

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELZONRIS 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di tagraxofusp. Ciascun flacone contiene 1 mg di tagraxofusp.

Tagraxofusp è una proteina di fusione di tossina difterica-interleuchina-3 (IL-3) prodotta tramite tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

### Eccipiente con effetto noto

Ciascun flacone contiene 50 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido chiaro e incolore. Potrebbero essere presenti alcune particelle da bianche a traslucide.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ELZONRIS è indicato in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con neoplasia a cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche (BPDCN) (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

ELZONRIS deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti antitumorali. Dovrebbero essere disponibili adeguate attrezzature per la rianimazione.

### Posologia

La dose raccomandata di tagraxofusp è di 12 mcg/kg, somministrata tramite infusione endovenosa per 15 minuti, una volta al giorno, nei giorni 1-5 di un ciclo di 21 giorni. Il periodo di dosaggio può essere prolungato per ritardi di dose fino al giorno 10 del ciclo. Il trattamento deve essere continuato fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.4).

### *Primo ciclo di trattamento*

Il primo ciclo di ELZONRIS deve essere somministrato in regime di ricovero. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di ipersensibilità o di sindrome da perdita capillare (vedere paragrafo 4.4) fino ad almeno 24 ore dopo l'ultima infusione.

### Cicli di trattamento successivi

ELZONRIS può essere somministrato in regime di ricovero o in un adeguato centro ambulatoriale attrezzato per il monitoraggio intensivo dei pazienti con tumori ematopoietici maligni sottoposti a trattamento.

### Pre-trattamento

I pazienti devono essere pre-trattati con un antagonista dell'istamina H1 (ad es. difenidramina cloridrato), un antagonista dell'istamina H2, un corticosteroide (ad es. 50 mg di metilprednisolone per via endovenosa o equivalente) e paracetamolo circa 60 minuti prima dell'inizio dell'infusione (vedere paragrafo 4.4).

### Regolazioni del dosaggio

È necessario monitorare i segni vitali e verificare l'albumina, le transaminasi e la creatinina prima di preparare ogni dose di ELZONRIS. Vedere la Tabella 1 per le modifiche della dose raccomandata e la Tabella 2 per le linee guida di gestione della sindrome da perdita capillare (CLS).

È necessario monitorare frequentemente i segni vitali durante il dosaggio.

**Tabella 1. Modifiche consigliate del regime di dosaggio con ELZONRIS**

Parametro	Criteri di severità	Modifica della dose
Sieroalbumina	Sieroalbumina < 3,5 g/dL o ridotta ≥ 0,5 g/dL dal valore misurato prima dell'inizio del ciclo in corso	Vedere linee guida sulla gestione della CLS (Tabella 2)
Peso corporeo	Aumento del peso corporeo ≥ 1,5 kg rispetto al peso del pretrattamento il giorno del trattamento precedente	Vedere linee guida sulla gestione della CLS (Tabella 2)
Aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT)	Aumento di ALT o AST > 5 volte il limite superiore del normale	Sospendere il trattamento fino a quando gli incrementi delle transaminasi sono ≤ 2,5 volte il limite superiore della norma.
Creatinina sierica	Creatinina sierica > 1,8 mg/dL (159 micromol/L) o clearance della creatinina < 60 mL/minuto	Sospendere il trattamento fino a quando la creatinina sierica non si risolve a ≤ 1,8 mg/dL (159 micromol/L) o la clearance della creatinina è ≥ 60 mL/minuto.
Pressione arteriosa sistolica	Pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg or ≤ 80 mmHg	Sospendere il trattamento fino a quando la pressione arteriosa sistolica è < 160 mmHg oppure > 80 mmHg.
Frequenza cardiaca	Frequenza cardiaca ≥ 130 bpm oppure ≤ 40 bpm	Sospendere il trattamento fino a quando la frequenza cardiaca è < 130 bpm o > 40 bpm.
Temperatura corporea	Temperatura corporea ≥ 38 °C	Sospendere il trattamento fino a quando la temperatura corporea è < 38 °C.
Reazioni da ipersensibilità	Lieve o moderata	Sospendere il trattamento fino alla risoluzione di qualsiasi reazione di ipersensibilità lieve o moderata. Riprendere ELZONRIS alla stessa velocità di infusione.

**Tabella 2. Linee guida di gestione della CLS**

Momento della presentazione	Segni/sintomi di CLS	Azione raccomandata	Gestione del dosaggio di ELZONRIS
Prima della prima dose di ELZONRIS nel ciclo 1	Sieroalbumina < 3,2 g/dL	Somministrare ELZONRIS quando la sieroalbumina è ≥ 3,2 g/dL	

