

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELZONRIS 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Tagraxofusp. Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tagraxofusp.

Tagraxofusp ist ein Diphtherietoxin-Interleukin-3 (IL-3)-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose Flüssigkeit. Einige wenige weiße bis durchsichtige Partikel können vorhanden sein.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ELZONRIS wird angewendet als Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von ELZONRIS muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Eine geeignete Reanimationsausrüstung muss zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 12 µg/kg Tagraxofusp, verabreicht einmal täglich als intravenöse Infusion über 15 Minuten an den Tagen 1–5 eines 21-tägigen Zyklus. Der Behandlungszeitraum kann bei Behandlungsverzögerungen bis zu Zyklustag 10 verlängert werden. Die Behandlung ist bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Erster Behandlungszyklus

Der erste Zyklus ELZONRIS soll nach stationärer Aufnahme des Patienten angewendet werden. Die Patienten müssen nach der letzten Infusion mindestens 24 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit oder eines Kapillarlecksyndroms überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

droms überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nachfolgende Behandlungszyklen

ELZONRIS kann im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum angewendet werden, das für die Intensivüberwachung von Patienten mit in Behandlung befindlichen Krebserkrankungen des blutbildenden Systems entsprechend ausgerüstet ist.

Vormedikation

Die Patienten müssen etwa 60 Minuten vor Infusionsbeginn eine Vorbehandlung mit einem H1-Histamin-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin-Hydrochlorid), einem H2-Histamin-Antagonisten (z. B. Ranitidin), einem Corticosteroid (z. B. 50 mg intravenöses Methylprednisolon oder ein gleichwertiges Arzneimittel) und Paracetamol erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen

Vor der Zubereitung jeder Dosis ELZONRIS sind die Vitalparameter sowie die Albumin-, Transaminasen- und Kreatinin-Werte zu kontrollieren. Siehe Tabelle 1 bezüglich der empfohlenen Dosisanpassungen und Tabelle 2 bezüglich der Leitlinien für die Behandlung eines Kapillarlecksyndroms (CLS).

Während der Behandlung müssen die Vitalparameter häufig kontrolliert werden.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Im Allgemeinen war die Sicherheit bei mit ELZONRIS behandelten älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und Patienten unter 65 Jahren vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ELZONRIS bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

ELZONRIS ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Die zubereitete Dosis verdünntes ELZONRIS ist mithilfe einer Spritzenpumpe für Infusionen über 15 Minuten zu geben. Die Ge-

Tabelle 1: Empfohlene Anpassungen des Dosierungsschemas von ELZONRIS

| Parameter | Schweregradkriterien | Dosisanpassung |
|---|--|--|
| Serumalbumin | Serumalbumin < 3,5 g/dl oder Abnahme um ≥ 0,5 g/dl gegenüber dem vor Beginn des laufenden Zyklus gemessenen Wert | Siehe Leitlinien für die CLS-Behandlung (Tabelle 2) |
| Körpergewicht | Gewichtszunahme um ≥ 1,5 kg gegenüber dem Körpergewicht vor der Behandlung am vorherigen Behandlungstag | Siehe Leitlinien für die CLS-Behandlung (Tabelle 2) |
| Aspartat- Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) | Anstieg von ALT oder AST auf das > 5-Fache des oberen Normalwerts | Mit der Behandlung warten, bis die Transaminasenanstiege das ≤ 2,5-Fache des oberen Normalwerts betragen. |
| Serumkreatinin | Serumkreatinin > 1,8 mg/dl (159 µmol/l) oder Kreatinin-Clearance < 60 ml/Minute | Mit der Behandlung warten, bis der Serumkreatininwert auf ≤ 1,8 mg/dl (159 µmol/l) gesunken ist oder die Kreatinin-Clearance bei ≥ 60 ml/Minute liegt. |
| Systolischer Blutdruck | Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder ≤ 80 mmHg | Mit der Behandlung warten, bis der systolische Blutdruck < 160 mmHg oder > 80 mmHg liegt. |
| Herzfrequenz | Herzfrequenz ≥ 130 S/min oder ≤ 40 S/min | Mit der Behandlung warten, bis die Herzfrequenz < 130 S/min oder > 40 S/min liegt. |
| Körpertemperatur | Körpertemperatur ≥ 38 °C | Mit der Behandlung warten, bis die Körpertemperatur < 38 °C beträgt. |
| Überempfindlichkeitsreaktionen | Leicht oder mittelschwer | Mit der Behandlung warten, bis die leichte oder mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktion abgeklungen ist. Die ELZONRIS-Behandlung mit der gleichen Infusionsrate wieder aufnehmen. |

Tabelle 2: Leitlinien für die Behandlung eines Kapillarlecksyndroms (CLS)

