

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 (E420).

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).

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.

Tabelle 1: Empfohlene Anpassungen des Dosierungsschemas von ELZONRIS

Parameter	Schweregradkriterien	Dosisanpassung
Serumalbumin	Serumalbumin < 3,5 g/dl oder Abnahme um $\geq 0,5$ g/dl gegenüber dem vor Beginn des laufenden Zyklus gemessenen Wert	Siehe Leitlinien für die CLS-Behandlung (Tabelle 2)
Körpergewicht	Gewichtszunahme um $\geq 1,5$ 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 $\leq 2,5$ -Fache des oberen Normalwerts betragen.
Serumkreatinin	Serumkreatinin > 1,8 mg/dl (159 μ mol/l) oder Kreatinin-Clearance < 60 ml/Minute	Mit der Behandlung warten, bis der Serumkreatininwert auf $\leq 1,8$ mg/dl (159 μ mol/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-

Parameter	Schweregradkriterien	Dosisanpassung
		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		
	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) 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.).	
	Ödem, Hypervolämie und/oder Hypotonie	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.	

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.

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 Gesamtinfusionsdauer 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 Blutspiegeln 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 Tumormasse 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 $\leq 2,5$ -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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (12/176, 7 %), 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (9/176, 5 %) und 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (155/176, 88 %) angewendet. Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen bei Patienten mit BPDCN waren mit denen der gesamten untersuchten Population vergleichbar.

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse

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

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun g	<p>Sehr häufig Hypoalbuminämie</p> <p>Häufig Verminderter Appetit Tumorlysesyndrom Hyperglykämie Hyperurikämie Hypokalziämie Hypomagnesiämie Hyponatriämie Hypokaliämie Hyperkaliämie Hyperphosphatämie</p> <p>Gelegentlich Hypophosphatämie Laktatazidose Azidose</p>	<p>Häufig Tumorlysesyndrom Hyperglykämie Hypoalbuminämie Hyponatriämie</p> <p>Gelegentlich Hyperurikämie Hypokalziämie Hypokaliämie Laktatazidose Azidose</p>
Psychiatrische Erkrankungen	<p>Häufig Verwirrheitszustand</p> <p>Gelegentlich Angst Depression Insomnie Veränderungen des mentalen Zustands</p>	Keine
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Häufig Synkope Kopfschmerz Schwindelgefühl</p> <p>Gelegentlich Enzephalopathie Metabolische Enzephalopathie Apoplexie Gesichtslähmung Dysgeusie Rezidiv einer multiplen Sklerose Somnolenz Parästhesie Parosmie Periphere motorische Neuropathie Periphere sensorische Neuropathie</p>	<p>Häufig Synkope</p> <p>Gelegentlich Apoplexie Metabolische Enzephalopathie</p>
Augenerkrankungen	<p>Häufig Verschwommenes Sehen</p> <p>Gelegentlich Bindehautblutung Okulare Hyperämie Mouches volantes</p>	Keine
Herzkrankungen	<p>Häufig Perikarderguss Tachykardie Sinustachykardie</p> <p>Gelegentlich Kammerflimmern Supraventrikuläre Extrasystolen Vorhofflimmern Bradykardie Myokardinfarkt</p>	<p>Gelegentlich Kammerflimmern Perikarderguss Sinustachykardie Myokardinfarkt</p>
Gefäßerkrankungen	<p>Sehr häufig Kapillarlecksyndrom Hypotonie^a</p> <p>Häufig</p>	<p>Häufig Kapillarlecksyndrom Hypotonie</p>

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher
	Hitzegefühl Gelegentlich Hypertonie Hämatom	
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 Gastrointestinal- trakts	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 Erythrodyästhesie- Syndrom Urtikaria Alopezie Hautschmerzen Stauungsdermatitis Kalter Schweiß Hauttrockenheit	Gelegentlich Angioödem Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen	Häufig Rückenschmerzen Knochenschmerzen Myalgie Arthralgie Schmerzen in einer Extremität Muskelschwäche Gelegentlich Skelettmuskelschmerzen Kokzygodynie	Gelegentlich Rückenschmerzen Arthralgie Rhabdomyolyse

