effusie)
- Abnormale of snelle hartslag (tachycardie, sinustachycardie)
- Rood aanlopen (flushing)
- Verlaagd zuurstofniveau in het lichaam (hypoxie)
- Vocht in de longen (longoedeem)
- Voctophoping rond de longen, wat ademloosheid (pleurale effusie) kan veroorzaken
- Ademhalingsproblemen (dyspneu)
- Neusbloeding (epistaxis)
- Hoesten
- Moeite met slikken (dysfagie)
- Diarree
- Verstopping (constipatie)
- Droge mond of een gezwollen en pijnlijke mond (stomatitis)
- Het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed en klachten van de maag (indigestie en dyspepsie)
- Jeukende huid (pruritus)
- Huiduitslag
- Excessief zweten (hyperhidrose)
- Zeer kleine paarse, rode of blauwe vlekjes op de huid (petechie)
- Pijn in de schouders, nek, polsen, benen, en/of armen (pijn in de ledematen), borst, rug, gewrichten (artralgie), spieren (myalgie) of botten.
- Spierzwakte
- Nieren stoppen plotseling met werken (acuut nierletsel) en/of abnormale nierfunctietests (verhoogd bloedcreatinine)

- Griepachtige klachten zoals pijntjes en pijn, koorts en rillen
- Pijn op de borst
- Algemeen gevoel van onwel zijn (malaise)
- Abnormaal hartritme (elektrocardiogram QT verlengd)
- Verhoogde enzymenspiegel in het bloed waargenomen bij bloedtests (lactaatdehydrogenase, alkalinefosfatase en creatinefosfokinase)
- Rood aanlopen, rillen, aanvallen, koorts, moeite met ademen, lage bloeddruk, snelle hartslag, plotselinge zwelling van uw gezicht, tong of problemen met slikken tijdens de infusie of na de infusie op de eerste dag van de behandeling (infusie-gerelateerde reactie)
- Bloeduitstorting (contusies)

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Longinfectie (pneumonie)
- Urineweginfectie
- Tandvleesziekte (gingivitis) inclusief bloedend tandvlees
- Bloedtestafwijkingen (verlaagd fosfaat in het bloed [hypofosfatemie], verhoogd melkzuur in de bloedstroom [lactische acidose/acidose], verlaagd niveau van een bloedstollingseiwit [bloedfibrinogeen verlaagd])
- Ongewone stemmingswisselingen inclusief depressie en angst
- Slaapproblemen (insomnie)
- Hersenfunctiestoornissen (encefalopathie/ metabole encefalopathie)
- Beroerte
- Verlies van beweging in het gezicht (faciale paralyse)
- Aanhoudende slechte smaak in de mond (dysgeusie)
- Verergering van multipele sclerose (recidive)
- Slaperigheid (somnia)
- Tinteling of dof gevoel (paresthesie, perifere sensorische neuropathie)
- Spierzwakte (perifere motorneuropathie)
- Bloeding in het wit van het oog (conjunctivale hemorrhagie)
- Rode ogen (oculaire hyperemie)
- Glasachtige drijvers
- Onregelmatige hartslag die ertoe kan leiden dat het hart stopt (supraventriculaire extrasystolen, kamerfibrillatie, boezemfibrillatie)
- Trage hartslag (bradycardie)
- Hartaanval (myocardinfarct)
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Longen werken niet zoals ze zouden moeten, waardoor ademloosheid ontstaat (respiratoir falen)
- Luidruchtige ademhaling (piepend ademen)
- Mond en/of keelpijn (orofaryngeale pijn)
- Snelle ademhaling (tachypneu)
- Opgezette maag en maagpijn
- Blaren op de tong
- Bloedblaren op de tong (tonghematoom)
- Zwelling van het gezicht, de tong, ledematen of gewrichten (angio-oedeem)
- Roodheid, zwelling en pijn op de handpalmen en/of de voetzolen (palmar-plantair erythrocytose syndroom)
- Netelroos (urticaria)
- Haaruitval (alopecia)
- Huidpijn
- Droge, rode, jeukende huid en/of zweren in de onderbenen (stasis dermatitis)
- Koud zweten
- Droge huid
- Pijn in gewrichten, spieren en/of botten, inclusief het stuitje (musculoskeletale pijn, coccygodynie)
- Spierspasmus
- Spierpijn, zwakte, donkere of bruine urine (rhabdomyolyse)
- Nierfalen
- Moeite met plassen