| Zeitpunkt des Auftretens | CLS-Anzeichen/Symptom | Empfohlene Maßnahme | Einstellung der ELZONRIS-Dosis |
|---|---|---|--|
| Vor der ersten Dosis ELZONRIS in Zyklus 1 | Serumalbumin < 3,2 g/dl | Anwendung von ELZONRIS, wenn Serumalbumin \geq 3,2 g/dl liegt. | |
| Während der ELZONRIS-Behandlung | Serumalbumin < 3,5 g/dl | Gabe von 25 g intravenösem Albumin alle 12 Stunden (oder häufiger, falls zweckmäßig), bis das Serumalbumin \geq 3,5 g/dl liegt UND nicht um \geq 0,5 g/dl niedriger ist als der vor Beginn der ELZONRIS-Behandlung im laufenden Zyklus gemessene Albumin-Wert | Mit der Behandlung warten, bis das relevante CLS-Anzeichen/Symptom abgeklungen ist. ¹ |
| | Serumalbumin um \geq 0,5 g/dl niedriger als der vor Beginn der ELZONRIS-Behandlung im laufenden Zyklus gemessene Albumin-Wert | Gabe von 25 g intravenösem Albumin (alle 12 Stunden oder häufiger, falls zweckmäßig) und Management des Flüssigkeitsstatus wie es klinisch angezeigt ist (z. B. allgemein mit intravenösen Flüssigkeitsgaben und Vasopressoren bei Hypotonie und mit Diuretika bei Normotonie oder Hypertonie) bis zur Rückbildung der Gewichtszunahme (d. h. die Gewichtszunahme beträgt nicht mehr \geq 1,5 kg gegenüber dem Körpergewicht vor der Behandlung am Vortag.). | |
| | Das Körpergewicht vor der Behandlung ist um \geq 1,5 kg höher als das Körpergewicht vor der Behandlung am Vortag | Gabe von 25 g intravenösem Albumin (alle 12 Stunden oder häufiger, falls zweckmäßig), bis der Serumalbumin-Wert \geq 3.5 g/dl liegt. Gabe von 1 mg/kg Methylprednisolon (oder einem gleichwertigen Arzneimittel) pro Tag bis zur Rückbildung des CLS-Anzeichens/ Symptoms oder wie es klinisch angezeigt ist. Aggressives Management des Flüssigkeitsstatus und der Hypotonie, falls vorhanden, ggf. mit intravenösen Flüssigkeitsgaben und/oder Diuretika oder einer anderen Blutdruckbehandlung bis zur Rückbildung des CLS- Anzeichens/ Symptoms oder wie es klinisch angezeigt ist. | |
| | Ödem, Hypervolämie und/oder Hypotonie | | |

¹ Wenn mit der ELZONRIS-Dosis abgewartet wird:

- Die Behandlung mit ELZONRIS kann im gleichen Zyklus wieder aufgenommen werden, wenn sich alle Anzeichen/Symptome des CLS zurückgebildet haben und bei dem Patienten keine Maßnahmen zur Behandlung der hämodynamischen Instabilität erforderlich waren.
- Die Behandlung soll für den Rest des Zyklus unterbleiben, wenn sich die Anzeichen/Symptome des CLS nicht zurückgebildet haben oder wenn bei dem Patienten Maßnahmen zur Behandlung einer hämodynamischen Instabilität erforderlich waren (z. B. erforderliche intravenöse Flüssigkeitsgaben und/oder Vasopressoren zur Behandlung von Hypotonie) (auch nach der Rückbildung).
- Die Behandlung kann im nächsten Zyklus nur dann wieder aufgenommen werden, wenn sich alle Anzeichen/Symptome des CLS zurückgebildet haben und der Patient hämodynamisch stabil ist.

samtinfusionsdauer ist zu kontrollieren und die vollständige Dosis sowie die 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen sind innerhalb von 15 Minuten mithilfe einer Spritzenpumpe für Infusionen zu geben.

ELZONRIS darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden. Es muss über eine gesonderte intravenöse Leitung gegeben und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Vor der Infusion muss ein venöser Zugang hergestellt und mittels 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen aufrechterhalten werden.

Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Kapillarlecksyndrom

Es liegen Berichte über ein Kapillarlecksyndrom (CLS), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, vor. Die meisten Fälle traten in den ersten fünf Tagen des ersten Behandlungszyklus auf. Die häufigsten Anzeichen und Symptome des CLS waren Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie und Hypotonie. Die Inzidenz von Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie, Hypotonie und erhöhten Blutsiegeln von alkalischer Phosphatase war jeweils bei Patienten mit CLS höher als bei Patienten ohne CLS. Über Nierenversagen und eine akute Nierenschädigung wurde bei zwei Patienten mit BPDCN sowie bei einem Patienten mit AML infolge eines CLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung der Behandlung muss sichergestellt werden, dass der Patient eine adäquate Herzfunktion und einen Serumalbumin-Wert \geq 3,2 g/dl hat. Während der Behandlung sind die Serumalbuminspiegel regelmäßig vor jeder Anwendung einer Dosis zu kontrollieren. Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine häufigere Überwachung notwendig sein. Darüber hinaus muss der Patient auf andere Anzeichen/Symptome für ein CLS untersucht werden, wie z. B. Gewichtszunahme, ein neu aufgetretenes oder sich verschlimmerndes Ödem, einschließlich Lungenödem, und Hypotonie, einschließlich hämodynamische Instabilität (siehe Tabelle 2).

Die Patienten müssen angehalten werden, auf CLS-Symptome zu achten, und sind darauf hinzuweisen, wann sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen. Eine Supplementierung mit intravenösem Albumin und Behandlungsunterbrechungen können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei ELZONRIS berichtet. Häufig gemeldete Reaktionen waren (generalisierter/makulo-papulöser) Ausschlag, Giemen, Pruritus, Angioödem, Gesichtsschwellung und Hitzegefühl (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind während der Behandlung auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. Je nach Schweregrad und den erforderlichen Interventionen ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen und nach Abklingen der Symptome wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Blutbildanomalien

Es liegen Berichte über Thrombozytopenie und Neutropenie bei Patienten vor, die eine Monotherapie mit ELZONRIS erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Ereignisse wurden in Behandlungszyklus 1 und 2 gemeldet. Sie waren nicht dosisbegrenzend und traten in nachfolgenden Behandlungszyklen nicht mehr auf. Die Patienten müssen routinemäßig überwacht und gegebenenfalls behandelt werden, wenn es klinisch erforderlich ist.