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher
	Muskelkrämpfe 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 Verabreichungsort	Sehr häufig Pyrexie Schüttelfrost Fatigue ^c Peripheres Ödem ^d Häufig Grippeartige Erkrankung Brustkorbschmerzen Schmerzen Unwohlsein Gelegentlich Arzneimittelunverträglichkeit Hypothermie Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	Häufig Fatigue Gelegentlich Pyrexie Schüttelfrost Peripheres Ödem Arzneimittelunverträglichkeit
Untersuchungen	Sehr häufig Transaminasen erhöht ^e Gewichtszunahme Häufig QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Kreatinin im Blut erhöht Laktatdehydrogenase im Blut erhöht Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert International Normalised Ratio (INR) erhöht Gelegentlich Fibrinogen im Blut vermindert Bakterientest positiv Gewichtsabnahme	Sehr häufig Transaminasen erhöht Gelegentlich QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm 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

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).

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.
- 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 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.

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 (%) (95 %-KI)	7 (54) (25,1; 80,8)	37 (57) (44,0; 62,9)
CR/CRc-Dauer (Monate)**		
Median	NG***	7,3
Minimum, Maximum	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Gesamtansprechrate, N (%) (95 %-KI)	10 (77) (46,2; 95,0)	49 (75) (63,1; 85,2)
Überbrückung zur Stammzelltransplantation		
Rate, N (%) (95 %-KI)	6 (46) (19,2; 74,9)	21 (32) (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 residualer 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.

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 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 Plasmakonzentrations-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 Aminosäurebestandteilen 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 entsprachen, 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 rezeptorvermittelte 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 embryo-fetale Entwicklung haben könnte. Die Auswirkungen einer Exposition gegenüber dem Diphtherietoxin auf die plazentale und embryo-fetale Entwicklung sind nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Natriumchlorid
Sorbitol (E420)
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):

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

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 mindestens 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.

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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House, Strand Road
Portmarnock
Dublin 13
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird zum {vom CHMP vereinbarter Zeitpunkt} vorgelegt.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von ELZONRIS in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format von Informationsmaterial, einschließlich Kommunikationsmedien, Verbreitungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen Landesbehörde abstimmen.

Das Informationsmaterial dient dazu, Angehörige von Gesundheitsberufen anzuregen, ihr Bewusstsein für die frühen Anzeichen und Symptome von bestimmten, mit dem Kapillarlecksyndrom (CLS) in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen zu schärfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ELZONRIS in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich ELZONRIS anwenden werden, Zugang zu folgendem Informationsmaterial haben:

- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass
- **Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen:**
 - Beschreibung des CLS, das bei ELZONRIS auftreten kann.
 - Vor Einleitung der ELZONRIS-Behandlung muss eine Überprüfung der Herzfunktion und eine Bestimmung des Serumalbumins vorgenommen werden.
 - Während der Behandlung muss eine Überwachung von Serumalbumin, Gewichtszunahme, neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Ödemen, einschließlich Lungenödem, und Hypotonie, einschließlich hämodynamische Instabilität, erfolgen.
 - Aufklärung des Patienten über das Risiko eines CLS und wie die Symptome eines CLS zu erkennen sind.
 - Die Patienten erhalten einen Patientenpass.
- **Patientenpass:**
 - Die Behandlung mit ELZONRIS kann das potenzielle Risiko für das Auftreten eines CLS erhöhen.
 - Anzeichen und Symptome des CLS.
 - Patienten, die ein CLS entwickeln oder vermuten, sollen sich sofort an ihren Arzt wenden, der ihnen ELZONRIS verordnet hat.
 - Kontaktdaten des Arztes, der ELZONRIS verordnet hat.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Erfassung weiterer Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für ELZONRIS soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Studie auf der Basis eines Registers für Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) entsprechend einem vereinbarten Prüfplan vorlegen.	Die Berichte sind im Rahmen einer jährlichen Neubewertung vorzulegen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELZONRIS 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tagraxofusp