Durante la somministrazione di ELZONRIS	Sieroalbumina < 3,5 g/dL	Somministrare 25 g di albumina per via endovenosa ogni 12 ore (o più frequentemente, a seconda delle necessità) fino a quando la sieroalbumina è $\geq 3,5$ g/dl E non si riduce di $\geq 0,5$ g/dl rispetto al valore misurato prima dell'inizio del ciclo di dosaggio del ciclo in corso	Sospendere la somministrazione fino alla risoluzione del relativo segno/sintomo di CLS <sup>1</sup>
	Riduzione della sieroalbumina $\geq 0,5$ g/dL del valore di albumina misurato prima dell'inizio del ciclo di dosaggio di ELZONRIS		
	Peso corporeo pre-dose che aumenta di $\geq 1,5$ kg rispetto al peso pre-dose del giorno precedente	Somministrare 25 g di albumina per via endovenosa (ogni 12 ore o più frequentemente, a seconda delle necessità) e gestire lo stato dei fluidi come indicato clinicamente (ad esempio, generalmente con fluidi e vasopressori per via endovenosa se ipotensivi e con diuretici se normotensivi o ipertesi), fino a quando l'aumento di peso corporeo non si è risolto (cioè l'aumento non è più pari o superiore a 1,5 kg rispetto al peso del giorno precedente alla somministrazione).	
	Edema, sovraccarico di liquidi e/o ipotensione	Somministrare 25 g di albumina per via endovenosa (ogni 12 ore, o più frequentemente, a seconda delle necessità) fino a quando il livello di sieroalbumina è $\geq 3,5$ g/dL.  Somministrare 1 mg/kg di metilprednisolone (o un equivalente) al giorno, fino alla risoluzione del segno/sintomo CLS o come indicato clinicamente.  Gestione aggressiva dello stato dei fluidi e dell'ipotensione, se presente, che potrebbe includere fluidi endovenosi e/o diuretici o altri tipi di gestione della pressione sanguigna, fino alla risoluzione del segno/sintomo CLS o come clinicamente indicato.	

<sup>1</sup>Se la dose di ELZONRIS è sospesa:

- la somministrazione di ELZONRIS può riprendere nello stesso ciclo se tutti i segni/sintomi di CLS si sono risolti e il paziente non ha necessitato di misure per trattare l'instabilità emodinamica;
- la somministrazione deve essere sospesa per la parte restante del ciclo se i segni/sintomi di CLS non si sono risolti o se il paziente ha necessitato di misure per trattare l'instabilità emodinamica (ad es. somministrazione di liquidi e/o vasopressori per via endovenosa per trattare l'ipotensione) (anche se risolta);
- la somministrazione può riprendere nel ciclo successivo solo se tutti i segni/sintomi di CLS si sono risolti e il paziente è emodinamicamente stabile.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Non sono disponibili dati per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non sono disponibili dati per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

### *Anziani*

Non è richiesta alcuna regolazione del dosaggio per i pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2). In generale, la sicurezza è stata simile tra i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni di età) e i pazienti di età inferiore ai 65 anni trattati con ELZONRIS.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di ELZONRIS nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

ELZONRIS è per uso endovenoso.

La dose preparata di ELZONRIS diluita deve essere somministrata tramite una pompa a siringa per infusione nell'arco di 15 minuti. Il tempo totale di infusione deve essere verificato utilizzando una pompa per infusione a siringa per erogare l'intera dose e la soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) entro 15 minuti.

ELZONRIS non deve essere somministrato come infusione endovenosa rapida o bolo. Deve essere somministrato attraverso una fleboclisi endovenosa dedicata e non deve essere miscelato con altri medicinali (vedere paragrafo 6.2).

Prima dell'infusione, l'accesso venoso deve essere stabilito e mantenuto con una soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare (CLS), compresi i casi fatali e potenzialmente fatali, è stata segnalata con la maggior parte degli eventi che si sono verificati durante i primi cinque giorni del primo ciclo di trattamento; i segni e i sintomi più frequenti di CLS sono stati rappresentati da aumento di peso, ipoalbuminemia e ipotensione. L'incidenza di aumento di peso, ipoalbuminemia, ipotensione e fosfatasi alcalina nel sangue sono tutti più elevati tra i pazienti affetti da CLS rispetto ai pazienti che non hanno sofferto di CLS. L'insufficienza renale e il danno renale acuto sono stati riportati in due pazienti con BPDCN e in un paziente con LMA secondaria a CLS (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare la terapia, verificare che il paziente abbia un'adeguata funzione cardiaca e un'adeguata sieralbumina  $\geq 3,2$  g/dL. Durante il trattamento, monitorare regolarmente i livelli di sieralbumina prima dell'inizio di ogni dose, o più spesso come indicato clinicamente. Inoltre, monitorare la presenza di altri segni/sintomi di CLS, tra cui aumento di peso, nuova insorgenza o peggioramento dell'edema, compreso edema polmonare, e l'ipotensione, compresa instabilità emodinamica (vedere Tabella 2).

I pazienti devono essere istruiti su come riconoscere i sintomi di CLS e quando rivolgersi immediatamente a un medico. Possono essere richieste integrazioni endovenose di albumina e interruzioni del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

### Reazioni di ipersensibilità

Sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità con ELZONRIS. Reazioni comunemente segnalate includono eruzione cutanea (generalizzata/maculo-papulare), respiro sibilante, prurito, angioedema, tumefazione del viso e rossore (vedere paragrafo 4.8). Monitorare le reazioni di ipersensibilità dei pazienti durante il trattamento. A seconda della severità e degli interventi richiesti, sospendere temporaneamente il trattamento e riprendere dopo che i sintomi si sono risolti (vedere paragrafo 4.2).

### Anomalie ematologiche

Trombocitopenia e neutropenia sono state segnalate in pazienti trattati ELZONRIS in monoterapia (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte degli eventi è stata segnalata nel ciclo 1 e nel ciclo 2 di trattamento. Tali eventi non sono stati limitativi della dose e non si sono ripetuti nei cicli successivi. I pazienti devono essere regolarmente monitorati e trattati come clinicamente indicato.

### Sindrome da lisi tumorale

ELZONRIS può causare la sindrome da lisi tumorale (TLS), che può essere fatale a causa della sua rapida attività antitumorale (vedere paragrafo 4.8).

Identificare la TLS sulla base della presentazione clinica e dei sintomi, tra cui insufficienza renale acuta, iperkaliemia, ipocalcemia, iperuricemia, o iperfosfatemia da lisi tumorale. I pazienti considerati ad alto rischio di TLS a causa dell'elevato carico tumorale devono essere trattati come clinicamente indicato, compresa la correzione delle anomalie elettrolitiche, il monitoraggio della funzione renale e dell'equilibrio dei fluidi e la somministrazione di terapie di supporto.

### Epatotossicità

Il trattamento con ELZONRIS è stato associato ad aumenti di enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). Sono state segnalate compromissione epatica acuta ed encefalopatia epatica in un paziente trattato con ELZONRIS ad un dosaggio più elevato (16 mcg/kg). Durante il trattamento, monitorare regolarmente i livelli di ALT e AST prima dell'inizio di ogni dose. Sospendere temporaneamente il trattamento se le transaminasi superano di 5 volte il limite superiore del normale, e riprendere il trattamento quando gli aumenti delle transaminasi sono  $\leq 2,5$  volte il limite superiore del normale (vedere paragrafo 4.2).

### Lesioni del plesso coroideo

La patologia del plesso coroideo è stata identificata nel corso di studi non clinici (vedere paragrafo 5.3). Sebbene non sia stata osservata in studi clinici, qualora si verificano sintomi o segni clinici che suggeriscono un danno al sistema nervoso centrale (SNC), si raccomanda un esame clinico completo e un esame di diagnostica per immagini (neuro-imaging), comprendente fundoscopia e risonanza magnetica nucleare all'encefalo.

### BPDCN coinvolto sull'SNC

Il passaggio di tagraxofusp attraverso la barriera emato-encefalica è sconosciuto. Altre alternative di trattamento dovrebbero essere prese in considerazione se è presente una malattia dell'SNC.

### Donne in età fertile/contraccezione

Nelle donne in età fertile, è necessario eseguire un test di gravidanza con esito negativo entro 7 giorni prima dell'inizio della terapia. È necessario usare una contraccezione efficace prima della prima dose e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

### Intolleranza ereditaria al fruttosio

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non deve essere somministrato questo medicinale a meno che non sia strettamente necessario.

Prima di somministrare questo medicinale, ogni paziente deve essere sottoposto ad un'anamnesi dettagliata dei sintomi di HFI.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/contraccezione

Nelle donne in età fertile, è necessario eseguire un test di gravidanza con esito negativo entro 7 giorni prima dell'inizio della terapia. È necessario usare una contraccezione efficace prima della prima dose e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di ELZONRIS in donne in gravidanza non esistono.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con tagraxofusp (vedere paragrafo 5.3).

ELZONRIS non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con tagraxofusp.

##### Allattamento

Non è noto se tagraxofusp/metaboliti siano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso.

L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con ELZONRIS e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

##### Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con tagraxofusp (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sull'effetto di tagraxofusp sulla fertilità umana.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

ELZONRIS non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più grave che può verificarsi durante il trattamento con ELZONRIS è la CLS (vedere paragrafi 4.2 e 4.4), riportata nel 18% dei pazienti con un tempo mediano di insorgenza della CLS di 6 giorni.

Le reazioni avverse che si sono verificate in  $\geq 20\%$  dei pazienti trattati con ELZONRIS erano ipoalbuminemia, transaminasi aumentate, trombocitopenia, nausea, stanchezza e piressia.

Le reazioni avverse di grado 3 e superiore secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) e che si sono verificate in più del 5% dei pazienti sono state transaminasi aumentate, trombocitopenia e anemia.

##### Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse si basa sulla Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA a livello di termine preferito. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state individuate in studi clinici di pazienti con tumori maligni ematologici (N=176), tra cui 89 pazienti con BPDCN. In questi studi, ELZONRIS è stato somministrato in monoterapia a dosi di 7 mcg/kg (12/176, 7%), 9 mcg/kg (9/176, 5%) e 12 mcg/kg (155/176, 88%). L'incidenza e la severità della reazione avversa nei pazienti con BPDCN erano simili a quelle dell'intera popolazione oggetto di studio.

**Tabella 3. Tabella delle reazioni avverse in base alla Classificazione organica per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza di tutti i gradi di CTCAE</b>	<b>Frequenza di CTCAE di grado 3 e superiore</b>
Infezioni e infestazioni	<b>Comune</b> Cellulite <b>Non comune</b> Polmonite Infezione delle vie urinarie Gengivite	Nessuno
Patologie del sistema emolinfopoietico	<b>Molto comune</b> Trombocitopenia Anemia <b>Comune</b> Neutropenia febbrile Neutropenia Leucopenia Leucocitosi Linfopenia	<b>Molto comune</b> Trombocitopenia <b>Comune</b> Neutropenia febbrile Anemia Neutropenia Leucopenia Linfopenia <b>Non comune</b> Leucocitosi
Disturbi del sistema immunitario	<b>Comune</b> Sindrome da rilascio di citochine	<b>Non comune</b> Sindrome da rilascio di citochine
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<b>Molto comune</b> Ipoalbuminemia <b>Comune</b> Appetito ridotto Sindrome da lisi tumorale Iperglicemia Iperuricemia Ipocalcemia Ipomagnesemia Iponatremia Ipokaliemia Ipercaliemia Iperfosfatemia <b>Non comune</b> Ipo fosfatemia Acidosi lattica Acidosi	<b>Comune</b> Sindrome da lisi tumorale Iperglicemia Ipoalbuminemia Iponatremia <b>Non comune</b> Iperuricemia Ipocalcemia Ipokaliemia Acidosi lattica Acidosi
Disturbi psichiatrici	<b>Comune</b> Stato confusionale <b>Non comune</b> Ansia Depressione Insonnia Alterazioni dello stato mentale	Nessuno
Patologie del sistema nervoso	<b>Comune</b> Sincope Emicrania Capogiro <b>Non comune</b> Encefalopatia	<b>Comune</b> Sincope <b>Non comune</b> Accidente cerebrovascolare Encefalopatia metabolica



<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza di tutti i gradi di CTCAE</b>	<b>Frequenza di CTCAE di grado 3 e superiore</b>
	Encefalopatia metabolica Accidente cerebrovascolare Paralisi facciale Disgeusia Recidiva di sclerosi multipla Sonnolenza Parestesia Parosmia Neuropatia motoria periferica Neuropatia sensoriale periferica	
Patologie dell'occhio	<b>Comune</b> Visione offuscata <b>Non comune</b> Emorragia congiuntivale Iperemia oculare Mosche volanti nel vitreo	Nessuno
Patologie cardiache	<b>Comune</b> Versamento pericardico Tachicardia Tachicardia sinusale <b>Non comune</b> Fibrillazione ventricolare Extrasistoli sopraventricolari Fibrillazione atriale Bradicardia Infarto miocardico	<b>Non comune</b> Fibrillazione ventricolare Versamento pericardico Tachicardia sinusale Infarto miocardico
Patologie vascolari	<b>Molto comune</b> Sindrome da perdita capillare Ipotensione <sup>a</sup> <b>Comune</b> Rossore <b>Non comune</b> Iperensione Ematoma	<b>Comune</b> Sindrome da perdita capillare Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<b>Comune</b> Ipossia Edema polmonare Dispnea Epistassi Versamento pleurico Tosse <b>Non comune</b> Insufficienza respiratoria Respiro sibilante Dolore orofaringeo Tachipnea	<b>Comune</b> Ipossia Edema polmonare <b>Non comune</b> Insufficienza respiratoria Dispnea
Patologie gastrointestinali	<b>Molto comune</b> Nausea Vomito <b>Comune</b> Disfagia Diarrea Stomatite Dispepsia Bocca secca Stipsi <b>Non comune</b> Distensione addominale Dolore addominale Emorragia gengivale	<b>Non comune</b> Nausea

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza di tutti i gradi di CTCAE</b>	<b>Frequenza di CTCAE di grado 3 e superiore</b>
	Eruzione vescicolare della lingua Ematoma della lingua	
Patologie epatobiliari	<b>Comune</b> Iperbilirubinemia	Nessuno
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<b>Comune</b> Prurito Eruzioni cutanee <sup>b</sup> Iperidrosi Peteccchie <b>Non comune</b> Angioedema Tumefazione del viso Sindrome da eritrodissesi palmoplantare Orticaria Alopecia Dolore cutaneo Dermatite da stasi Sudore freddo Pelle secca	<b>Non comune</b> Angioedema Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<b>Comune</b> Dolore dorsale Dolore osseo Mialgia Artralgia Dolore a un arto Debolezza muscolare <b>Non comune</b> Dolore muscoloscheletrico Coccidinia Spasmi muscolari Rabdomiolisi	<b>Non comune</b> Dolore dorsale Artralgia Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	<b>Comune</b> Lesione traumatica renale acuta <b>Non comune</b> Insufficienza renale Ritenzione urinaria Dolore alle vie urinarie Pollachiuria Proteinuria	<b>Non comune</b> Lesione traumatica renale acuta
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<b>Molto comune</b> Piressia Brividi Stanchezza <sup>c</sup> Edema periferico <sup>d</sup> <b>Comune</b> Malattia simil-influenzale Dolore toracico Dolore Malessere <b>Non comune</b> Intolleranza al farmaco Ipotermia Sindrome da risposta infiammatoria sistemica	<b>Comune</b> Stanchezza <b>Non comune</b> Piressia Brividi Edema periferico Intolleranza al farmaco
Esami diagnostici	<b>Molto comune</b> Transaminasi aumentate <sup>e</sup> Peso aumentato <b>Comune</b>	<b>Molto comune</b> Transaminasi aumentate <b>Non comune</b>

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza di tutti i gradi di CTCAE	Frequenza di CTCAE di grado 3 e superiore
	QT dell'elettrocardiogramma prolungato Fosfatasi alcalina ematica aumentata Creatinina ematica aumentata Latticodeidrogenasi ematica aumentata Creatinfosfochinasi ematica aumentata Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato Rapporto internazionale normalizzato aumentato <b>Non comune</b> Fibrinogeno sangue ematico diminuito Ricerca di batteri positiva Peso diminuito	QT dell'elettrocardiogramma prolungato Latticodeidrogenasi ematica aumentata Ricerca di batteri positiva
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	<b>Comune</b> Reazione correlata a infusione Contusione	<b>Non comune</b> Reazione correlata a infusione

<sup>a</sup>Comprende ipotensione procedurale, ipotensione ortostatica

<sup>b</sup>Comprende eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare

<sup>c</sup>Comprende astenia, letargia

<sup>d</sup>Comprende edema generalizzato, edema, tumefazione periferica, ritenzione di liquidi, sovraccarico di liquidi, edema periorbitale, ipervolemia

<sup>e</sup>Comprende ALT/AST aumentate, test della funzionalità epatica aumentato, enzima epatico aumentato

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Sindrome da perdita capillare*

La sindrome da perdita capillare è stata segnalata nel 18% (32/176), con il 12% (21/176) di grado 2, il 3% (6/176) di grado 3, l'1% (2/176) di grado 4, e con esito fatale nell'1,7% (3/176). Dei 25 pazienti che hanno ripreso il trattamento dopo aver sofferto di CLS, solo 1 paziente ha avuto una recidiva di CLS. Il tempo mediano per l'insorgenza di CLS è stato breve (6 giorni), con tutti i pazienti, tranne 2, che hanno avuto la prima insorgenza di CLS nel ciclo 1. Nessun paziente ha avuto la prima manifestazione di CLS dopo il ciclo 2. L'incidenza complessiva della CLS è stata simile nei pazienti con BPDCN (20%, 18/89), compresi il 12% (11/89) di grado 2, il 2% di grado 3 (2/89), il 2% di grado 4 (2/89) e 3 decessi (3%). Ai pazienti è richiesto di avere una funzione cardiaca adeguata prima della somministrazione di ELZONRIS (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### *Epatotossicità*

Gli incrementi di ALT e AST sono stati segnalati come reazioni avverse rispettivamente nel 47% (83/176) e nel 46% (81/176) dei pazienti trattati con ELZONRIS in monoterapia. Gli incrementi di ALT e AST di grado  $\geq 3$  sono stati segnalati rispettivamente nel 23% (40/176) e nel 23% (40/176). Nella maggioranza dei pazienti del ciclo 1 si è verificato un aumento degli enzimi epatici che sono stati reversibili a seguito di interruzioni della dose (vedere paragrafo 4.4). Tempo di insorgenza e incidenza simili sono stati osservati in pazienti con BPDCN: il 51% (45/89) dei pazienti ha manifestato eventi avversi di ALT e AST aumentate, con aumento di ALT e AST di  $\geq$  grado 3 riportato nel 28% (25/89) e 29% (26/89) rispettivamente. Due pazienti con BPDCN hanno soddisfatto i criteri di laboratorio per la legge di Hy; in entrambi i casi sono state rilevate anomalie di laboratorio durante il ciclo 1.

##### *Anomalie ematologiche*

La trombocitopenia è stata segnalata nel 30% (53/176) dei pazienti trattati con ELZONRIS in monoterapia e nel 35% (31/89) dei pazienti con BPDCN. La trombocitopenia di grado  $\geq 3$  è stata segnalata nel 23% (40/176) dei pazienti trattati con ELZONRIS in monoterapia e nel 26% (23/89) dei pazienti con BPDCN. La maggior parte degli eventi di trombocitopenia sono stati riportati nel ciclo 1 e nel ciclo 2 di trattamento. La neutropenia è stata segnalata nel 9% (15/176) dei pazienti trattati con

ELZONRIS in monoterapia e nell'11% (10/89) dei pazienti con BPDCN, con eventi  $\geq$  Grado 3 segnalati rispettivamente nel 6% (11/176) e nell'8% (7/89).

#### *Ipersensibilità*

Reazioni rappresentative dell'ipersensibilità sono state segnalate nel 19% (33/176) dei pazienti trattati con ELZONRIS in monoterapia e nel 17% (15/89) dei pazienti con BPDCN, con eventi  $\geq$  Grado 3 segnalati rispettivamente nel 3% (6/176) e nel 4% (4/89) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Immunogenicità*

La risposta immunitaria è stata valutata analizzando la reattività legante del siero rispetto a tagraxofusp (anticorpi anti-farmaci; ADA) e gli anticorpi neutralizzanti attraverso l'inibizione dell'attività funzionale. La risposta immunitaria è stata valutata utilizzando due test immunologici. Il primo test ha rilevato reattività diretta nei confronti di tagraxofusp (ADA) e il secondo test ha rilevato reattività contro la porzione di interleuchina-3 (IL 3) di tagraxofusp. Sono stati utilizzati due saggi basati su cellule per indagare la presenza di anticorpi neutralizzanti attraverso l'inibizione di una attività funzionale basata su cellule.

Su 190 pazienti trattati con ELZONRIS in quattro studi:

- il 94% (176/187) dei pazienti valutabili per la presenza di ADA preesistenti al basale prima del trattamento è stato confermato come positivo, mentre il 27% è risultato positivo per la presenza di anticorpi neutralizzanti. L'alta prevalenza di ADA al basale è stata prevista a causa dell'immunizzazione della difterite
- il 100% (N=170) di pazienti valutabili per il trattamento di ADA emergente dal trattamento è risultato positivo e la maggior parte dei pazienti mostrava un aumento della titolazione ADA entro la fine del secondo ciclo di ELZONRIS
- il 92% (155/169) di pazienti ADA-positivi valutabili per la presenza di anticorpi neutralizzanti dopo il trattamento era positivo agli anticorpi neutralizzanti
- il 75% (129/171) di pazienti valutabili per anticorpi anti-IL-3 emergenti dal trattamento è risultato positivo al test; la maggior parte dei pazienti è risultata positiva entro il Ciclo 3 di ELZONRIS
- il 74% (93/126) dei pazienti risultato positivo al test per gli anticorpi anti-IL-3 e valutabile per la presenza di anticorpi neutralizzanti era positivo agli anticorpi neutralizzanti

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio con ELZONRIS. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare la presenza di segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere fornito immediatamente un trattamento sintomatico adeguato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: agenti antineoplastici; altri agenti antineoplastici  
Codice ATC:L01XX67

## Meccanismo di azione

Tagraxofusp è una citotossina diretta a CD123 composta da interleuchina-3 (IL-3) ricombinante umana e proteina di fusione di tossina difterica (DT) troncata che ha come obiettivo le cellule che esprimono CD123. Tagraxofusp inibisce irreversibilmente la sintesi proteica delle cellule bersaglio inattivando il fattore di allungamento 2 (EF2), con conseguente apoptosi (morte cellulare).

## Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio STML-401-0114 è stato uno studio a più stadi (stadio 1- aumento progressivo della dose; stadio 2 - espansione; stadio 3 - conferma; stadio 4 - accesso continuo), non randomizzato, in aperto e multicentrico di ELZONRIS. ELZONRIS è stato somministrato a 65 pazienti adulti precedentemente non trattati con BPDCN e a 19 pazienti adulti precedentemente trattati con BPDCN, secondo la classificazione dell'OMS, che hanno ricevuto una dose di 12 mcg/kg nei giorni 1-5 di cicli multipli di 21 giorni (Tabella 4). I pazienti che avevano una leucemia nota o sospetta a carico dell'SNC non sono stati inclusi nello studio. L'endpoint primario era il tasso di risposta completa (CR; risoluzione completa della malattia) / la risposta clinica completa (CRc; CR con un'anomalia cutanea residua non indicativa di malattia attiva). Fra tutti i 65 pazienti non trattati precedentemente, ELZONRIS ha portato a un tasso CR/CRc del 56,9% (IC al 95%: 44,0, 69,2); ciò ha incluso 13 pazienti nella coorte di efficacia di conferma, in cui il tasso CR/CRc è stato del 53,8% (IC al 95%: 25.1, 80.8). (Tabella 5).

Le caratteristiche al basale del paziente sono presentate nella Tabella 4 e le principali misure di efficacia nella Tabella 5.

**Tabella 4: Dati demografici al basale dei pazienti con BPDCN naïve al trattamento a cui sono stati somministrati 12 mcg/kg di ELZONRIS**

<b>Parametro</b>	<b>BPDCN naïve al trattamento N=65</b>
Sesso, N (%)	
Maschile	52 (80)
Femminile	13 (20)
Razza, N(%)	
Bianca	57(88)
Altra	8 (12)
Età (anni)	
Mediana	68
Minima, massima	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	2 (3)
BPDCN al basale, N (%)	
Cute	60 (92)
Midollo	32 (49)
Sangue periferico	17 (26)
Linfonodi	33 (51)
Viscerale	10 (15)

**Tabella 5. Misure di efficacia in pazienti con BPDCN naïve al trattamento con 12 mcg/kg di ELZONRIS**

Parametro	Coorte di conferma N=13	BPDCN naïve al trattamento N=65
<b>Tasso di risposta</b>		
Tasso CR/CRc*, N (%) (IC al 95%)	7 (54) (25,1, 80,8)	37 (57) (44,0, 62,9)
Durata di CR/CRc (mesi)**		
Mediano	Non stimato (NS)	7,3
Minimo, massimo	4,7, 28,5	0,7, 49,1
Tasso di risposta globale, N (%) (IC al 95%)	10 (77) (46,2, 95,0)	49 (75) (63,1, 85,2)
<b>Ponte al trapianto di cellule staminali</b>		
Tasso, N (%) (IC al 95%)	6 (46) (19,2, 74,9)	21 (32) (21,2, 45,1)
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Mediana	18,9 (5,2, NS)	12,3 (9,3, 35,9)
Minima, massima	0,2, 28,9	0,2, 49,7
Sopravvivenza a 12 mesi, % (IC al 95%)	53,8 (24,8, 76,0)	52,2 (38,5, 64,2)
Sopravvivenza a 18 mesi, % (IC al 95%)	53,8 (24,8, 76,0)	48,2 (34,6, 60,5)
Sopravvivenza a 24 mesi, % (IC al 95%)	46,2 (19,2, 69,6)	40,9 (27,5, 53,9)

\* Il CRc è definito come risposta completa con un'anomalia cutanea residua non indicativa di una malattia attiva.

\*\* La durata di CR/CRc include pazienti con ponte al trapianto di cellule staminali.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ELZONRIS in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in BPDCN (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di tagraxofusp è stata valutata in 43 pazienti con BPDCN. La maggior parte dei pazienti (n=38) aveva anticorpi anti-farmaco (ADA) pre-esistenti contro la componente tossina difterica (DT), a causa di precedenti vaccinazioni. Gli ADA preesistenti hanno portato ad una maggiore clearance e a una minore concentrazione di tagraxofusp. Durante il trattamento, tutti i pazienti hanno sviluppato elevati titoli di ADA e hanno ridotto sostanzialmente i livelli di tagraxofusp libero (vedere sotto). Tutti i dati riportati di seguito si basano sulle concentrazioni di tagraxofusp libero nei pazienti BPDCN senza anticorpi anti-farmaco preesistenti (ADA, n=5) nel primo ciclo di trattamento. Sono incluse informazioni descrittive per i pazienti BPDCN con ADA preesistenti (n=38).

#### Distribuzione

Dopo la somministrazione di ELZONRIS 12 mcg/kg tramite infusione di 15 minuti in pazienti con BPDCN senza anticorpi anti-farmaco preesistenti (ADA, N=5), l'area media (DS) non vincolata sotto la concentrazione di farmaci plasmatici nella curva temporale ( $AUC_{libera}$ ) di tagraxofusp libero al Giorno 1 del primo ciclo di trattamento (C1G1) è stata di 230 (123) h\*mcg/L e la concentrazione di plasma massima non vincolata ( $C_{max}$ ) è stata di 162 (58,1) mcg/L.

Il volume medio (DS) di distribuzione di tagraxofusp libero su C1G1 è stato di 5,1 (1,9) L in 4 pazienti con BPDCN senza ADA preesistente.

#### Eliminazione

Si prevede che la degradazione di tagraxofusp in peptidi e nei suoi aminoacidi costitutivi avvenga attraverso la proteolisi, senza alcun coinvolgimento di CYP o trasportatori.

La clearance media di (DS) tagraxofusp libero C1G1 è stata di 7,1 (7,2) L/h in 4 pazienti con BPDCN senza ADA preesistente, mentre l'emivita terminale (DS) media di tagraxofusp è stata di 0,7 (0,3) ore.

#### Formazione di anticorpi anti-farmaco che influenzano la farmacocinetica

I pazienti con ADA preesistente avevano concentrazioni plasmatiche inferiori di tagraxofusp non vincolate (AUC e  $C_{max}$ ) a C1G1 rispetto ai pazienti senza ADA preesistente. A causa della limitazione del metodo bioanalitico in presenza di ADA, non è possibile fornire parametri farmacocinetici quantitativi in questi pazienti.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

I dati raccolti durante il terzo ciclo hanno mostrato un aumento delle titolazioni di ADA e una sostanziale riduzione delle concentrazioni di tagraxofusp libero. Tuttavia, l'efficacia clinica è stata dimostrata oltre il Ciclo 1, malgrado la ridotta esposizione. A causa della limitazione del metodo bioanalitico, l'utilità delle concentrazioni di tagraxofusp libero come indicatore di risposta è limitata.

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali

A causa della limitazione del metodo bioanalitico, la farmacocinetica di tagraxofusp nei pazienti con compromissione renale o epatica e l'effetto di peso corporeo, età e sesso sono sconosciuti.

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tagraxofusp non è stata studiata nella popolazione pediatrica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità o genotossicità con tagraxofusp. Tagraxofusp è una proteina ricombinante e quindi non ci si aspetta che interagisca direttamente con il DNA.

A dosi equivalenti umane maggiori o uguali a 1,6 volte la dose raccomandata in base all'area di superficie corporea, è stata osservata una grave degenerazione/necrosi tubulare del rene nelle scimmie cynomolgus. A dosi equivalenti umane pari alla dose raccomandata, è stata osservata una degenerazione/necrosi del plesso coroideale nel cervello nelle scimmie cynomolgus. Queste risultanze sono state generalmente osservate dopo 5 giorni di dosaggio giornaliero. La reversibilità di questo risultato non è stata valutata a dosi più basse, ma il risultato è stato irreversibile ed è diventato progressivamente più severo ad una dose equivalente umana 1,6 volte la dose raccomandata, 3 settimane dopo l'interruzione del dosaggio. Le risultanze nei reni e nel plesso coroideale sono considerate probabilmente pertinenti per la situazione clinica.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con tagraxofusp. Una valutazione del rischio basata sulla letteratura suggerisce che l'esposizione all'IL 3 esogeno o il blocco della segnalazione dell'IL 3 possono avere effetti embriotossici sull'ematopoiesi fetale e sullo sviluppo embrio-fetale. Gli effetti dell'esposizione alla tossina difterica sullo sviluppo placentare ed embrio-fetale non sono noti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo  
Cloruro di sodio  
Sorbitolo (E420)

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## 6.3 Periodo di validità

### Flacone non aperto

3 anni.

### Dopo l'apertura

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale deve essere diluito ed infuso immediatamente.

### Dopo la preparazione della soluzione per infusione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare congelato (-20 °C ±5 °C).

Non ricongelare dopo lo scongelamento.

Conservare il flacone nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone vetro di tipo I più flacone di vetro con tappo in gomma butilica e guarnizione a scatto in alluminio/plastica, contenente 1 mL di concentrato.

Confezione da 1 flacone.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Precauzioni generali

È necessario seguire le procedure per una corretta manipolazione, compresi l'uso di dispositivi di protezione individuale (ad es. guanti) e lo smaltimento dei farmaci antitumorali.

La soluzione per infusione deve essere preparata da un professionista sanitario utilizzando una tecnica asettica adeguata per tutta la durata della manipolazione di questo medicinale.

### Preparazione e somministrazione

#### Preparazione dell'infusione

Prima di scongelare ELZONRIS, assicurarsi di avere a disposizione i seguenti componenti necessari per la preparazione del dosaggio e la somministrazione:

- una pompa per infusione a siringa
- un flacone sterile vuoto da 10 mL
- soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%)



- tre siringhe sterili da 10 mL
- una siringa sterile da 1 mL
- un connettore a Y mini-bifuso
- tubi microbore
- un filtro in linea di polietersulfone a basso legame proteico da 0,2 µm

Utilizzare solo se la soluzione è chiara e incolore o con poche particelle da bianche a traslucide. Lasciare scongelare i flaconi a 25 °C o meno per un massimo di 1 ora nella scatola esterna. Non ricongelare il flacone una volta scongelato.

#### Determinazione della quantità di dosaggio

Calcolo per stabilire la dose totale di ELZONRIS (mL) da somministrare (vedere paragrafo 4.2):

$$\frac{\text{Dose di ELZONRIS (mcg/kg)} \times \text{peso corporeo del paziente (kg)}}{\text{Concentrazione diluita di flacone (100 mcg/ml)}} = \text{Dose totale (mL) da somministrare}$$

Per la preparazione della dose finale di ELZONRIS è necessario un processo in 2 fasi.

#### **Fase 1 - Preparare 10 mL di 100 mcg/mL di ELZONRIS**

- Utilizzando una siringa sterile da 10 ml, trasferire 9 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%) in un flacone vuoto sterile da 10 ml.
- Agitare delicatamente il flacone di ELZONRIS per miscelare il contenuto, rimuovere il tappo e, utilizzando una siringa sterile da 1 ml, prelevare 1 ml di ELZONRIS scongelato dal flacone del prodotto.
- Trasferire 1 ml di ELZONRIS nel flacone da 10 ml contenente 9 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%). Capovolgere delicatamente il flacone almeno 3 volte per miscelare il contenuto. Non agitare energicamente.
- In seguito alla diluizione, la concentrazione finale di ELZONRIS è di 100 mcg/mL.

#### **Fase 2 – Preparare il set di infusione di ELZONRIS**

- Calcolare il volume richiesto di ELZONRIS diluito (100 mcg/mL) in funzione del peso del paziente.
- Versare il volume richiesto in una nuova siringa (se sono necessari più di 10 mL di ELZONRIS diluito (100 mcg/mL) per la dose calcolata per il paziente, ripetere la fase 1 con un secondo flacone di ELZONRIS). Etichettare la siringa ELZONRIS.
- Preparare una siringa separata con almeno 3 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%) da utilizzare per il lavaggio del set di somministrazione una volta erogata la dose di ELZONRIS.
- Etichettare la siringa per il lavaggio di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%).
- Collegare la siringa per il lavaggio di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%) a un braccio del connettore a Y e accertarsi che il morsetto sia chiuso.
- Collegare la siringa del prodotto all'altro braccio del connettore a Y e accertarsi che il morsetto sia chiuso.
- Collegare l'estremità terminale del connettore a Y al tubo microbore.
- Rimuovere il tappo dal lato di alimentazione del filtro da 0,2 µm e fissarlo all'estremità terminale del tubo microbore.
- Sbloccare il braccio del connettore a Y collegato alla siringa per il lavaggio della soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%). Innescare il connettore a Y fino all'intersezione (non innescare l'intero set di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%)). Serrare nuovamente la linea del connettore a Y sul braccio di lavaggio della soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%).
- Rimuovere il tappo sull'estremità terminale del filtro da 0,2 µm e metterlo da parte. Sbloccare il braccio del connettore a Y collegato alla siringa del prodotto e innescare l'intero set di infusione, compreso il filtro. Richiudere il filtro e riattaccare la linea del connettore a Y sul lato del prodotto. Il set di infusione è ora pronto per la somministrazione della dose.

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente una volta preparata.

### Somministrazione

1. Stabilire l'accesso venoso e mantenere con soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%) sterile.
2. Somministrare la dose di ELZONRIS preparata tramite infusione con una pompa per infusione a siringa per 15 minuti. Il tempo totale di infusione sarà controllato utilizzando una pompa per infusione a siringa per erogare l'intera dose e il lavaggio a base di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%) per 15 minuti.
3. Inserire la siringa di ELZONRIS nella pompa per infusione a siringa, aprire il morsetto sul lato di ELZONRIS del connettore a Y ed erogare la dose preparata di ELZONRIS.
4. Una volta svuotata la siringa di ELZONRIS, rimuoverla dalla pompa e posizionare la siringa per lavaggio della soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%) nella pompa per infusione a siringa.
5. Aprire il morsetto sul lato del lavaggio della soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%) del connettore a Y e riprendere l'infusione mediante la pompa per siringa a infusione al flusso pre-specificato per spingere la restante dose di ELZONRIS fuori dalla linea di infusione per completare l'erogazione.

### Smaltimento

ELZONRIS è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stemline Therapeutics B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1504/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 07 gennaio 2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Stemline Therapeutics B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Amsterdam  
Paesi Bassi

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
  - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di ELZONRIS in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo è rivolto ai professionisti del settore sanitario per migliorare la loro consapevolezza dei primi segni e sintomi di specifiche reazioni avverse associate alla sindrome da perdita capillare (CLS).

Il titolare dell'AIC provvede affinché in ogni Stato membro in cui ELZONRIS è commercializzato, tutti i professionisti sanitari che si prevede utilizzino ELZONRIS ricevano il seguente pacchetto formativo:

- Guida per i professionisti sanitari
- Scheda di allerta per il paziente
- **Guida per i professionisti sanitari:**
  - descrizione della CLS che può manifestarsi con ELZONRIS
  - prima di iniziare la terapia con ELZONRIS, verificare la funzione cardiaca e la sieralbumina
  - durante il trattamento, monitorare sieralbumina, aumento di peso, nuova insorgenza o peggioramento dell'edema, compreso edema polmonare, e ipotensione, compresa instabilità emodinamica
  - informare il paziente del rischio di CLS e di come riconoscere i sintomi della CLS
  - fornire ai pazienti la Scheda di allerta per il paziente
- **Scheda di allerta per il paziente:**
  - indicazione che il trattamento con ELZONRIS può aumentare il rischio potenziale di CLS
  - segni o sintomi di CLS
  - i pazienti che riscontrano o sospettano CLS devono contattare immediatamente il medico prescrittore
  - informazioni di contatto del medico prescrittore di ELZONRIS

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Per poter raccogliere ulteriori dati sulla sicurezza e l'efficacia di ELZONRIS, il titolare dell'AIC deve presentare i risultati di uno studio basato su un registro in pazienti con neoplasia a cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche (BPDCN) in base a un protocollo concordato.	Rapporti da presentare nell'ambito della rivalutazione annuale