Tumorlysesyndrom

ELZONRIS kann ein Tumorlysesyndrom (TLS) auslösen, das aufgrund seiner schnellen Antitumorwirkung tödlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

Das TLS ist anhand der klinischen Präsentation und Symptomen wie akute Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Hyperurikämie oder Hyperphosphatämie durch den Tumorzellzerfall zu identifizieren. Patienten, die wegen einer großen Tumorlast als Hochrisikopatienten für ein TLS eingestuft werden, sind je nach klinischer Indikation zu behandeln, einschließlich Korrektur von Elektrolytentgleisungen, Überwachung der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts, und sollen eine unterstützende Behandlung erhalten.

Hepatotoxizität

Die Behandlung mit ELZONRIS war mit Leberenzymanstiegen verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Bei einem Patienten, der ELZONRIS in einer höheren Dosis (16 µg/kg) erhielt, wurde über akute Leberinsuffizienz und Leber-Enzephalopathie berichtet. Während der Behandlung müssen die ALT- und AST-Werte regelmäßig vor Beginn jeder Anwendung kontrolliert werden. Bei einem Anstieg der Transaminasenwerte auf über das 5-Fache des oberen Normalwerts ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen und bei Transaminasenwertenvom ≤ 2,5-Fachen des oberen Normalwerts wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Läsionen des Plexus choroideus

In präklinischen Studien wurde eine Entzündung im Bereich des Plexus choroideus festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Dieser Befund wurde in klinischen Studien nicht beobachtet, aber wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Schädigung im Zentralnervensystem (ZNS) hindeuten, wird zu einer vollständigen neurologischen Untersuchung geraten.

BPDCN mit ZNS-Beteiligung

Es ist nicht bekannt, ob Tagraxofusp die Blut-Hirn-Schranke passiert. Bei Vorliegen einer ZNS-Erkrankung sind andere Behandlungsmöglichkeiten zu erwägen.

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

Bei gebärfähigen Frauen ist innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn ein negativer Schwangerschaftstest einzuholen. Vor Anwendung der ersten Dosis und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis muss eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden.

Hereditäre Fructoseintoleranz

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Natriumempfindlichkeit

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

Bei gebärfähigen Frauen ist innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn ein negativer Schwangerschaftstest einzuholen. Vor Anwendung der ersten Dosis und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis muss eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von ELZONRIS bei Schwangeren vor.

Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Tagraxofusp durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

ELZONRIS darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tagraxofusp aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tagraxofusp/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit ELZONRIS und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Tagraxofusp durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten über die Wirkung von Tagraxofusp auf die Fertilität des Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ELZONRIS hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die während der Behandlung mit ELZONRIS auftreten kann, ist ein CLS (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), das bei 18 % der Patienten gemeldet wurde. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CLS betrug 6 Tage.

Nebenwirkungen, die bei ≥ 20 % der mit ELZONRIS behandelten Patienten auftraten, waren Hypoalbuminämie, Transaminasenanstiege, Thrombozytopenie, Übelkeit, Fatigue und Pyrexie.

Nebenwirkungen von Grad 3 und höher nach den CTCAE-Kriterien (*Common Terminology Criteria for Adverse events*), die bei > 5 % der Patienten auftraten, waren Transaminasenanstiege, Thrombozytopenie und Anämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit sowie nach bevorzugten Begriffen aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien für das Auftreten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100).

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien an Patienten mit Krebserkrankungen des blutbildenden Systems (N = 176) festgestellt, darunter 89 Patienten mit BPDCN. In diesen Studien wurde ELZONRIS als Monotherapie in Dosen von 7 µg/kg (12/176, 7 %), 9 µg/kg (9/176, 5 %) und 12 µg/kg (155/176, 88 %) angewendet. Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen bei Patienten mit BPDCN waren mit denen der gesamten untersuchten Population vergleichbar.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kapillarlecksyndrom

Ein Kapillarlecksyndrom wurde bei 18 % (32/176) der Patienten festgestellt, darunter 12 % (21/176) mit Grad 2, 3 % (6/176) mit Grad 3, 1 % (2/176) mit Grad 4 sowie 1,7 % (3/176) mit tödlichem Verlauf. Von den 25 Patienten, die nach dem Auftreten eines CLS die Behandlung wieder aufnahmen, kam es nur bei 1 Patienten zum Wiederauftreten des CLS. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CLS war kurz (6 Tage) und bis auf 2 Patienten trat das CLS bei allen erstmals in Behandlungszyklus 1 auf. Bei keinem Patienten trat das CLS erstmals nach Zyklus 2 auf. Die Gesamtinzidenz des CLS war bei Patienten mit BPDCN vergleichbar (20 %, 18/89), darunter 12 % (11/89) mit Grad 2, 2 % (2/89) mit Grad 3, 2 % mit Grad 4 (2/89) und 3 Fälle (3 %) mit tödlichem Ausgang. Die Patienten müssen vor der Anwendung von ELZONRIS eine adäquate Herzfunktion haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorgan-klasse