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tagraxofusp in 1 ml Konzentrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Trometamol, Natriumchlorid, Sorbitol (E420), Wasser für Injektionen. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 mg/ml

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im gefrorenen Zustand lagern und transportieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIAL

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1504/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ELZONRIS 1 mg/ml steriles Konzentrat
Tagraxofusp
i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 mg/ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ELZONRIS 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Tagraxofusp

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ELZONRIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ELZONRIS beachten?
3. Wie ist ELZONRIS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ELZONRIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ELZONRIS und wofür wird es angewendet?

ELZONRIS enthält den Wirkstoff Tagraxofusp. Tagraxofusp ist ein Arzneimittel gegen Krebs und besteht aus zwei Eiweißen unterschiedlicher Herkunft. Eines dieser Eiweiße kann Krebszellen abtöten. Dieses Eiweiß wird durch das zweite Eiweiß in die Krebszelle transportiert.

ELZONRIS wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN).

BPDCN ist eine Krebserkrankung einer seltenen Art von unreifen Immunzellen, die als plasmazytoide dendritische Zellen bezeichnet werden. Sie kann viele Organe, wie z. B. Haut, Knochenmark und Lymphknoten, betreffen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ELZONRIS beachten?

ELZONRIS darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tagraxofusp oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor ELZONRIS bei Ihnen angewendet wird oder während der Behandlung, wenn Sie:

- nach Behandlungsbeginn plötzlich an Gewicht zunehmen, eine neu aufgetretene oder sich verschlimmernde Schwellung des Gesichts, der Gliedmaßen oder Gelenke (Ödem) feststellen oder Schwindelanfälle haben (ein Symptom für niedrigen Blutdruck). Dies können Anzeichen eines

unter Umständen lebensbedrohlichen Zustands, der als Kapillarlecksyndrom bezeichnet wird. Informationen dazu finden Sie in Abschnitt 4 „Kapillarlecksyndrom“.

- Pfeifgeräusche beim Atmen (Giemen) bekommen oder Atemnot, Nesselausschlag/Hautausschlag, Juckreiz oder Schwellungen haben (dies sind Anzeichen einer allergischen Reaktion).
- darüber informiert wurden, dass Sie einen niedrigen Blutplättchenspiegel im Blut haben (Thrombozytopenie).
- darüber informiert wurden, dass Sie einen niedrigen Spiegel von weißen Blutzellen, den sogenannten Neutrophilen, im Blut haben (Neutropenie).
- an Schwindel, verminderter Harnausscheidung, Verwirrtheit, Erbrechen, Übelkeit, Schwellungen, Kurzatmigkeit oder Herzrhythmusstörungen leiden (dies sind Anzeichen eines Tumorlysesyndroms).
- abnormale Ergebnisse bei Leberuntersuchungen haben (ein mögliches Anzeichen für einen schwerwiegenden Leberschaden).
- an hereditärer (erblicher) Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, die bedeutet, dass Sie den in Lebensmitteln und Getränken enthaltenen Zucker nicht abbauen können.
- Nieren- oder Leberprobleme haben.
- Kopfschmerzen bekommen oder sich verwirrt oder benommen fühlen oder Sprach-, Seh- oder Gedächtnisstörungen haben.
- darüber informiert wurden, dass bei Ihnen eine Krebserkrankung im zentralen Nervensystem (ZNS) vorliegt. Sie werden dann unter Umständen mit einem anderen Medikament behandelt.

Ihr Arzt wird Sie überwachen und regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass die Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihnen unbedenklich ist. Wenn Sie Probleme haben, kann Ihre Behandlung vorübergehend abgebrochen werden, und wenn es Ihnen wieder besser geht, kann die Behandlung fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

ELZONRIS wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen, weil nur begrenzte Erfahrungen darüber vorliegen, wie gut das Arzneimittel in dieser Altersgruppe wirkt.