- Pijn in de onderrug/ buik en/of pijnlijk plassen (urine­wegpijn)
- Vaak plassen overdag (pollakisurie)
- Abnormale urinetest (verhoogd eiwit [proteïnurie])
- Onvermogen de bijwerkingen van dit geneesmiddel te verdragen (geneesmiddelintolerantie)
- Lage lichaamstemperatuur (hypothermie)
- Koorts of lage lichaamstemperatuur, verhoogde hartslag, snellere ademhaling (systemisch inflammatoir responssyndroom)
- Toename van tijd die wordt genomen voor bloedstolling (getoond in bloedtests)
- Positieve test voor bacteriën
- Gewichtsverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de flacon en de doos na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacon: Bevroren bewaren en transporteren $-20\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Verdunde oplossing: Onmiddellijk gebruiken of bewaren beneden 25°C en binnen 4 uur gebruiken. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal geneesmiddelen afvoeren die u niet meer gebruikt. Als geneesmiddelen op de juiste manier worden afgevoerd worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tagraxofusp. Elke injectieflacon bevat 1 mg tagraxofusp in concentraat van 1 ml.
- De andere stoffen zijn trometamol, natriumchloride, sorbitol (E420) en water voor injectie (zie rubriek 2 ‘ELZONRIS bevat sorbitol (E420) en natrium’).

Hoe ziet dit middel eruit en hoeveel zit er in de verpakking?

ELZONRIS concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere, kleurloze vloeistof. Er kunnen een paar witte tot doorzichtige deeltjes aanwezig zijn.

De verpakkingsgrootte is 1 glazen injectieflacon per doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Italia

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

Deutschland

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

Österreich

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

España

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

France

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Algemene voorzorgsmaatregelen

Men dient zich te houden aan procedures voor de juiste hantering, inclusief persoonlijke beschermende uitrusting (bijv. handschoenen) en verwijdering van geneesmiddelen tegen kanker. De oplossing voor infusie dient bereid te worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met behulp van de juiste aseptische techniek tijdens het hanteren van dit geneesmiddel.

Bereiding en toediening

Bereiding van het infuus

Zorg ervoor dat de volgende componenten die nodig zijn voor het bereiden en toedienen van de dosis vóór het ontdooien van ELZONRIS beschikbaar zijn:

- Een spuitpomp voor infusie
- Een lege steriele flacon van 10 ml
- 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie
- Drie steriele injectiespuiten van 10 ml
- Een steriele injectiespuit van 1 ml
- Een mini-bifuse Y-naaldconnector
- Microbore-lijn
- Een 0,2 µm-inlinefilter met polyethersulfonmembraan met lage eiwitbinding

Alleen gebruiken wanneer de oplossing helder en kleurloos is of een paar witte tot doorschijnende deeltjes bevat.

Laat flacons gedurende maximaal 1 uur in de buitenverpakking op 25°C of lager ontdooien. Een flacon na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Bepaling van doseringshoeveelheid

Berekening voor het bepalen van de totale toe te dienen dosis ELZONRIS (ml) (zie rubriek 4.2):

$$\frac{\text{Dosis ELZONRIS mcg/kg} \times \text{lichaamsgewicht van de patiënt (kg)}}{\text{Verdunde flaconconcentratie (100 mcg/ml)}} = \text{Totale toe te dienen dosis (ml)}$$

Er is een 2-stappenproces nodig voor het bereiden van de definitieve dosis ELZONRIS:

Stap 1 – Bereid 10 ml van 100 mcg/ml ELZONRIS

- Gebruik een steriele injectiespuit van 10 ml, breng 9 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie over naar een lege steriele flacon van 10 ml.
- Draai de flacon met ELZONRIS voorzichtig rond om de inhoud te mengen, verwijder de dop en gebruik een steriele injectiespuit van 1 ml, zuig 1 ml ontdooide ELZONRIS op uit de productflacon.
- Breng de 1 ml ELZONRIS over in de flacon van 10 ml waarin de 9 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie zit. Keer, om de inhoud te mengen, de flacon ten minste 3 keer voorzichtig om. Niet hard schudden.
- Na verdunning is de definitieve concentratie van ELZONRIS 100 mcg/ml.

Stap 2 – Maak de ELZONRIS infusieset klaar.

- Bereken de benodigde hoeveelheid verdunde ELZONRIS (100 mcg/ml) volgens het gewicht van de patiënt.
- Zuig de benodigde hoeveelheid in een nieuwe injectiespuit. Als er meer dan 10 ml verdunde ELZONRIS (100 mcg/ml) nodig is voor de berekende dosis voor de patiënt, herhaal dan stap 1 met een tweede flacon ELZONRIS. Plak een etiket op de injectiespuit met ELZONRIS.

- Maak een afzonderlijke injectiespuit klaar voor gebruik met ten minste 3 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om de toedieningsset door te spoelen nadat de dosis ELZONRIS is afgegeven.
- Plak een etiket voor de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie op de injectiespuit voor doorspoelen.
- Sluit de injectiespuit voor doorspoelen met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie aan op een arm van de Y-naaldconnector en controleer of de klem gesloten is.
- Sluit de productspuit aan op de andere arm van de Y-naaldconnector en controleer of de klem gesloten is.
- Sluit het uiteinde van de Y-naaldconnector aan op de microbore-lijn.
- Verwijder de dop van de toevoerzijde van de 0,2 µm-inlinefilter en bevestig hem op het uiteinde van de microbore-lijn.
- Maak de klem van de Y-connector los die is aangesloten op de injectiespuit met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor doorspoelen. Vul de Y-naaldconnector tot aan de intersectie (niet de volledige infusieset vullen met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie). Maak de klem van de Y-naaldconnector opnieuw vast op de arm voor de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor doorspoelen.
- Verwijder de dop op het uiteinde van de 0,2 µm-inlinefilter en zet hem opzij. Maak de klem van de arm van de Y-naaldconnector die is aangesloten op de productinjectiespuit los en vul de volledige infusieset, inclusief de filter. Zet de dop van de filter terug en zet de klem van de Y-naaldconnectorlijn weer vast op de productzijde. De infusieset is nu klaar voor afgifte voor dosistoediening.

De verdunde oplossing dient na bereiding onmiddellijk te worden gebruikt.

Toediening

1. Maak een veneuze toegang en handhaaf met een steriele 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
2. Dien de bereide ELZONRIS-dosis via infusie gedurende 15 minuten toe met een spuitpomp. De totale infusietijd zal geregeld worden met behulp van een spuitpomp om de volledige dosis en de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor spoeling binnen 15 minuten af te geven.
3. Steek de injectiespuit met ELZONRIS in de spuitpomp, open de klem aan de ELZONRIS-zijde van de Y-naaldconnector en laat de bereide dosis ELZONRIS dosis inlopen.
4. Verwijder de injectiespuit met ELZONRIS zodra deze is geledigd, verwijder hem van de spuitpomp en plaats de injectiespuit met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor spoelen in de spuitpomp.
5. Open de klem op de zijde van de Y-naaldconnector met de injectiespuit met de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor spoelen en hervat infusie via de spuitpomp op de vooraf gespecificeerde stroomsnelheid om de resterende dosis ELZONRIS uit de infuuslijn te spoelen om de afgifte te voltooien.