| MedDRA-System Organklasse | Häufigkeit aller CTCAE-Grade | Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher |
|--|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig Zellulitis Gelegentlich Pneumonie Harnwegsinfektion Gingivitis | Keine |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr häufig Thrombozytopenie Anämie Häufig Febrile Neutropenie Neutropenie Leukopenie Leukozytose Lymphopenie | Sehr häufig Thrombozytopenie Häufig Febrile Neutropenie Anämie Neutropenie Leukopenie Lymphopenie Gelegentlich Leukozytose |
| Erkrankungen des Immunsystems | Häufig Zytokinfreisetzungssyndrom | Gelegentlich Zytokinfreisetzungssyndrom |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Sehr häufig Hypoalbuminämie Häufig Verminderter Appetit Tumorlysesyndrom Hyperglykämie Hyperurikämie Hypokalziämie Hypomagnesiämie Hyponatriämie Hypokaliämie Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Gelegentlich Hypophosphatämie Laktatazidose Azidose | Häufig Tumorlysesyndrom Hyperglykämie Hypoalbuminämie Hyponatriämie Gelegentlich Hyperurikämie Hypokalziämie Hypokaliämie Laktatazidose Azidose |
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig Verwirrheitszustand Gelegentlich Angst Depression Insomnie Veränderungen des mentalen Zustands | Keine |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig Synkope Kopfschmerz Schwindelgefühl Gelegentlich Enzephalopathie Metabolische Enzephalopathie Apoplexie Gesichtslähmung Dysgeusie Rezidiv einer multiplen Sklerose Somnolenz Parästhesie Parosmie Periphere motorische Neuropathie Periphere sensorische Neuropathie | Häufig Synkope Gelegentlich Apoplexie Metabolische Enzephalopathie |
| Augenerkrankungen | Häufig Verschwommenes Sehen Gelegentlich Bindehautblutung Okulare Hyperämie Mouches volantes | Keine |

Lebertoxizität

ALT- und AST-Anstiege wurden von 47 % (83/176) bzw. 46 % (81/176) der mit einer ELZONRIS-Monotherapie behandelten Patienten als Nebenwirkungen gemeldet. ALT- und AST-Anstiege \geq Grad 3 wurden bei 23 % (40/176) bzw. 23 % (40/176) der Patienten gemeldet. Leberenzymanstiege traten bei den meisten Patienten in Zyklus 1 auf und erwiesen sich nach Behandlungsunterbrechungen als reversibel (siehe Abschnitt 4.4). Bei BPDCN-Patienten wurden eine ähnliche Zeit für das Auftreten und eine ähnliche Inzidenz beobachtet, wobei 51 % (45/89) der Patienten ALT- und AST-Anstiege als Nebenwirkungen zeigten, 23 % (40/89) waren \geq Grad 3. Zwei BPDCN-Patienten erfüllten die Laborkriterien für das Hy's Gesetz. In beiden Fällen wurden die Laborwertanomalien in Zyklus 1 festgestellt.

Blutbildanomalien

Thrombozytopenie wurde bei 30 % (53/176) der Patienten mit ELZONRIS-Monotherapie und bei 35 % (31/89) der BPDCN-Patienten gemeldet. Eine Thrombozytopenie von Grad \geq 3 wurde bei 23 % (40/176) der Patienten mit ELZONRIS-Monotherapie und bei 26 % (23/89) der BPDCN-Patienten gemeldet. Die meisten Thrombozytopenie Ereignisse wurden in Behandlungszyklus 1 und 2 gemeldet. Neutropenie wurde von 9 % (15/176) der Patienten mit ELZONRIS-Monotherapie und von 11 % (10/89) der BPDCN-Patienten gemeldet, wobei Ereignisse \geq Grad 3 bei 6 % (11/176) bzw. 8 % (7/89) gemeldet wurden.

Überempfindlichkeit

Auf Überempfindlichkeit hinweisende Reaktionen wurden bei 19 % (33/176) der Patienten mit ELZONRIS-Monotherapie und bei 17 % (15/89) der BPDCN-Patienten gemeldet, wobei Ereignisse \geq Grad 3 bei 3 % (6/176) bzw. 4 % (4/89) gemeldet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Die Immunantwort wurde durch Beurteilung der Bindungsreaktivität gegen Tagraxofusp im Serum (Anti-Drug-Antikörper; ADA) und die Untersuchung neutralisierender Antikörper durch Hemmung der funktionellen Aktivität untersucht. Die Immunantwort wurde mithilfe von zwei Immunassays bewertet. Mit dem ersten Assay wurde die gegen Tagraxofusp (ADA) gerichtete Reaktivität nachgewiesen, und mit dem zweiten Assay die Reaktivität gegen den Interleukin-3 (IL 3)-Teil von Tagraxofusp. Zwei zellbasierte Assays wurden verwendet, um das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern durch Hemmung einer zellbasierten funktionellen Aktivität zu untersuchen.

Von den 190 Patienten, die in vier klinischen Studien mit ELZONRIS behandelt wurden:

- wurden 94 % (176/187) der Patienten, die für das Vorliegen bereits bestehender ADA zu Studienbeginn vor der Behandlung auswertbar waren, als positiv bestätigt und 27 % waren positiv für das Auftreten neutralisierender Antikörper. Die hohe Prävalenz von ADA zu Studienbeginn war aufgrund einer Diphtherie-Impfung zu erwarten.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