Anwendung von ELZONRIS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass der Nutzen für Sie das mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Sie dürfen während der Behandlung mit ELZONRIS und für mindestens 1 Woche nach Ihrer letzten Dosis nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob ELZONRIS in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, müssen Sie sich etwa eine Woche vor Beginn der Behandlung mit ELZONRIS einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Sie müssen Ihre Empfängnisverhütungsmaßnahmen bis mindestens 1 Woche nach der Anwendung Ihrer letzten Dosis ELZONRIS fortsetzen. Fragen Sie Ihren Arzt nach den Verhütungsmethoden, die für Sie am besten geeignet sind, und sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Verhütungsmaßnahmen absetzen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tagraxofusp hat wahrscheinlich keine Auswirkungen auf Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen.

ELZONRIS enthält Sorbitol (E420) und Natrium

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an HFI leiden oder wenn Sie nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen können, weil Ihnen übel wird, Sie erbrechen müssen oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

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

3. Wie ist ELZONRIS anzuwenden?

ELZONRIS wird Ihnen in einem Krankenhaus oder in einer Klinik unter ärztlicher Aufsicht gegeben.

Etwa eine Stunde vor Beginn Ihrer Behandlung erhalten Sie Medikamente zur Vorbeugung gegen eine allergische Reaktion, wie z. B. Antihistaminika, ein Corticosteroid und Paracetamol.

Die Menge ELZONRIS, die Sie erhalten, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und wird von Ihrem Arzt berechnet. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 12 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht. Sie erhalten das Arzneimittel einmal täglich über 15 Minuten als Tropfinfusion in eine Vene (intravenöse Infusion), und zwar an den ersten 5 Tagen eines 21-tägigen Behandlungszyklus.

Den ersten Behandlungszyklus erhalten Sie im Krankenhaus. Sie werden während der Behandlung und für mindestens 24 Stunden nach der letzten Dosis auf Nebenwirkungen überwacht.

In der Regel erhalten Sie mehr als einen Behandlungszyklus. Ihr Arzt entscheidet darüber, wie viele Behandlungen Sie erhalten.

Wenn der erste Behandlungszyklus keine beschwerlichen Nebenwirkungen verursacht, kann Ihnen der nächste Behandlungszyklus in der Klinik gegeben werden. Sie werden während der Behandlung überwacht.

Wenn Sie eine Dosis von ELZONRIS versäumt haben

Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihre Termine für die Behandlungen mit ELZONRIS einhalten. Wenn Sie einen Behandlungstermin versäumen, vereinbaren Sie mit Ihrem Arzt einen neuen Termin für die Behandlung mit der nächsten Dosis.

Wenn Sie die Anwendung von ELZONRIS abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit ELZONRIS nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Ein Abbruch der Behandlung kann Ihre Erkrankung verschlimmern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen feststellen, denn Sie benötigen unter Umständen dringend ärztliche Hilfe:

- Eine der folgenden Nebenwirkungen oder mehrere gleichzeitig: Gewichtszunahme, Schwellung oder Aufgedunsensein; dies kann damit zusammenhängen, dass Sie weniger häufig Wasser lassen können. Atemnot, Anschwellen des Bauches und Völlegefühl sowie ein allgemeines Müdigkeitsgefühl. Diese Symptome entwickeln Sie in der Regel schnell. Es können Symptome eines sogenannten „Kapillarlecksyndroms“ sein, bei dem aufgrund einer Durchlässigkeit der kleinen Blutgefäße Blut in den Körper austritt. Dieser Zustand muss dringend ärztlich behandelt werden.

Sonstige Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen feststellen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Abnormale Blutwerte (erniedrigte Werte von Blutplättchen [Thrombozytopenie], roten Blutzellen [Anämie], Verminderung von Albumin im Blut [Hypoalbuminämie])
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Unwohlsein
- Fieber (Pyrexie)
- Schüttelfrost
- Müdigkeit (Erschöpfung)
- Anschwellen von Gliedmaßen und/oder Gelenken (peripheres Ödem)
- Abnormale Leberwerte (erhöhte Aspartat-Aminotransferase- und Alanin-Aminotransferase-Werte)
- Gewichtszunahme

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautinfektion (Zellulitis)
- Verminderte Zahl weißer Blutzellen mit/ohne Fieber (Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie; febrile Neutropenie)
- Komplikationen durch den Abbau von Krebszellen (Tumorlysesyndrom)
- Reaktion auf die Behandlung [mit Fieber, Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Ausschlag und raschem Herzschlag] (Zytokinfreisetzungssyndrom)
- Abnormale Blutwerte [Anstieg der weißen Blutkörperchen (Leukozytose), erhöhte Harnsäure im Blut (Hyperurikämie); verminderte Kalziumwerte im Blut (Hypokalziämie); verminderte Magnesiumwerte im Blut (Hypomagnesiämie); verminderte Natriumwerte im Blut (Hyponatriämie); verminderte Kaliumwerte im Blut (Hypokaliämie), erhöhte Kaliumwerte im Blut (Hyperkaliämie), erhöhte Phosphatwerte im Blut (Hyperphosphatämie), erhöhtes Gallepigment im Blut (Hyperbilirubinämie), erhöhter Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie), verlängerte Blutgerinnungszeit (verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, erhöhtes International Normalised Ratio)]
- Verminderter Appetit
- Gefühl der Verwirrtheit
- Ohnmacht (Synkope)
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Verschwommenes Sehen
- Flüssigkeitsansammlung um das Herz (Perikarderguss)
- Abnormaler oder beschleunigter Herzschlag (Tachykardie, Sinustachykardie)
- Erröten (Hitzegefühl)
- Verminderter Sauerstoffgehalt im Körper (Hypoxie)
- Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem)
- Flüssigkeitsansammlung um die Lunge mit daraus eventuell resultierender Atemnot (Pleuraerguss)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Husten

- Schluckstörungen (Dysphagie)
- Durchfall
- Verstopfung
- Mundtrockenheit oder geschwollene und wunde Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Hautjucken (Pruritis)
- Hautausschläge
- Schweißausbrüche (Hyperhidrose)
- Sehr kleine violette, rote oder braune Flecken auf der Haut (Petechien)
- Schmerzen in Schultern, Nacken, Handgelenken, Beinen und/oder Armen (Schmerzen in den Extremitäten), im Brustkorb, Rücken, in den Gelenken (Arthralgie), Muskeln (Myalgie) oder Knochen.
- Muskelschwäche
- Plötzlicher Verlust der Nierenfunktion (akute Nierenschädigung) und/oder abnormale Nierenfunktionswerte (erhöhter Kreatininwert im Blut)
- Grippeähnliche Symptome wie Gliederschmerzen, Fieber und Schüttelfrost
- Brustkorbschmerzen
- Allgemeines Unwohlsein
- Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm)
- Erhöhte Enzymspiegel im Blut bei Blutuntersuchungen (Laktatdehydrogenase, alkalische Phosphatase und Creatin-Phosphokinase)
- Hitzegefühl, Schüttelfrost, Krampfanfälle, Fieber, Atembeschwerden, niedriger Blutdruck, beschleunigter Herzschlag, plötzliches Anschwellen von Gesicht, Zunge oder Schluckstörungen während der Infusion oder nach der Infusion am ersten Behandlungstag (infusionsbedingte Reaktion)
- Blutergüsse

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen:

- Lungeninfektion (Pneumonie)
- Harnwegsinfektion
- Zahnfleischerkrankung (Gingivitis) mit Zahnfleischbluten
- Abnormale Blutwerte [verminderter Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie), erhöhter Milchsäurespiegel im Blut (Laktatazidose/Azidose), erniedrigte Spiegel eines für die Blutgerinnung zuständigen Eiweißes (verminderter Fibrinogengehalt des Blutes)]
- Ungewöhnliche Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression und Angst
- Schlafstörungen (Insomnie)
- Hirnleistungsstörungen (Enzephalopathie/ metabolische Enzephalopathie)
- Schlaganfall
- Mimikverlust des Gesichts (Gesichtslähmung)
- Anhaltender schlechter Mundgeschmack (Dysgeusie)
- Verschlimmerung von multipler Sklerose (Rezidiv)
- Benommenheit (Schläfrigkeit)
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl (Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie)
- Muskelschwäche (periphere motorische Neuropathie)
- Blutung im Augenweiß (Bindehautblutung)
- Augenrötung (okuläre Hyperämie)
- Glaskörpertrübungen (Mouches volantes)
- Herzrhythmusstörungen, die zum Herzstillstand führen können (supraventrikuläre Extrasystolen, Kammerflimmern, Vorhofflimmern)
- Verlangsamte Herzfrequenz (Bradykardie)
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt)
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Funktionsstörungen der Lunge mit daraus resultierender Atemnot (Ateminsuffizienz)
- Atemgeräusche (Giemen)
- Mund- und/oder Halsschmerzen (oropharyngeale Schmerzen)
- Rasche Atmung (Tachypnoe)
- Geblähter Magen und Magenschmerzen

- Blasenbildung auf der Zunge
- Blutblase auf der Zunge (Zungenhämatom)
- Anschwellen von Gesicht, Zunge, Gliedmaßen oder Gelenken (Angioödem)
- Rötung, Schwellung und Schmerzen der Handflächen und/oder Fußsohlen (palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Haarausfall (Alopezie)
- Hautschmerzen
- Trockene, rote, juckende Haut und/oder wunde Stellen an den Unterschenkeln (Stauungsdermatitis)
- Kalter Schweiß
- Hauttrockenheit
- Gelenk-, Muskel- und/oder Knochenschmerzen, einschließlich Schmerzen in der Steißregion (Skelettmuskelschmerzen, Kokzygodynie)
- Muskelkrampf
- Muskelschmerzen, -schwäche, dunkler oder brauner Urin (Rhabdomyolyse)
- Nierenversagen
- Schwierigkeiten beim Harnlassen
- Schmerzen im unteren Rücken/Bauch und/oder schmerzhaftes Wasserlassen (Schmerzen im Harntrakt)
- Häufiges Wasserlassen während des Tages (Pollakisurie)
- Abnormale Urinwerte [erhöhte Proteinwerte (Proteinurie)]
- Intoleranz gegenüber den Nebenwirkungen dieses Arzneimittels (Arzneimittelunverträglichkeit)
- Erniedrigte Körpertemperatur (Hypothermie)
- Fieber oder erniedrigte Körpertemperatur, erhöhte Herzfrequenz, beschleunigte Atmung (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)
- Verlängerung der Blutgerinnungszeit (bei Blutuntersuchungen festgestellt)
- Positiver Test auf Bakterien
- Gewichtsabnahme

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ELZONRIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach "EXP" bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflasche: Im gefrorenen Zustand bei $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ lagern und transportieren.

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

Verdünnte Lösung: sofort verwenden oder bei maximal 25 °C lagern und innerhalb von 4 Stunden verbrauchen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ELZONRIS enthält

- Der Wirkstoff ist Tagraxofusp. Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tagraxofusp in 1 ml Konzentrat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Trometamol, Natriumchlorid, Sorbitol (E420) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „ELZONRIS enthält Sorbitol (E420) und Natrium“).

Wie ELZONRIS aussieht und Inhalt der Packung

ELZONRIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Sie kann einige wenige weiße bis durchsichtige Partikel enthalten.

Die Packungsgröße ist 1 Durchstechflasche aus Glas pro Karton.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

MIAS Pharma Ltd
Suite 2, Stafford House, Strand Road,
Portmarnock
Dublin 13
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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):

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

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 mindestens 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- μ m-Filter 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.

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.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.