| MedDRA-System Organklasse | Häufigkeit aller CTCAE-Grade | Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher |
|---|---|---|
| Herzerkrankungen | Häufig Perikarderguss Tachykardie Sinustachykardie Gelegentlich Kammerflimmern Supraventrikuläre Extrasystolen Vorhofflimmern Bradykardie Myokardinfarkt | Gelegentlich Kammerflimmern Perikarderguss Sinustachykardie Myokardinfarkt |
| Gefäßerkrankungen | Sehr häufig Kapillarlecksyndrom Hypotonie ^a Häufig Hitzegefühl Gelegentlich Hypertonie Hämatom | Häufig Kapillarlecksyndrom Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig Hypoxie Lungenödem Dyspnoe Epistaxis Pleuraerguss Husten Gelegentlich Ateminsuffizienz Giemen Oropharyngeale Schmerzen Tachypnoe | Häufig Hypoxie Lungenödem Gelegentlich Ateminsuffizienz Dyspnoe |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig Übelkeit Erbrechen Häufig Dysphagie Diarrhoe Stomatitis Dyspepsie Mundtrockenheit Obstipation Gelegentlich Aufgetriebener Bauch Abdominalschmerz Zahnfleischbluten Blasenbildung auf der Zunge Zungenhämatom | Gelegentlich Übelkeit |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Häufig Hyperbilirubinämie | Keine |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes | Häufig Pruritus Ausschlag ^b Hyperhidrose Petechien Gelegentlich Angioödem Gesichtsschwellung Palmar-plantares Erythrody- sthesie-Syndrom Urtikaria Alopezie Hautschmerzen Stauungsdermatitis Kalter Schweiß Hauttrockenheit | Gelegentlich Angioödem Ausschlag |

- wurden 100 % (N = 170) der Patienten, die für unter der Behandlung auftretende ADA auswertbar waren, positiv getestet, wobei die meisten Patienten am Ende des 2. Behandlungszyklus mit ELZONRIS einen Anstieg des ADA-Titers zeigten.
- waren 92 % (155/169) der ADA-positiven Patienten, die für das Vorliegen neutralisierender Antikörper nach der Behandlung auswertbar waren, positiv für neutralisierende Antikörper.
- wurden 75 % (129/171) der Patienten, die für unter der Behandlung auftretende Anti-IL-3-Antikörper auswertbar waren, positiv getestet. Die meisten Patienten wurden im 3. Behandlungszyklus mit ELZONRIS positiv getestet.
- waren 74 % (93/126) der Patienten, die positiv auf Anti-IL-3-Antikörper getestet wurden und für das Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern auswertbar waren, positiv für neutralisierende Antikörper.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit ELZONRIS gemeldet. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss sofort eine geeignete symptomatische Behandlung bereitgestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; andere antineoplastische Mittel,
ATC-Code: L01XX67

Wirkmechanismus

Tagraxofusp ist ein gegen CD123 gerichtetes Zytotoxin bestehend aus einem rekombinanten Fusionsprotein aus humanem Interleukin-3 (IL-3) und einem trunkierten Diphtherietoxin (DT), das sich gezielt gegen CD-123

Fortsetzung der Tabelle

| MedDRA-System Organklasse | Häufigkeit aller CTCAE-Grade | Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher |
|--|--|---|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Häufig Rückenschmerzen Knochenschmerzen Myalgie Arthralgie Schmerzen in einer Extremität Muskelschwäche Gelegentlich Skelettmuskelschmerzen Kokzygodynie Muskelkrämpfe Rhabdomyolyse | Gelegentlich Rückenschmerzen Arthralgie Rhabdomyolyse |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig Akuter Nierenschaden Gelegentlich Nierenversagen Harnverhalt Schmerzen im Harntrakt Pollakisurie Proteinurie | Gelegentlich Akuter Nierenschaden |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort | Sehr häufig Pyrexie Schüttelfrost Fatigue ^c Peripheres Ödem ^d Häufig Grippeartige Erkrankung Brustkorbschmerzen Schmerzen Unwohlsein Gelegentlich Arzneimittelunverträglichkeit Hypothermie Systemisches inflammatori- sches Response-Syndrom | Häufig Fatigue Gelegentlich Pyrexie Schüttelfrost Peripheres Ödem Arzneimittelunverträglichkeit |
| Untersuchungen | Sehr häufig Transaminasen erhöht ^e Gewichtszunahme Häufig QT-Verlängerung im Elektrokar- diogramm Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Kreatinin im Blut erhöht Laktatdehydrogenase im Blut erhöht Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht Aktivierte partielle Thrombo- plastinzeit verlängert International Normalised Ratio (INR) erhöht Gelegentlich Fibrinogen im Blut vermindert Bakterientest positiv Gewichtsabnahme | Sehr häufig Transaminasen erhöht Gelegentlich QT-Verlängerung im Elektrokar- diogramm Laktatdehydrogenase im Blut erhöht Bakterientest positiv |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Häufig Infusionsbedingte Reaktion Kontusion | Gelegentlich Infusionsbedingte Reaktion |

^a Beinhaltet verfahrensbedingte Hypotonie, orthostatische Hypotonie
^b Beinhaltet pustulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag
^c Beinhaltet Asthenie, Lethargie
^d Beinhaltet generalisiertes Ödem, Ödem, periphere Schwellung, Flüssigkeitsretention, Flüssigkeitsüberlastung, periorbitales Ödem, Hypervolämie
^e Beinhaltet ALT/AST erhöht, erhöhte Leberfunktionswerte, erhöhte Leberenzyme

exprimierende Zellen richtet. Tagraxofusp bewirkt in der Zielzelle eine irreversible Hemmung der Proteinbiosynthese, indem es den Elongationsfaktor 2 (EF2) hemmt, und löst somit eine Apoptose (Zelltod) aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie STML-401-0114 war eine nicht randomisierte, offene Multizenterstudie mit mehreren Stufen (Stufe 1 Dosissteigerung, Stufe 2 Erweiterung, Stufe 3 konfirmatorisch, Stufe 4 fortgesetzter Zugang) mit ELZONRIS. ELZONRIS wurde bei 65 erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandelter BPDCN und 19 erwachsenen Patienten mit vorbehandelter BPDCN gemäß WHO-Klassifikation in einer Dosis von 12 µg/kg an den Tagen 1–5 in mehreren 21-tägigen Behandlungszyklen angewendet (Tabelle 4). Patienten mit bekannter aktiver oder vermuteter ZNS-Leukämie wurden nicht in die Studie einbezogen. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kompletter Remissionsrate (CR; vollständige Rückbildung der Erkrankung)/klinischer kompletter Remissionsrate (CRc; CR mit residualer Hautanomalie, die nicht auf eine aktive Krankheit hinweist). Bei allen 65 zuvor unbehandelten Patienten führte ELZONRIS zu einer CR/CRc-Rate von 56,9% (95%-KI: 44,0; 69,2). Dies schloss 13 Patienten in der konfirmatorischen Wirksamkeitskohorte ein, deren CR/CRc-Rate bei 53,8% (95%-KI: 25,1; 80,8) lag (Tabelle 5).

In Tabelle 4 sind die demographischen Merkmale der Patienten zu Studienbeginn aufgelistet und Tabelle 5 zeigt die wichtigsten Wirksamkeitsvariablen.

Siehe Tabelle 4 und 5 auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ELZONRIS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei BPDCN gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Tagraxofusp wurde bei 43 Patienten mit BPDCN untersucht. Die meisten Patienten (n = 38) hatten bereits vorhandene Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen die Diphtherietoxin (DT)-Komponente, die auf eine frühere Impfung zurückzuführen waren. Bereits vorhandene ADAs führten zu einer höheren Clearance und niedrigeren Tagraxofusp-Konzentrationen. Während der Behandlung entwickelten alle Patienten hohe ADA-Titer und zeigten deutlich reduzierte Spiegel von ungebundenem Tagraxofusp (siehe unten). Alle unten genannten Daten basieren auf den Konzentrationen von

Tabelle 4: Demographische Ausgangsmerkmale der Patienten mit nicht vorbehandelter BPDCN, die mit 12 µg/kg ELZONRIS behandelt wurden

| Parameter | Nicht vorbehandelte BPDCN N = 65 |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Geschlecht, N (%) | |
| Männlich | 52 (80) |
| Weiblich | 13 (20) |
| Ethnie, N (%) | |
| Weißhäutig | 57 (88) |
| Andere | 8 (12) |
| Alter (Jahre) | |
| Median | 68 |
| Minimum, Maximum | 22, 84 |
| ECOG, N (%) | |
| 0 | 31 (48) |
| 1 | 31 (48) |
| 2 | 2 (3) |
| BPDCN zu Studienbeginn, N (%) | |
| Haut | 60 (92) |
| Knochenmark | 32 (49) |
| Peripheres Blut | 17 (26) |
| Lymphknoten | 33 (51) |
| Viszeralorgane | 10 (15) |

Tabelle 5: Wirksamkeitsvariablen von Patienten mit nicht vorbehandelter BPDCN, die mit 12 µg/kg ELZONRIS behandelt wurden

| Parameter | Konfirmatorische Kohorte N = 13 | Nicht vorbehandelte BPDCN N = 65 |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|
| Ansprechrate | | |
| CR/CRc*-Rate, N (%) | 7 (54) | 37 (57) |
| (95 %-KI) | (25,1; 80,8) | (44,0; 62,9) |
| CR/CRc-Dauer (Monate)** | | |
| Median | NG*** | 7,3 |
| Minimum, Maximum | 4,7, 28,5 | 0,7; 49,1 |
| Gesamtansprechrate, N (%) | 10 (77) | 49 (75) |
| (95 %-KI) | (46,2; 95,0) | (63,1; 85,2) |
| Überbrückung zur Stammzelltransplantation | | |
| Rate, N (%) | 6 (46) | 21 (32) |
| (95 %-KI) | (19,2; 74,9) | (21,2; 45,1) |
| Gesamtüberleben | | |
| Median | 18,9 (5,2; NG) | 12,3 (9,3; 35,9) |
| Minimum, Maximum | 0,2; 28,9 | 0,2; 49,7 |
| 12-Monats-Überlebensrate, % (95 %-KI) | 53,8 (24,8; 76,0) | 52,2 (38,5; 64,2) |
| 18-Monats-Überlebensrate, % (95 %-KI) | 53,8 (24,8; 76,0) | 48,2 (34,6; 60,5) |
| 24-Monats-Überlebensrate, % (95 %-KI) | 46,2 (19,2; 69,6) | 40,9 (27,5; 53,9) |

* CRc ist definiert als vollständiges Ansprechen mit residueller Hautanomalie, die nicht auf eine aktive Krankheit hinweist.

** Die Dauer des CR/CRc schließt Patienten ein, die zur Stammzelltransplantation überführt werden konnten.

***NG = nicht geschätzt.

ungebundenem Tagraxofusp bei BPDCN-Patienten ohne bereits vorhandene Anti-Drug-Antikörper (ADA, n = 5) im ersten Behandlungszyklus. Zu BPDCN-Patienten mit bereits vorhandenen ADAS sind Angaben eingeschlossen (n = 38).

Verteilung

Nach Anwendung von ELZONRIS in einer Dosis von 12 µg/kg als 15-minütige Infusion bei BPDCN-Patienten ohne bereits vorhandene Anti-Drug-Antikörper (ADA, N = 5) betrug die mittlere (SD, Standardabweichung) Fläche unter der Plasmakonzentra-

tions-Zeitkurve für ungebundenes Tagraxofusp (AUC_{unbound}) an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus (Z1T1) 230 (123) h*µg/l und die maximale Plasmakonzentration von ungebundenem Tagraxofusp (C_{max}) betrug 162 (58,1) µg/l.

Bei 4 BPDCN-Patienten ohne bereits vorhandene ADA betrug das mittlere (SD) Verteilungsvolumen von ungebundenem Tagraxofusp an Z1T1 5,1 (1,9) l.

Elimination

Es wird erwartet, dass Tagraxofusp ohne Beteiligung von CYP oder Transportern durch

Proteolyse zu Peptiden und seinen Aminosäurenbestandteilen abgebaut wird.

Bei 4 BPDCN-Patienten ohne bereits vorhandene ADA betrug die mittlere (SD) Clearance von ungebundenem Tagraxofusp an Z1T1 7,1 (7,2) l/h und die mittlere (SD) terminale Halbwertszeit von Tagraxofusp 0,7 (0,3) Stunden.

Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Bildung von Anti-Drug-Antikörpern

Patienten mit bereits vorhandenen ADA hatten niedrigere Plasmakonzentrationen von ungebundenem Tagraxofusp (AUC und C_{max}) an Z1T1 als Patienten ohne bereits vorhandene ADA. Aufgrund der Beschränkungen der bioanalytischen Methode bei Vorliegen von ADA können für diese Patienten keine quantitativen pharmakokinetischen Parameter angegeben werden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die in Zyklus 3 erhobenen Daten zeigten erhöhte ADA-Titer und deutlich verminderte Konzentrationen von ungebundenem Tagraxofusp. Jedoch wurde trotz der geringeren Exposition auch nach Zyklus 1 eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen. Aufgrund der Beschränkungen der bioanalytischen Methode ist der Nutzen der Konzentrationen von ungebundenem Tagraxofusp als Prädiktor für das Ansprechen begrenzt.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Aufgrund der Beschränkungen der bioanalytischen Methode gelten die Pharmakokinetik von Tagraxofusp bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sowie der Einfluss von Körpergewicht, Lebensalter und Geschlecht als unbekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tagraxofusp wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Karzinogenitäts- oder Genotoxizitätsstudien mit Tagraxofusp durchgeführt. Tagraxofusp ist ein rekombinantes Protein und es ist daher nicht zu erwarten, dass es direkt mit der DNA interagiert.

Bei Cynomolgus-Affen wurde nach Dosen von größer oder gleich dem 1,6-Fachen der für den Menschen empfohlenen Dosis auf der Grundlage der Körperoberfläche eine schwere Degeneration/Nekrose der Nierentubuli beobachtet. Nach Dosen, die der empfohlenen Dosis für den Menschen entsprechen, wurde bei Cynomolgus-Affen eine Degeneration/Nekrose des Plexus choroideus im Gehirn beobachtet. Diese Befunde wurden im Allgemeinen nach 5 Tagen täglicher Behandlung festgestellt. Die Reversibilität dieses Befundes bei niedrigen Dosen wurde nicht untersucht, aber der Befund war irreversibel und wurde zunehmend schwerer bei einer Dosis, die dem 1,6-Fachen der für den Menschen empfohlenen Dosis entsprach, bis zu 3 Wochen nach dem Absetzen der Behandlung. Es ist nicht bekannt, ob es sich bei diesen Befunden um CD123-Rezeptor-vermittelte oder nicht rezeptorver-

mittelte Wirkungen handelt, da die Bindung von Tagraxofusp an CD123-Rezeptoren bei Cynomolgus-Affen nicht nachgewiesen wurde. Die Befunde in den Nieren und im Plexus choroideus werden als wahrscheinlich relevant für die klinische Situation angesehen.

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Tagraxofusp durchgeführt. Eine auf einer Literaturrecherche basierende Risikobewertung deutet darauf hin, dass die Exposition gegenüber exogenem IL-3 oder eine Blockade der IL-3-Signalbahn embryotoxische Wirkungen auf die fetale Hämatopoese und die embryofetale Entwicklung haben könnte. Die Auswirkungen einer Exposition gegenüber dem Diphtherietoxin auf die plazentale und embryofetale Entwicklung sind nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Trometamol
- Natriumchlorid
- Sorbitol (E 420)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche
 2 Jahre.

Nach Anbruch

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch sofort verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung einer Infusionslösung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität ist bei 25 °C für 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen die Aufbewahrungsbedingungen und -fristen während des Gebrauchs vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im gefrorenen Zustand lagern und transportieren (-20 °C ± 5 °C).

Nach dem Auftauen nicht mehr einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Plus-Glas mit Butylgummi-Stopfen und Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel mit 1 ml-Konzentrat.

Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Maßnahmen für die korrekte Handhabung, einschließlich des Tragens einer persönlichen Schutzausrüstung (z. B. Schutzhandschuhe), und für die Beseitigung von Arzneimitteln gegen Krebs sind zu beachten. Die Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachperson unter Einhaltung einer geeigneten aseptischen Vorgehensweise, die während des gesamten Umgangs mit diesem Arzneimittel beibehalten wird, zubereitet werden.

Zubereitung und Anwendung

Zubereitung der Infusion

Vor dem Auftauen von ELZONRIS ist sicherzustellen, dass die folgenden, für die Zubereitung und Anwendung der Dosis erforderlichen Utensilien bereitstehen:

- Eine Spritzenpumpe für Infusionen
- Eine leere, sterile 10-ml-Durchstechflasche
- 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen
- Drei sterile 10-ml-Spritzen
- Eine sterile 1-ml-Spritze
- Eine Mini-Bifuse Y-Verbindung
- Microbore-Schlauch
- Ein 0,2-µm-Inline-Filter aus Polyethersulfon mit geringer Proteinbindung

Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos ist oder nur wenige weiße bis durchsichtige Partikel enthält. Durchstechflaschen bei einer Temperatur von maximal 25 °C für bis zu 1 Stunde im Umkarton stehen lassen, damit sie auftauen können. Nach dem Auftauen nicht mehr einfrieren.

Bestimmung der Dosisstärke

Berechnung der anzuwendenden Gesamtdosis ELZONRIS (ml) (siehe Abschnitt 4.2):

Siehe Formel unten

Für die Zubereitung der endgültigen ELZONRIS-Dosis sind zwei Schritte erforderlich:

Schritt 1 – Zubereitung von 10 ml ELZONRIS in einer Konzentration von 100 µg/ml

- Mit einer sterilen 10-ml-Spritze, 9 ml 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen in eine leere sterile 10-ml-Durchstechflasche überführen.
- Die Durchstechflasche mit ELZONRIS vorsichtig schwenken, um den Inhalt zu mischen, Verschlusskappe abnehmen und mit einer sterilen 1-ml-Spritze 1 ml aufgetautes ELZONRIS aus der Durchstechflasche mit dem Arzneimittel entnehmen.
- Die 1 ml ELZONRIS in die 10-ml-Durchstechflasche mit den 9 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen überführen. Die Durchstechflasche min-

destens 3 Mal vorsichtig umdrehen, um den Inhalt zu mischen. Nicht kräftig schütteln.

- Nach der Verdünnung beträgt die Endkonzentration von ELZONRIS 100 µg/ml.

Schritt 2 – Vorbereitung des Infusionsbestecks für die ELZONRIS-Infusion

- Berechnen Sie das erforderliche Volumen verdünnten ELZONRIS (100 µg/ml) entsprechend dem Körpergewicht des Patienten.
- Ziehen Sie das erforderliche Volumen in eine neue Spritze auf. Falls mehr als 10 ml verdünntes ELZONRIS (100 µg/ml) für die errechnete Patientendosis erforderlich sind, Schritt 1 mit einer zweiten Durchstechflasche ELZONRIS wiederholen. Die ELZONRIS-Spritze beschriften.
- Eine separate Spritze mit mindestens 3 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen vorbereiten, die zum Spülen des Infusionsbestecks nach Gabe der ELZONRIS-Dosis verwendet werden soll.
- Die Spülspritze mit der 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen beschriften.
- Die Spülspritze mit der 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen an einem Arm der Y-Verbindung anschließen und sicherstellen, dass die Klemme geschlossen ist.
- Die Spritze mit dem Arzneimittel am anderen Arm der Y-Verbindung anschließen und sicherstellen, dass die Klemme geschlossen ist.
- Das terminale Ende der Y-Verbindung mit dem Microbore-Schlauch verbinden.
- Kappe von der Zufuhrseite des 0,2-µm-Filters entfernen und am terminalen Ende des Microbore-Schlauchs befestigen.
- Klemme des Arms der Y-Verbindung, an den die Spülspritze mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen angeschlossen ist, lösen. Die Y-Verbindung bis zur Kreuzungsstelle füllen (nicht das gesamte Infusionsbesteck mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen füllen). Die Klemme der Leitung der Y-Verbindung am Arm mit der zum Spülen vorgesehenen 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen wieder schließen.
- Die Kappe vom terminalen Ende des 0,2-µm-Filters abnehmen und beiseite legen. Die Klemme des Armes der Y-Verbindung, an dem die Spritze mit dem Arzneimittel angeschlossen ist, lösen und das gesamte Infusionsbesteck, einschließlich Filter, füllen. Kappe wieder auf den Filter aufsetzen und die Klemme der Leitung der Y-Verbindung auf der Arzneimittelseite wieder schließen. Das Infusionsbesteck ist nun für die Infusion der Dosis bereit.

Die verdünnte Lösung soll nach der Zubereitung sofort verwendet werden.

$$\frac{\text{ELZONRIS-Dosis (µg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)}}{\text{Verdünnte Konzentration in der Durchstechflasche (100 µg/ml)}} = \text{Anzuwendende Gesamtdosis (ml)}$$

Anwendung

1. Einen venösen Zugang legen und mit steriler 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen aufrechterhalten.
2. Die zubereitete ELZONRIS-Dosis mit einer Spritzenpumpe für Infusionen über 15 Minuten infundieren. Die Gesamtinfusionsdauer wird mithilfe einer Spritzenpumpe für Infusionen kontrolliert, um über eine Zeitdauer von 15 Minuten die gesamte Dosis zu infundieren und die Spülung mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen vorzunehmen.
3. Die ELZONRIS-Spritze in die Spritzenpumpe für Infusionen einsetzen, die Klemme auf der ELZONRIS-Seite der Y-Verbindung öffnen und die zubereitete Dosis ELZONRIS infundieren.
4. Wenn die ELZONRIS-Spritze leer ist, die Spritze von der Pumpe abnehmen und die Spülspritze mit der 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen in die Spritzenpumpe einsetzen.
5. Klemme auf der Seite der Y-Verbindung mit der Spülung mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen öffnen, und die Infusion über die Spritzenpumpe mit der voreingestellten Fließgeschwindigkeit fortsetzen, um Reste der ELZONRIS-Dosis aus der Infusionsleitung zu spülen und die Infusion der vollständigen Dosis abzuschließen.

Beseitigung

ELZONRIS ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Stemline Therapeutics B. V.
 Prins Bernhardplein 200,
 1097 JB Amsterdam
 Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN(N)

EU/1/20/1504/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 7. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

01.2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt