

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ELZONRIS 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de tagraxofusp. Chaque flacon contient 1 mg de tagraxofusp.

Le tagraxofusp est une protéine de fusion associant l'interleukine 3 (IL-3) à la toxine diphtérique, produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 50 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Liquide limpide et incolore. Il contient parfois quelques particules blanches à transparentes.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ELZONRIS est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes présentant un néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

ELZONRIS doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière d'utilisation d'agents anti-cancéreux. Du matériel de réanimation approprié doit être disponible.

Posologie

La dose recommandée est de 12 µg/kg de tagraxofusp, administrée en perfusion intraveineuse sur une durée de 15 minutes, une fois par jour, du jour 1 au jour 5 d'un cycle de 21 jours. La période d'administration peut être prolongée pour les retards de dose jusqu'au jour 10 du cycle. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4).

Premier cycle de traitement

Le premier cycle d'ELZONRIS doit être administré en milieu hospitalier. Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme éventuel d'hypersensibilité ou de syndrome de fuite capillaire (voir rubrique 4.4) pendant au moins 24 heures après la dernière perfusion.

Cycles de traitement ultérieurs

ELZONRIS peut être administré soit à l'hôpital, soit dans un centre de consultations externes approprié qui dispose de matériel de monitoring intensif destiné aux patients pris en charges pour des pathologies hématopoïétiques malignes.

Pré-médication

Les patients doivent être pré-médiqués avec un antihistaminique H1 (p. ex. chlorhydrate de diphenhydramine), un antihistaminique H2, un corticostéroïde (p. ex. 50 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, ou autre substance équivalente) et du paracétamol 60 minutes environ avant le début de la perfusion (voir rubrique 4.4).

Ajustements de la dose

Les signes vitaux doivent être surveillés, et les taux d'albumine, de transaminases et de créatinine doivent être vérifiés avant de préparer chaque dose d'ELZONRIS. Se référer au Tableau 1 pour les modifications de la dose recommandées, et au Tableau 2 pour la prise en charge du syndrome de fuite capillaire (SFC).

Les signes vitaux doivent être surveillés fréquemment pendant l'administration.

Tableau 1 : modifications recommandées du schéma posologique d'ELZONRIS

Paramètre	Critères de sévérité	Modification de la dose
Albumine sérique	Taux d'albumine sérique < 3,5 g/dl ou réduit de $\geq 0,5$ g/dl par rapport à la valeur mesurée avant l'instauration du cycle en cours	Voir Directives pour la prise en charge du SFC (Tableau 2)
Poids corporel	Augmentation du poids corporel $\geq 1,5$ kg par rapport au poids pré-traitement à la veille du traitement	Voir Directives pour la prise en charge du SFC (Tableau 2)
Aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT)	Augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale	Suspendre le traitement jusqu'à ce que les augmentations du taux de transaminases soient $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale.
Créatinine sérique	Taux de créatinine sérique > 1,8 mg/dl (159 micromoles/litre) ou clairance de la créatinine < 60 ml/min	Suspendre le traitement jusqu'à ce que le taux de créatinine sérique soit retombé à $\leq 1,8$ mg/dl (159 micromoles/litres) ou clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min.
Pression artérielle systolique	Pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg ou ≤ 80 mmHg	Suspendre le traitement jusqu'à ce la pression artérielle systolique soit < 160 mmHg ou > 80 mmHg.
Fréquence cardiaque	Fréquence cardiaque ≥ 130 bpm ou ≤ 40 bpm	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la fréquence cardiaque soit < 130 bpm ou > 40 bpm.
Température corporelle	Température corporelle ≥ 38 C	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la température corporelle soit < 38 C.
Réactions d'hypersensibilité	Légères ou modérées	Suspendre le traitement jusqu'à la résolution de toute réaction d'hypersensibilité légère ou modérée. Réinstaurer ELZONRIS à la même vitesse de perfusion

Tableau 2 : directives pour la prise en charge du SFC

Moment de la présentation	Signe/Symptôme du SFC	Action recommandée	Gestion de la posologie d'ELZONRIS
Avant la première dose d'ELZONRIS pendant le cycle 1	Taux d'albumine sérique < 3,2 g/dl	Administrer ELZONRIS quand le taux d'albumine sérique est $\geq 3,2$ g/dl	
Pendant l'administration d'ELZONRIS	Taux d'albumine sérique < 3,5 g/dl	Administrer 25 g d'albumine par voie intraveineuse toutes les 12 heures (ou plus fréquemment si possible sur le plan pratique) jusqu'à ce que le taux d'albumine sérique soit $\geq 3,5$ g/dl ET qu'il ne soit pas réduit de $\geq 0,5$ g/dl par rapport à l'albuminurie avant l'instauration de l'administration d'ELZONRIS dans le cadre du cycle en cours	Suspendre l'administration jusqu'à ce que les signes/symptômes du SFC se soient dissipés ¹
	Taux d'albumine sérique réduit de $\geq 0,5$ g/dl par rapport à l'albuminurie avant l'instauration de l'administration d'ELZONRIS dans le cadre du cycle en cours		
	Un poids corporel pré-dose qui a augmenté de $\geq 1,5$ kg par rapport au poids pré-dose de la veille	Administrer 25 g d'albumine par voie intraveineuse (toutes les 12 heures ou plus fréquemment si possible sur le plan pratique), et prendre le statut hydrique en charge comme indiqué cliniquement (p. ex. en général avec des liquides intraveineux et des vasopresseurs en présence d'hypotension, et avec des diurétiques si tension normale ou en présence d'hypertension), jusqu'à ce que l'augmentation du poids ait été résolue (c'est-à-dire quand l'augmentation n'est plus $\geq 1,5$ kg par rapport au poids pré-dose de la veille).	
	Œdème, surcharge hydrique et/ou hypotension	Administrer 25 g d'albumine par voie intraveineuse (toutes les 12 heures ou plus fréquemment si possible sur le plan pratique) jusqu'à ce que le taux d'albumine sérique soit $\geq 3,5$ g/dl. Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone (ou équivalent) par jour, jusqu'à la résolution des signes/symptômes du SFC ou selon les indications cliniques. Une prise en charge agressive du statut hydrique et de l'hypotension, si présente, qui pourrait inclure des liquides intraveineux et/ou des diurétiques ou une autre prise en charge de la pression sanguine, jusqu'à la résolution des signes/symptômes du SFC, ou selon les indications cliniques.	

¹ Si la dose d'ELZONRIS est suspendue :

- L'administration d'ELZONRIS peut recommencer dans le même cycle si tous les signes/symptômes du SFC sont résolus et si le patient n'a pas nécessité de prise en charge de l'instabilité hémodynamique.
- L'administration doit être suspendue pour le reste du cycle si les signes/symptômes du SFC ne sont pas résolus ou si le patient nécessite des mesures pour traiter l'instabilité hémodynamique (p. ex. s'il

nécessite l'administration de liquides intraveineux et/ou de vasopresseurs pour traiter l'hypotension) (même si résolue).

- L'administration ne peut recommencer dans le prochain cycle que si tous les signes/symptômes du SFC sont résolus, et si le patient est stable sur le plan hémodynamique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune donnée n'est disponible pour les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible pour les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2). En général, la sécurité était similaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) et chez les patients de moins de 65 ans traités par ELZONRIS.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ELZONRIS chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

ELZONRIS doit être utilisé par voie intraveineuse.

La dose préparée d'ELZONRIS dilué doit être administrée au moyen d'un pousse seringue électrique sur une durée de 15 minutes. La durée totale de la perfusion doit être contrôlée au moyen d'un pousse seringue électrique afin d'administrer toute la dose et la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables en l'espace de 15 minutes.

ELZONRIS ne doit pas être administré par poussée ou bolus intraveineux. Il doit être administré avec une tubulure intraveineuse dédiée, et il ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (voir rubrique 6.2).

Avant la perfusion, l'accès veineux doit être établi et maintenu avec de la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0.9%) pour préparations injectables.

Pour les instructions de préparation et l'administration du médicament, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC), dont des cas menaçant le pronostic vital et des cas fatals, ont été rapportés, la plupart des événements s'étant manifestés au cours des cinq premiers jours du premier cycle de traitement. Les signes et symptômes du SFC les plus fréquents incluaient une prise de poids, de l'hypoalbuminémie et de l'hypotension. L'incidence de la prise de poids, d'hypoalbuminémie, d'hypotension et d'augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline est plus

élevée parmi les patients qui souffrent d'un SFC que chez ceux qui n'en sont pas affectés. Une insuffisance rénale et des lésions rénales aiguës ont été rapportées chez deux patients présentant un NCDPB et chez un patient atteint de LAM suite au SFC (voir rubrique 4.8).

Avant d'instaurer le traitement, il convient de vérifier que la fonction cardiaque du patient est adéquate et que son taux d'albumine sérique est $\geq 3,2$ g/dl. Pendant le traitement, surveiller régulièrement le taux d'albumine sérique avant d'instaurer chaque dose, voire plus souvent, selon les indications cliniques. En outre, évaluer le patient pour détecter tout autre signe/symptôme du SFC, entre autres la prise de poids, l'apparition d'un nouvel œdème ou l'aggravation d'un œdème déjà existant, notamment un œdème pulmonaire et d'hypotension, y compris d'instabilité hémodynamique (voir Tableau 2).

Les patients doivent savoir comment identifier les symptômes d'un SFC et quand ils doivent consulter un médecin en urgence. Un complément d'albumine par voie intraveineuse et une interruption de l'administration pourraient être requis (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

De sévères réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec ELZONRIS. Les réactions fréquemment rapportées incluent une éruption cutanée (généralisée / maculo-papulaire) ; une respiration sifflante ; du prurit ; l'angio-œdème ; un œdème facial ; et des bouffées congestives (voir rubrique 4.8). Surveiller les patients afin de détecter une éventuelle réaction d'hypersensibilité pendant le traitement. En fonction de la sévérité et des interventions requises, suspendre temporairement le traitement et le reprendre dès la disparition des symptômes (voir rubrique 4.2).

Anomalies hématologiques

Des cas de thrombocytopénie et de neutropénie ont été rapportés chez des patients traités par ELZONRIS en monothérapie (voir rubrique 4.8). La majorité des événements ont été rapportés au cours du cycle 1 et du cycle 2 de traitement, n'ont pas limité la dose et ne se sont pas reproduits lors des cycles ultérieurs. Il convient de surveiller les patients systématiquement et de les traiter selon les indications cliniques.

Syndrome de lyse tumorale

ELZONRIS peut provoquer un syndrome de lyse tumorale (SLT), qui peut être fatal en raison de son activité anti-tumorale rapide (voir rubrique 4.8).

Différencier un SLT sur la base de la présentation clinique et des symptômes, entre autres une insuffisance rénale aiguë, de l'hyperkaliémie, de l'hypocalcémie, de l'hyperuricémie ou de l'hyperphosphatémie, d'une lyse tumorale. Les patients à haut risque de SLT en raison d'une importante charge tumorale doivent être pris en charge selon les indications cliniques, notamment en corrigeant les anomalies électrolytiques, en surveillant la fonction rénale et l'équilibre hydrique, et en dispensant des soins de soutien.

Hépatotoxicité

Le traitement par ELZONRIS a été associé à des augmentations du taux d'enzymes hépatiques (voir rubrique 4.8). Une insuffisance hépatique aiguë et une encéphalopathie hépatique ont été rapportées chez un patient traité par ELZONRIS à une dose plus élevée (16 µg/kg). Pendant le traitement, il convient de surveiller régulièrement les taux d'ALAT et d'ASAT avant d'instaurer chaque dose. Suspendre temporairement le traitement si le taux de transaminases dépasse 5 fois la limite supérieure de la normale, et le réinstaurer quand les augmentations du taux de transaminases sont \leq à 2,5 fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.2).

Lésions des plexus choroïdes du quatrième ventricule

Une plexiste choroïde a été identifiée pendant les études non cliniques (voir rubrique 5.3). Bien que cela n'ait pas été observé dans les études cliniques, si des signes ou symptômes cliniques évocateurs de lésions du système nerveux central (SNC) venaient à se manifester, il est recommandé de réaliser un examen clinique et de neuro-imagerie complet, comprenant un examen du fond d'œil et une imagerie par résonance magnétique du cerveau.

NCDPB avec atteinte du SNC

On ne sait pas si le tagraxofusp traverse la barrière hémato-encéphalique. D'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées en présence de maladie du SNC.

Femmes en âge de procréer/contraception

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse négatif doit être obtenu dans les 7 jours avant l'initiation du traitement. Une contraception efficace doit être utilisée avant l'administration de la première dose et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Intolérance héréditaire au fructose

Ce médicament ne doit pas être administré à des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF), à moins qu'il ne soit absolument nécessaire.

Des antécédents détaillés à propos des symptômes d'IHF doivent être consignés pour chaque patient avant de lui administrer ce médicament.

Sensibilité au sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par ml, autrement dit il est pratiquement « exempt de sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse négatif doit être obtenu dans les 7 jours avant l'initiation du traitement. Une contraception efficace doit être utilisée avant l'administration de la première dose et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Grossesse

Aucune donnée concernant l'utilisation d'ELZONRIS chez la femme enceinte n'est disponible. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée avec le tagraxofusp (voir rubrique 5.3).

ELZONRIS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par le tagraxofusp.

Allaitement

On ne sait pas si le tagraxofusp/les métabolites est(sont) excrété(s) dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Il convient d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par ELZONRIS et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le tagraxofusp (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données sur l'effet du tagraxofusp sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ELZONRIS n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

L'effet indésirable le plus grave susceptible de se manifester pendant le traitement par ELZONRIS est le SFC (voir rubriques 4.2 et 4.4) rapporté chez 18 % des patients, avec un délai médian jusqu'à la survenue du SFC de 6 jours.

Les effets indésirables survenant chez $\geq 20\%$ des patients traités par ELZONRIS étaient les suivants : hypoalbuminémie, augmentation du taux de transaminases, thrombocytopénie, nausée, fatigue et pyrexie.

Les effets indésirables de grade 3 et au-delà, conformément aux critères communs de terminologie pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse events*, CTCAE) et se manifestant chez $> 5\%$ des patients étaient une augmentation du taux de transaminases, une thrombocytopénie et de l'anémie.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La fréquence des effets indésirables est indiquée selon le terme préconisé pour les classes de systèmes d'organes (CSO) de MedDRA. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés dans les études cliniques portant sur des patients pris en charge pour des pathologies hématologiques malignes (N = 176), dont 89 patients avec NCDPB. Dans ces études, ELZONRIS avait été administré en monothérapie à des doses de 7 µg/kg (12/176, 7 %), 9 µg/kg (9/176, 5 %) et 12 µg/kg (155/176, 88 %). L'incidence et la sévérité des effets indésirables chez les patients atteints de NCDPB étaient similaires à celles observées dans toute la population étudiée.

Tableau 3 : liste des effets indésirables selon les classes de systèmes d'organes de MedDRA

Classe de systèmes d'organes de MedDRA	Fréquence des EI tous grades confondus de la CTCAE	Fréquence des EI de grade ≥ 3 de la CTCAE
Infections et infestations	Fréquent Cellulite Peu fréquent Pneumonie Infection des voies urinaires Gingivite	Aucun
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Thrombocytopénie Anémie Fréquent Neutropénie fébrile Neutropénie Leucopénie Lymphopénie Leucocytose	Très fréquent Thrombocytopénie Fréquent Neutropénie fébrile Anémie Neutropénie Leucopénie Lymphopénie Peu fréquent Leucocytose
Affections du système immunitaire	Fréquent Syndrome de libération de cytokines	Peu fréquent Syndrome de libération de cytokines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Hypoalbuminémie Fréquent Perte de l'appétit Syndrome de lyse tumorale Hyperglycémie Hyperuricémie Hypocalcémie Hypomagnésémie Hyponatrémie	Fréquent Syndrome de lyse tumorale Hyperglycémie Hypoalbuminémie Hyponatrémie Peu fréquent Hyperuricémie Hypocalcémie Hypokaliémie Hyponatrémie

Classe de systèmes d'organes de MedDRA	Fréquence des EI tous grades confondus de la CTCAE	Fréquence des EI de grade ≥ 3 de la CTCAE
	Hypokaliémie Hyperkaliémie Hyperphosphatémie Peu fréquent Hypophosphatémie Acidose lactique Acidose	Acidose lactique Acidose
Affections psychiatriques	Fréquent État confusionnel Peu fréquent Anxiété Dépression Insomnie Changements de l'état mental	Aucun
Affections du système nerveux	Fréquent Syncope Céphalées Vertiges Peu fréquent Encéphalopathie Encéphalopathie métabolique Accident vasculaire cérébral Paralysie faciale Dysgueusie Rechute de la sclérose en plaques Somnolence Paresthésie Parosmie Neuropathie motrice périphérique Neuropathie sensorielle périphérique	Fréquent Syncope Peu fréquent Accident vasculaire cérébral Encéphalopathie métabolique
Affections oculaires	Fréquent Vision trouble Peu fréquent Hémorragie conjonctivale Hypérémie oculaire Corps flottants du vitré	Aucun
Affections cardiaques	Fréquent Épanchement péricardique Tachycardie Tachycardie sinusale Peu fréquent Fibrillation ventriculaire Extrasystoles supraventriculaires Fibrillation auriculaire Bradycardie Infarctus du myocarde	Peu fréquent Fibrillation ventriculaire Épanchement péricardique Tachycardie sinusale Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Très fréquent Syndrome de fuite capillaire Hypotension ^a Fréquent Bouffées congestives Peu fréquent Hypertension Hématome	Fréquent Syndrome de fuite capillaire Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Hypoxie Œdème pulmonaire Dyspnée Épistaxis	Fréquent Hypoxie Œdème pulmonaire Peu fréquent Insuffisance respiratoire Dyspnée

Classe de systèmes d'organes de MedDRA	Fréquence des EI tous grades confondus de la CTCAE	Fréquence des EI de grade ≥ 3 de la CTCAE
	Épanchement pleural Toux Peu fréquent Insuffisance respiratoire Respiration sifflante Douleur oro-pharyngée Tachypnée	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausée Vomissement Fréquent Dysphagie Diarrhée Stomatite Dyspepsie Sécheresse buccale Constipation Peu fréquent Météorisme abdominal Douleur abdominale Saignement des gencives Aphtes sur la langue Hématome de la langue	Peu fréquent Nausée
Affections hépatobiliaires	Fréquent Hyperbilirubinémie	Aucun
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Prurit Éruption cutanée ^b Hyperhidrose Pétéchie Peu fréquent Angio-œdème Boursoufflement du visage Syndrome main-pied Urticaire Alopécie Peau douloureuse Dermatite de stase Sueurs froides Peau sèche	Peu fréquent Angio-œdème Éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Douleur dorsale Douleur osseuse Myalgie Arthralgie Douleur dans les extrémités Faiblesse musculaire Peu fréquent Douleur musculo-squelettique Coccydinie Spasmes musculaires Rhabdomyolyse	Peu fréquent Douleur dorsale Arthralgie Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent Insuffisance rénale aiguë Peu fréquent Insuffisance rénale Rétention urinaire Douleur des voies urinaires Pollakiurie Protéinurie	Peu fréquent Insuffisance rénale aiguë

Classe de systèmes d'organes de MedDRA	Fréquence des EI tous grades confondus de la CTCAE	Fréquence des EI de grade ≥ 3 de la CTCAE
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Pyrexie Frissons Fatigue ^c Œdème périphérique ^d Fréquent Maladie pseudo-grippale Douleur thoracique Douleur Malaise Peu fréquent Intolérance du médicament Hypothermie Syndrome de réponse inflammatoire systémique	Fréquent Fatigue Peu fréquent Pyrexie Frissons Œdème périphérique Intolérance du médicament
Investigations	Très fréquent Augmentation du taux de transaminases ^e Prise de poids Fréquent Electrocardiogramme avec allongement de l'intervalle QT Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline Augmentation du taux sanguin de créatinine Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase Prolongation du temps de céphaline activé Augmentation du rapport normalisé international (INR) Peu fréquent Augmentation du taux sanguin de fibrinogène Test bactérien positif Perte de poids	Très fréquent Augmentation du taux de transaminases Peu fréquent Électrocardiogramme avec allongement de l'intervalle QT Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase Test bactérien positif
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent Réaction liée à la perfusion Contusion	Peu fréquent Réaction liée à la perfusion

^a Inclut l'hypotension procédurale, l'hypotension orthostatique

^b Inclut l'éruption cutanée pustuliforme, l'éruption cutanée maculo-papuleuse, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée généralisée et l'éruption cutanée maculaire.

^c Inclut l'asthénie, léthargie

^d Inclut l'œdème généralisé, l'œdème, le gonflement périphérique, la rétention hydrique, la surcharge hydrique, l'œdème périorbital, l'hypervolémie

^e Inclut l'augmentation du taux d'ALAT/ASAT, l'augmentation des résultats des épreuves d'exploration de la fonction hépatique, l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques

Description des effets indésirables sélectionnés

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire a été rapporté chez 18 % (32/176) des patients, avec 12 % (21/176) de Grade 2, 3 % (6/176) de Grade 3, 1 % (2/176) de Grade 4, et fatals chez 1,7 % (3/176). Parmi les 25 patients qui ont repris le traitement après avoir souffert d'un événement de SFC, 1 seul patient a eu une récurrence de SFC. Le délai médian jusqu'à l'apparition du SFC était court (6 jours), tous les patients

sauf 2 ayant eu la première survenue de SFC durant le cycle 1. Aucun patient n'a eu la première survenue de SFC après le cycle 2. L'incidence globale du SFC était similaire chez les patients avec NCDPB (20 %, 18/89), y compris 12 % (11/89) de Grade 2, 2 % de Grade 3 (2/89), 2 % de Grade 4 (2/89) et 3 cas fatals (3 %). Les patients doivent avoir une fonction cardiaque adéquate avant l'administration d'ELZONRIS (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Hépatotoxicité

Des augmentations du taux d'ALAT et d'ASAT ont été rapportées en tant qu'effets indésirables chez 47 % (83/176) et 46 % (81/176) des patients traités par ELZONRIS en monothérapie, respectivement. Des augmentations du taux d'ALAT et d'ASAT \geq Grade 3 ont été rapportées chez 23 % (40/176) et 23 % (40/176) des patients, respectivement. Une augmentation du taux d'enzymes hépatiques s'est produite chez la majorité des patients pendant le cycle 1 et elle était réversible dès l'interruption de la dose (voir rubrique 4.4). Un délai d'apparition et une incidence similaires ont été observés chez les patients avec NCDPB, 51 % (45/89) des patients ayant présenté des effets indésirables d'augmentation du taux d'ALAT et d'ASAT, avec augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT \geq Grade 3 rapportées respectivement chez 28 % (25/89) et 29 % (26/89). Deux patients avec NCDPB ont satisfait les critères de laboratoire de la loi de Hy ; dans les deux cas, des anomalies biologiques ont été notées pendant le cycle 1.

Anomalies hématologiques

Une thrombocytopénie a été rapportée chez 30 % (53/176) des patients traités par ELZONRIS en monothérapie et chez 35 % (31/89) des patients avec NCDPB. Une thrombocytopénie de Grade ≥ 3 a été rapportée chez 23 % (40/176) des patients traités par ELZONRIS en monothérapie et chez 26 % (23/89) des patients avec NCDPB. La majorité des événements de thrombocytopénie ont été rapportés pendant le cycle 1 et le cycle 2 du traitement. Une neutropénie a été rapportée chez 9 % (15/176) des patients traités par ELZONRIS en monothérapie et chez 11 % (10/89) des patients avec NCDPB, des événements de grade ≥ 3 ayant été rapportés chez 6 % (11/176) et 8 % (7/89) des patients, respectivement.

Hypersensibilité

Des réactions représentatives d'une hypersensibilité ont été rapportées chez 19 % (33/176) des patients traités par ELZONRIS en monothérapie et chez 17 % (15/89) des patients avec NCDPB, des événements de grade ≥ 3 ayant été rapportés chez 3 % (6/176) et 4 % (4/89) des patients, respectivement (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

La réponse immunitaire a été évaluée par la réactivité de liaison au sérum contre le tagraxofusp (anticorps anti-médicament ; AAM) et les anticorps neutralisants par inhibition de l'activité fonctionnelle. La réponse immunitaire a été évaluée en utilisant deux immunodosages. Le premier dosage pour détecter la réactivité anti-tagraxofusp (AAM), et le second pour détecter la réactivité contre la fraction interleukine-3 (IL-3) du tagraxofusp. Deux dosages à base cellulaire ont été utilisés pour examiner la présence d'anticorps neutralisants par inhibition d'une activité fonctionnelle à base cellulaire.

Parmi les 190 patients traités avec ELZONRIS dans le cadre de quatre essais cliniques :

- 94 % (176/187) des patients évaluable pour la présence d'AAM pré-existants au départ avant le traitement ont été confirmés positifs, dont 27 % positifs pour la présence d'anticorps neutralisants. La forte prévalence d'AAM au départ était anticipée en raison de l'immunisation diphtérique.
- 100 % (N = 170) des patients évaluable pour les AAM émergent du traitement ont testé positifs, la majorité d'entre eux ayant présenté une augmentation du taux d'AAM à la fin du cycle 2 d'ELZONRIS.
- 92 % (155/169) des patients AAM-positifs évaluable pour la présence d'anticorps neutralisants post-traitement étaient positifs pour les anticorps neutralisants.

- 75 % (129/171) des patients évaluable pour les anticorps anti-IL-3 émergeant du traitement ont été testés positifs, la majorité d'entre eux ayant été testés positifs au cycle 3 d'ELZONRIS.
- 74 % (93/126) des patients qui ont été testés positifs pour les anticorps anti-IL-3 et qui étaient évaluable pour la présence d'anticorps neutralisants étaient positifs pour les anticorps neutralisants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec ELZONRIS. En cas de surdosage, il convient de surveiller étroitement les patients afin de détecter tout éventuel signe ou symptôme d'effets indésirables, et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques ; autres agents antinéoplasiques.

Code ATC : L01XX67

Mécanisme d'action

Le tagraxofusp est une cytotoxine dirigée contre CD123, composée d'interleukine-3 (IL-3) humaine recombinante et de protéine de fusion de la toxine diphtérique (TD) tronquée qui cible les cellules exprimant CD123. Le tagraxofusp inhibe irréversiblement la synthèse protéique des cellules cibles en inactivant le facteur 2 (EF2), entraînant leur apoptose (mort cellulaire).

Efficacité et sécurité clinique

L'étude STML-401-0114 était une étude non randomisée, ouverte et multicentrique en plusieurs étapes (étape 1, augmentation de la dose ; étape 2, expansion ; étape 3, confirmatoire ; étape 4, accès continu) ayant porté sur ELZONRIS. ELZONRIS a été administré à 65 patients adultes naïfs de traitement, et 19 patients déjà traités, atteints de NCDPB conformément à la classification de l'OMS, qui ont reçu une dose de 12 µg/kg aux jours 1 à 5 de plusieurs cycles de 21 jours (Tableau 4). Les patients qui étaient atteints de leucémie du SNC active avérée ou suspectée n'étaient pas inclus dans l'étude. Le principal critère d'évaluation était le taux de réponse complète (RC ; résolution complète de la maladie) / de réponse complète clinique (RCc ; RC avec anomalie cutanée résiduelle non indicatrice d'une maladie active). Sur les 65 patients naïfs de traitement, ELZONRIS a résulté en un taux de RC/RCc de 56,9 % (IC à 95 %, 44,0, 69,2), cela incluait 13 patients de la cohorte dans laquelle le taux de RC/RCc atteignait 53,8 % (IC à 95 %, 25,1, 80,8) (Tableau 5).

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le Tableau 4 et les mesures clés de l'efficacité le sont dans le Tableau 5.

Tableau 4 : caractéristiques démographiques initiales des patients atteints de NCDPB naïfs de traitement étant traités avec 12 µg/kg d'ELZONRIS

Paramètre	NCDPB naïf de traitement N = 65
Sexe, N (%)	
Masculin	52 (80)
Féminin	13 (20)
Race, N (%)	
Caucasienne	57 (88)
Autres	8 (12)
Âge (ans)	
Médian	68
Minimum, Maximum	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2(3)
NCDPB initial, N (%)	
Peau	60 (92)
Moelle osseuse	32 (49)
Sang périphérique	17 (26)
Ganglions lymphatiques	33 (51)
Viscéral	10 (15)

Tableau 5 : mesures de l'efficacité chez des patients atteints de NCDPB naïf de traitement traités avec 12 µg/kg d'ELZONRIS

Paramètre	Cohorte de confirmation N = 13	NCDPB naïf de traitement N = 65
Taux de réponse		
RC/RCc* Taux, N (%)	7 (54)	37 (57)
(IC à 95 %)	(25,1, 80,8)	(44,0, 62,9)
Durée de la RC/RCc (mois)**		
Médiane	NE	7,3
Minimum, Maximum	4,7, 28,5	0,7, 49,1
Taux de réponse global, N (%)	10 (77)	49 (75)
(IC à 95 %)	(46,2, 95,0)	(63,1, 85,2)
En attente d'une greffe de cellules souches		
Taux, N (%)	6 (46)	21 (32)
(IC à 95 %)	(19,2, 74,9)	(21,2, 45,1)
Survie globale		
Médiane	18,9 (5,2, NE)	12,3 (9,3, 35,9)
Minimum, Maximum	0,2, 28,9	0,2, 49,7
Survie à 12 mois, % (IC à 95 %)	53,8 (24,8, 76,0)	52,2 (38,5, 64,2)
Survie à 18 mois, % (IC à 95 %)	53,8 (24,8, 76,0)	48,2 (34,6, 60,5)
Survie à 24 mois, % (IC à 95 %)	46,2 (19,2, 69,6)	40,9 (27, 53,9)

* La RCc est définie comme une réponse complète avec une anomalie cutanée résiduelle non indicatrice d'une maladie active.

** La durée de la RC/RCc inclut les patients en attente d'une greffe de cellules souches.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a supprimé l'obligation de soumettre les résultats des études avec ELZONRIS dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le cas du NCDPB (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation en pédiatrie).

Ce médicament a été autorisé dans le cadre de « circonstances exceptionnelles ». Cela signifie que, en raison de la rareté de la maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne des médicaments examinera toute nouvelle information susceptible de devenir disponible chaque année et le présent RCP sera mis à jour si nécessaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du tagraxofusp a été évaluée chez 43 patients avec NCDPB. La majorité des patients (n = 38) avaient des anticorps anti-médicament (AAM) pré-existants dirigés contre la composante toxine diphtérique (TD), dû à une vaccination antérieure. Les AAM pré-existants ont conduit à une clairance élevée et à des concentrations plus faibles de tagraxofusp. Pendant le traitement, tous les patients ont développé des titres élevés d'AAM, et des taux de tagraxofusp à l'état libre considérablement réduits (voir ci-dessous). Toutes les données référencées ci-dessous sont basées sur les concentrations de tagraxofusp à l'état libre chez les patients atteints de NCDPB sans anticorps anti-médicament pré-existants (AAM, n = 5) au cours du premier cycle de traitement. Des informations descriptives sont incluses pour les patients atteints de NCDPB ayant des AAM pré-existants (n = 38).

Distribution

Suite à l'administration d'ELZONRIS à raison de 12 µg/kg par le biais d'une perfusion de 15 minutes chez des patients atteints de NCDPB sans anticorps anti-médicament (AAM, N = 5) pré-existants, l'aire moyenne (ET) sous la courbe de la concentration plasmatique non liée du médicament en fonction du temps (ET) ($ASC_{non\ liée}$) du tagraxofusp à l'état libre au Jour 1 du premier cycle de traitement (J1C1) était de 230 (123) h*µg/l et la concentration plasmatique non liée maximale (C_{max}) était de 162 (58,1) µg/l.

Le volume moyen (ET) de distribution du tagraxofusp à l'état libre au J1C1 était de 5,1 (1,9) l chez 4 patients avec NCDPB sans AAM pré-existants.

Élimination

On s'attend à ce que le tagraxofusp soit dégradé en peptides et ses acides aminés constitutifs par protéolyse, sans aucune implication des CYP ou transporteurs.

La clairance moyenne (ET) du tagraxofusp à l'état libre au J1C1 était de 7,1 (7,2) l/h chez 4 patients avec NCDPB sans AAM pré-existants, et la demi-vie terminale moyenne (ET) du tagraxofusp était de 0,7 (0,3) heures.

Formation d'anticorps anti-médicament affectant la pharmacocinétique

Les patients ayant des AAM pré-existants ont obtenu des concentrations plasmatiques de tagraxofusp non lié plus faibles (ASC et C_{max}) au J1C1 que les patients sans AAM pré-existants. En raison de la limitation de la méthode bioanalytique en présence d'AAM, les paramètres pharmacocinétiques quantitatifs chez ces patients ne peuvent pas être indiqués.

Lien pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les données collectées pendant le Cycle 3 ont montré des titres accrus d'AMM et des concentrations de tagraxofusp à l'état libre considérablement réduites. Toutefois, l'efficacité clinique a été démontrée au-delà du Cycle 1 malgré l'exposition réduite. En raison de la limitation de la méthode bioanalytique, l'utilité des concentrations du tagraxofusp à l'état libre en tant que prédicteur de la réponse est limitée.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

En raison de la limitation de la méthode bioanalytique, la pharmacocinétique du tagraxofusp chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques et l'effet du poids corporel, de l'âge et du sexe sont considérés non connus.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du tagraxofusp n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de cancérogénicité ou de génotoxicité n'ont pas été réalisées avec le tagraxofusp. Le tagraxofusp est une protéine recombinante et l'on ne s'attend donc pas à ce qu'il interagisse directement avec l'ADN.

À des doses équivalentes pour l'homme supérieures ou égales à 1,6 fois la dose recommandée en fonction de la surface corporelle, une sévère dégénérescence/nécrose des tubules rénaux a été observée chez des singes cynomolgus. À des doses équivalentes pour l'homme égales à la dose recommandée, une dégénérescence/nécrose des plexus choroïdes du quatrième ventricule cérébral a été observée chez des singes cynomolgus. Ces observations ont, en général, été constatées après 5 jours d'administration quotidienne. La réversibilité de ces observations n'a pas été évaluée à des doses plus faibles, mais l'observation était irréversible et elle est devenue progressivement plus sévère à une dose équivalant à 1,6 fois la dose recommandée chez l'homme, 3 semaines après l'arrêt de l'administration. Ces observations dans le rein et les plexus choroïdes du quatrième ventricule cérébral sont considérées être fort probablement pertinentes pour la situation clinique.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le tagraxofusp. Une évaluation des risques basée sur la documentation suggère que l'exposition à l'IL-3 exogène ou l'inhibition de la signalisation IL-3 pourrait avoir des effets embryotoxiques sur l'hématopoïèse fœtale et le développement embryo-fœtal. Les effets de l'exposition à la toxine diphtérique sur le développement placentaire et embryo-fœtal ne sont pas connus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol
Chlorure de sodium
Sorbitol (E420)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après ouverture

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le médicament doit être immédiatement dilué et perfusé.

Après préparation de la solution pour perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour 4 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter congelé (-20 °C ± 5 °C).

Ne pas recongeler après décongélation.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après la dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I plus, muni d'un bouchon en caoutchouc butylique et d'un opercule détachable en aluminium/ plastique, contenant 1 ml de concentré.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions générales

Les procédures pour une manipulation correcte, y compris l'équipement de protection individuelle (ex. gants), et l'élimination des médicaments anti-cancéreux doivent être suivies.

La solution pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé suivant une technique aseptique appropriée pendant toute la manipulation de ce médicament.

Préparation et administration

Préparation de la perfusion

S'assurer que les composants suivants requis pour la préparation et l'administration de la dose sont disponibles avant de décongeler ELZONRIS :

- Un pousse-seringue électrique
- Un flacon vide stérile de 10 ml
- Solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables
- Trois seringues stériles de 10 ml
- Une seringue stérile de 1 ml
- Un mini connecteur en Y
- Tubulure microbore
- Un filtre en ligne 0,2 µm en polyéthersulfone à faible liaison aux protéines

Utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore, ou si elle ne contient que quelques particules blanches à transparentes.

Laisser les flacons décongeler à une température inférieure ou égale à 25 °C pendant 1 heure au maximum dans l'emballage extérieur. Ne pas recongeler un flacon déjà décongelé.

Détermination de la posologie

Calcul pour déterminer la dose totale d'ELZONRIS (ml) à administrer (voir rubrique 4.2) :

$$\frac{\text{Dose d'ELZONRIS } (\mu\text{g/kg}) \times \text{poids corporel du patient (kg)}}{\text{Concentration du flacon dilué (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{Dose totale (ml) à administrer}$$

Un processus à 2 étapes est requis pour la préparation de la dose d'ELZONRIS :

Étape 1 - préparer 10 ml d'ELZONRIS à 100 µg/ml

- En utilisant une seringue de 10 ml stérile, transférer 9 ml de solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables dans un flacon vide stérile de 10 ml.
- Faire doucement tourner le flacon d'ELZONRIS afin de mélanger son contenu, enlever le capuchon et au moyen d'une seringue stérile de 1 ml, retirer 1 ml d'ELZONRIS du flacon de produit décongelé.
- Transférer ce 1 ml d'ELZONRIS dans le flacon de 10 ml contenant les 9 ml de solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9%) pour préparations injectables. Retourner doucement le flacon au moins 3 fois pour mélanger le contenu. Ne pas secouer vigoureusement.
- Après la dilution, la concentration finale d'ELZONRIS est de 100 µg/ml.

Étape 2 – préparer la tubulure de perfusion d'ELZONRIS

- Calculer le volume requis d'ELZONRIS dilué (100 µg/ml) en fonction du poids du patient.
- Aspirer le volume requis dans une nouvelle seringue (si plus de 10 ml d'ELZONRIS dilué (100 µg/ml) sont requis pour la dose calculée pour le patient, répéter l'étape 1 avec un second flacon d'ELZONRIS). Étiqueter la seringue d'ELZONRIS.
- Préparer une seringue distincte contenant au moins 3 ml de solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables qui servira à rincer la tubulure d'administration dès que la dose d'ELZONRIS aura été administrée.
- Étiqueter la seringue contenant la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage.
- Connecter la seringue contenant la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage à l'un des bras du connecteur en Y, et vérifier que le clamp est bien fermé.
- Connecter la seringue contenant le médicament à l'autre bras du connecteur en Y et vérifier que le clamp est bien fermé.
- Connecter l'extrémité terminale du connecteur en Y à la tubulure microbore.
- Retirer le capuchon du côté arrivant du filtre de 0,2 µm et le fixer à l'extrémité terminale de la tubulure microbore.
- Enlever le clamp du bras du connecteur en Y connecté à la seringue contenant la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage. Amorcer le connecteur en Y jusqu'à l'intersection (ne pas amorcer toute la tubulure de perfusion avec la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables). Remettre le clamp du tube du connecteur en Y sur le bras de rinçage avec la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables.
- Retirer le capuchon à l'extrémité terminale du filtre de 0,2 µm et le mettre de côté. Enlever le clamp du bras du connecteur en Y connecté à la seringue contenant le médicament, et amorcer toute la tubulure de perfusion, filtre compris. Remettre le capuchon sur le filtre, ainsi que le clamp du tube du connecteur en Y, côté médicament. La tubulure de perfusion est alors prête à administrer la dose.

La solution diluée doit être utilisée aussitôt après sa préparation.

Administration

1. Établir l'accès veineux et le maintenir avec de la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables stérile.
2. Administrer la dose d'ELZONRIS préparée par perfusion à l'aide d'un pousse-seringue électrique sur une période de 15 minutes. La durée totale de la perfusion sera contrôlée au moyen d'un pousse-seringue électrique afin d'administrer toute la dose et la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage au cours de ces 15 minutes.
3. Introduire la seringue d'ELZONRIS dans le pousse-seringue électrique, ouvrir le clamp du côté ELZONRIS du connecteur en Y et administrer la dose préparée d'ELZONRIS.
4. Dès que la seringue d'ELZONRIS a été vidée, la retirer de la pompe et placer la seringue contenant la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage dans le pousse-seringue électrique.

5. Ouvrir le clamp du côté du connecteur en Y pour la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage, et recommencer la perfusion par le biais du pousse-seringue électrique au débit pré-spécifié afin d'expulser le reste de la dose d'ELZONRIS du tube de perfusion en vue de compléter l'administration.

Élimination

ELZONRIS est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1504/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 janvier 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché d'ELZONRIS dans chaque État Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit convenir avec les autorités nationales compétentes du contenu et du format du programme d'éducation, notamment des moyens de communication, des modalités de distribution, et de tout autre aspect du programme.

Le programme d'éducation est destiné aux professionnels de la santé et a pour but de les sensibiliser aux signes et symptômes précoces des effets indésirables spécifiquement associés au syndrome de fuite capillaire (SFC).

Le TAMM assurera que, dans chaque État Membre où ELZONRIS est commercialisé, tous les professionnels de la santé censés utiliser ELZONRIS reçoivent le dossier pédagogique suivant :

- Guide pour les professionnels de la santé
- Carte d'alerte patient
- **Guide pour les professionnels de la santé :**
 - Description du SFC qui peut se manifester avec ELZONRIS
 - Avant l'instauration du traitement par ELZONRIS, vérification de la fonction cardiaque et du taux sérique d'albumine
 - Pendant le traitement, surveiller le taux sérique d'albumine, la prise de poids, la survenue d'un nouvel œdème ou l'aggravation d'un œdème déjà existant, y compris un œdème pulmonaire, de l'hypotension et une instabilité hémodynamique
 - Informer le patient du risque de SFC et lui apprendre à reconnaître les symptômes du SFC
 - Fournir une carte d'alerte patient au patient
- **Carte d'alerte patient :**
 - Indique que le traitement par ELZONRIS peut augmenter le risque éventuel de SFC
 - Signes ou symptômes du SFC
 - Les patients souffrant du SFC ou qui suspectent en souffrir doivent immédiatement contacter leur prescripteur
 - Coordonnées du prescripteur d'ELZONRIS

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS CONDITIONS EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de rassembler plus de données sur l'innocuité et l'efficacité concernant ELZONRIS, le TAMM doit soumettre les résultats d'une étude basée sur un registre chez des patients atteints de néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB) conformément à un protocole convenu.	Rapports à soumettre dans le cadre de la re-évaluation annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ELZONRIS 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion
tagraxofusp

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 mg de tagraxofusp dans 1 ml de concentré.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Trométamol, chlorure de sodium, sorbitol (E420), eau pour préparations injectables. Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 mg/ml

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour utilisation intraveineuse après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver et transporter congelé
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1504/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2 D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ELZONRIS 1 mg/ml concentré stérile
tagraxofusp
IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mg/ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ELZONRIS 1 mg/mL solution à diluer pour infusion tagraxofusp

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'ELZONRIS et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'ELZONRIS vous soit administré
3. Comment ELZONRIS est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ELZONRIS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ELZONRIS et dans quels cas est-il utilisé

ELZONRIS contient la substance active tagraxofusp. Le tagraxofusp, un médicament anti-cancéreux, est constitué de deux protéines provenant de sources différentes. L'une des protéines peut tuer les cellules cancéreuses. Cette protéine est apportée à la cellule cancéreuse par la seconde protéine.

ELZONRIS est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB).

Le NCDPB est un type de cancer rare affectant les cellules immunitaires immatures dans la moelle osseuse, appelées « cellules dendritiques plasmacytoïdes ». Il peut affecter de nombreux organes dont la peau, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'ELZONRIS vous soit administré

N'utilisez jamais ELZONRIS

- si vous êtes allergique au tagraxofusp ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ELZONRIS et pendant le traitement si :

- vous prenez soudainement du poids après avoir commencé le traitement, si vous avez une nouvelle boursoufflure ou une aggravation d'une boursoufflure déjà existante au niveau du visage, des membres ou des articulations (œdème) ou des vertiges (un symptôme d'une baisse de la pression sanguine). Ceux-ci pourraient être des signes d'une affection mettant la vie en danger connue sous le nom de syndrome de fuite capillaire. Pour plus d'informations détaillées sur le « syndrome de fuite capillaire », voir rubrique 4 ;

- vous obtenez un sifflement lorsque vous respirez ou si vous avez du mal à respirer, vous avez de l'urticaire/une éruption cutanée, des démangeaisons ou une boursoufflure (signes d'une réaction allergique) ;
- vous avez été informé(e) que vous avez un nombre faible de plaquettes dans votre sang (thrombocytopénie) ;
- vous avez été informé(e) que vous avez un nombre faible d'un type de globule blanc appelé neutrophile (neutropénie) ;
- vous avez des vertiges, des mictions moins fréquentes, de la confusion, des vomissements, des nausées, un gonflement, un essoufflement ou des modifications du rythme cardiaque (signes d'un syndrome de lyse tumorale) ;
- vous obtenez des résultats anormaux aux épreuves d'exploration de la fonction hépatique (signe possible d'une grave lésion hépatique).
- vous avez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare qui signifie que vous ne pouvez pas dégrader le sucre apporté par les aliments et les boissons ;
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques ;
- vous commencez à avoir des maux de tête, à vous sentir confus(e) ou somnolent(e), ou à avoir des problèmes d'élocution, de vision ou de mémoire ;
- vous avez été informé(e) que votre système nerveux central (SNC) est atteint d'un cancer. Il se peut que vous receviez un médicament différent pour cela.

Votre médecin vous surveillera et réalisera des analyses de sang régulièrement pour s'assurer que vous pouvez utiliser ce médicament sans danger. Si vous avez des problèmes quelconques, votre traitement pourrait être temporairement suspendu puis réinstauré lorsque vous vous sentirez mieux.

Enfants et adolescents

ELZONRIS n'est pas recommandé aux personnes de moins de 18 ans du fait d'informations limitées concernant l'efficacité dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et ELZONRIS

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte, à moins que vous et votre médecin décidiez que le bénéfice de sa prise est supérieur au risque potentiel pour l'enfant à naître.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ELZONRIS et pendant au moins 1 semaine après votre dernière dose. On ignore si ELZONRIS passe dans le lait maternel.

Si vous êtes une femme qui pourrait tomber enceinte, vous réaliserez un test de grossesse environ une semaine avant de commencer le traitement par ELZONRIS.

Vous devez continuer à prendre votre contraception pendant au moins 1 semaine après votre dernière dose d'ELZONRIS. Discutez avec votre médecin de la contraception qui vous convient le mieux et avant d'arrêter votre contraception.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le tagraxofusp n'est pas susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

ELZONRIS contient du sorbitol (E420) et du sodium

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous avez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare, vous ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients présentant une IHF ne peuvent pas dégrader le fructose, ce qui peut provoquer de graves effets indésirables.

Vous devez informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous avez une IHF ou si vous ne pouvez plus prendre des aliments ou boissons sucrées parce qu'ils vous rendent malade, vous font vomir ou provoquent chez vous des effets désagréables comme des ballonnements, des crampes d'estomac ou de la diarrhée.

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par ml, autrement dit, il est pratiquement « exempt de sodium ».

3. Comment ELZONRIS est-il administré

ELZONRIS vous sera administré dans un hôpital ou une clinique sous la surveillance d'un médecin.

Environ une heure avant le début de votre traitement, quelques médicaments vous seront donnés pour aider à prévenir une réaction allergique, dont des antihistaminiques, un corticostéroïde et du paracétamol.

La quantité d'ELZONRIS qui vous est administrée dépend de votre poids corporel et sera calculée par votre médecin. La dose quotidienne recommandée est de 12 microgrammes par kilogramme de votre poids corporel. Il est administré en goutte-à-goutte de 15 minutes dans une veine (perfusion intraveineuse), une fois par jour, pour les 5 premiers jours d'un cycle de 21 jours.

Le premier cycle vous sera donné à l'hôpital. Vous serez surveillé(e) pour tout effet indésirable éventuel pendant le traitement et pendant au moins 24 heures après la dernière dose.

Vous recevrez, normalement, plus d'un cycle de traitement. Votre médecin décidera du nombre de traitements que vous recevrez.

Si le premier cycle ne provoque pas d'effets indésirables gênants, votre prochain cycle de traitement pourrait être donné dans une clinique. Vous serez surveillé(e) pendant le traitement.

Si vous oubliez une dose d'ELZONRIS

Il est très important pour vous de respecter tous vos rendez-vous pour recevoir ELZONRIS. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin de prévoir une date pour votre prochaine dose.

Si vous arrêtez d'utiliser ELZONRIS

N'arrêtez pas le traitement par ELZONRIS sans en parler tout d'abord à votre médecin. Le fait d'interrompre votre traitement pourrait aggraver votre état.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

Informez votre médecin **immédiatement** si vous ressentez les effets indésirables suivants car vous pourriez avoir besoin de soins médicaux urgents :

- un ou plusieurs de ces symptômes : prise de poids, gonflement ou boursoufflement, qui peut être associé(e) à une fréquence réduite des mictions, difficultés à respirer, ballonnement abdominal et sensation de lourdeurs d'estomac, et sensation générale de fatigue. Ces symptômes surviennent, en général, rapidement. Ils pourraient être des symptômes d'un trouble appelé « syndrome de fuite

capillaire », qui provoque la fuite de sang des petits vaisseaux sanguins dans l'organisme, et qui nécessite une attention médicale urgente.

Autres effets indésirables :

Informez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Analyses de sang anormales (nombre réduit de plaquettes [thrombocytopénie]; de globules rouges [anémie]; réduction du taux sanguin d'albumine [hypoalbuminémie])
- Faible pression sanguine (hypotension)
- Envie de vomir ou vomir (nausée ; vomissement)
- Fièvre (pyrexie)
- Frissons
- Fatigue
- Gonflement des membres et/ou des articulations (œdème périphérique)
- Résultats anormaux aux épreuves d'exploration hépatique (taux accru d'aspartate aminotransférase ; taux accru d'alanine aminotransférase)
- Prise de poids

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infection cutanée (cellulite)
- Nombre réduit de globules blancs avec ou sans fièvre (neutropénie, leucopénie, lymphopénie ; neutropénie fébrile)
- Complications dues à la dégradation des cellules cancéreuses (syndrome de lyse tumorale)
- Réaction au traitement [dont fièvre, envie de vomir, maux de tête, éruption cutanée, rythme cardiaque rapide (syndrome de libération de cytokines)]
- Analyses de sang anormales [numération accrue de globules blancs (leucocytose), taux accru d'acide urique dans le sang (hyperuricémie); taux réduit de calcium dans le sang (hypocalcémie) ; taux réduit de magnésium dans le sang (hypomagnésémie) ; taux réduit de sodium dans le sang (hyponatrémie) ; taux réduit de potassium dans le sang (hypokaliémie), taux accru de potassium dans le sang (hyperkaliémie), taux accru de phosphate dans le sang (hyperphosphatémie), augmentation de la quantité de pigment biliaire dans le sang (hyperbilirubinémie), taux accru de sucre dans le sang (hyperglycémie), délai de coagulation du sang plus long (prolongation du temps de céphaline activé, augmentation du rapport normalisé international)]
- Perte de l'appétit
- Sensation de confusion
- Évanouissement (syncope)
- Maux de tête
- Vertiges
- Vision trouble
- Liquide autour du cœur (épanchement péricardique)
- Battement cardiaque anormal ou rapide (tachycardie, tachycardie sinusale)
- Rougissement (bouffées congestives)
- Taux réduit d'oxygène dans l'organisme (hypoxie)
- Liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- Accumulation de liquide autour des poumons qui peut causer un essoufflement (épanchement pleural)
- Difficulté à respirer (dyspnée)
- Saignements de nez (épistaxis)
- Toux
- Difficulté à avaler (dysphagie)
- Diarrhée
- Constipation
- Sécheresse buccale ou bouche gonflée et douloureuse (stomatite)
- Indigestion (dyspepsie)
- Démangeaisons cutanées (prurit)
- Éruptions cutanées

- Sueurs excessives (hyperhydrose)
- Très petites taches de couleur mauve, rouge ou marron sur la peau (pétéchie)
- Douleur dans les épaules, le cou, les poignets, les jambes et/ou les bras (douleur dans les extrémités), le thorax, le dos, les articulations (arthralgie), les muscles (myalgie) ou les os.
- Faiblesse musculaire
- Reins arrêtant soudainement de fonctionner (insuffisance rénale aiguë) et/ou résultats anormaux aux épreuves d'exploration de la fonction rénale (taux sanguin accru de créatinine)
- Symptômes pseudo-grippaux tels que douleurs et endolorissement, fièvre et tremblements
- Douleur thoracique
- Sensation de ne pas se sentir bien en général (malaise)
- Rythme cardiaque anormal (électrocardiogramme avec allongement du QT)
- Taux accrus d'enzymes dans le sang observés dans les analyses de sang (lactate déshydrogénase, phosphatase alcaline et créatine phosphokinase)
- Bouffées congestives, frissons, crises, fièvre, difficulté à respirer, faible pression sanguine, battements cardiaques rapides, boursoufflement soudain du visage, de la langue ou difficulté à avaler pendant la perfusion ou après celle-ci au premier jour de traitement (réaction liée à la perfusion)
- Bleus (contusions)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection pulmonaire (pneumonie)
- Infection des voies urinaires
- Maladie des gencives (gingivite) y compris saignement des gencives
- Anomalies des analyses de sang [taux réduit de phosphate dans le sang (hypophosphatémie), taux accru d'acide lactique dans la circulation sanguine (acidose lactique/acidose), taux réduit d'une protéine de coagulation du sang (réduction du taux de fibrinogène dans le sang)]
- Sautes d'humeur inhabituelles, y compris dépression et anxiété
- Troubles du sommeil (insomnie)
- Troubles de la fonction cérébrale (encéphalopathie / encéphalopathie métabolique)
- Accident vasculaire cérébral
- Perte de mouvement du visage (paralysie faciale)
- Mauvais goût persistant dans la bouche (dysgueusie)
- Aggravation de la sclérose en plaques (rechute)
- Endormissement (sommolence)
- Fourmillements ou engourdissement (paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique)
- Faiblesse dans les muscles (neuropathie motrice périphérique)
- Saignement dans le blanc de l'œil (hémorragie conjonctivale)
- Yeux rouges (hypérémie oculaire)
- Corps flottants dans les yeux (corps flottants du vitré)
- Battements cardiaques irréguliers pouvant mener à un arrêt cardiaque (extrasystoles supraventriculaires, fibrillation ventriculaire, fibrillation auriculaire)
- Fréquence cardiaque lente (bradycardie)
- Crise cardiaque (infarctus du myocarde)
- Forte pression sanguine (hypertension)
- Poumons ne fonctionnant pas comme ils le devraient, causant de l'essoufflement (insuffisance respiratoire)
- Respiration sifflante
- Douleur dans la bouche et/ou la gorge (douleur rhino-pharyngée)
- Respiration rapide (tachypnée)
- Lourdeurs d'estomac et maux d'estomac
- Aphtes sur la langue
- Cloque de sang sur la langue (hématome lingual)
- Boursoufflement du visage et gonflement de la langue, des membres ou des articulations (angio-œdème)
- Rougeurs, boursoufflements et douleurs dans les paumes des mains et/ou les plantes des pieds (syndrome main-pied)
- Urticaire
- Chute des cheveux (alopécie)

- Douleur cutanée
- Peau sèche, rouge qui démange et/ou ulcères sur le bas des jambes (dermatite de stase)
- Sueurs froides
- Peau sèche
- Douleurs dans les articulations, les muscles et/ou les os, y compris le coccyx (douleur musculosquelettique, coccydynie)
- Spasmes musculaires
- Douleur et faiblesse musculaire, urines foncées ou couleur marron (rhabdomyolyse)
- Insuffisance rénale
- Difficulté à uriner
- Douleur dans le bas du dos / l'abdomen et/ou mictions douloureuses (douleur des voies urinaires)
- Mictions diurnes fréquentes (pollakiurie)
- Anomalies des analyses d'urine [taux accru de protéines (protéinurie)]
- Inaptitude à tolérer les effets indésirables de ce médicament (intolérance au médicament)
- Basse température corporelle (hypothermie)
- Fièvre ou température corporelle basse, fréquence cardiaque accrue, respiration accrue (syndrome de réponse inflammatoire systémique)
- Augmentation du temps nécessaire à la coagulation du sang (constatée dans les analyses de sang)
- Test positif pour les bactéries
- Perte de poids.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ELZONRIS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert : conserver et transporter congelé ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Solution diluée : utiliser immédiatement ou conserver en-dessous de 25 °C ; l'utiliser dans les 4 heures qui suivent. Ne pas recongeler une fois décongelé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ELZONRIS

- La substance active est le tagraxofusp. Chaque flacon contient 1 mg de tagraxofusp dans 1 ml de concentré.
- Les autres composants sont le trométamol, le chlorure de sodium, le sorbitol (E420) et de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « ELZONRIS contient du sorbitol (E420) et du sodium »).

Comment se présente ELZONRIS et contenu de l'emballage extérieur

ELZONRIS solution à diluer pour perfusion (concentré stérile) est un liquide transparent incolore. Il peut parfois contenir quelques particules blanches à transparentes.

Le conditionnement est une boîte qui contient 1 flacon en verre.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Italia

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

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 0008974
EUmedinfo@menarinistemline.com

Österreich

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

España

Menarini Stemline España, S.L.U.
Tel: +34919490327
EUmedinfo@menarinistemline.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

France

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Précautions générales

Les procédures pour une manipulation correcte, y compris l'équipement de protection individuelle (p. ex. gants), et l'élimination des médicaments anti-cancéreux doivent être suivies.

La solution pour perfusion doit être préparée par un professionnel de la santé suivant une technique aseptique correcte pendant toute la manipulation de ce médicament.

Préparation et administration

Préparation de la perfusion

S'assurer que les composants suivants requis pour la préparation et l'administration de la dose sont disponibles avant de décongeler ELZONRIS :

- Un pousse-seringue électrique
- Un flacon vide stérile de 10 ml
- Solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables
- Trois seringues stériles de 10 ml
- Une seringue stérile de 1 ml
- Un mini connecteur en Y
- Tubulure microbore
- Un filtre en ligne 0,2 µm en polyéthersulfone à faible liaison aux protéines

Utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore, ou si elle ne contient que quelques particules blanches à transparentes.

Laisser les flacons décongeler à une température égale ou inférieure à 25 °C pendant 1 heure au maximum dans l'emballage extérieur. Ne pas recongeler un flacon déjà décongelé.

Détermination de la posologie

Calcul pour déterminer la dose totale d'ELZONRIS (ml) à administrer (voir Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2) :

$$\frac{\text{Dose d'ELZONRIS } (\mu\text{g/kg}) \times \text{poids corporel du patient (kg)}}{\text{Concentration du flacon dilué (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{Dose totale (ml) à administrer}$$

Un processus à 2 étapes est requis pour la préparation de la dose d'ELZONRIS :

Étape 1 - préparer 10 ml d'ELZONRIS à 100 µg/ml

- En utilisant une seringue de 10 ml stérile, transférer 9 ml de solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables dans un flacon vide stérile de 10 ml.
- Faire doucement tourner le flacon d'ELZONRIS pour mélanger son contenu, enlever le capuchon et au moyen d'une seringue stérile de 1 ml, retirer 1 ml d'ELZONRIS du flacon de produit décongelé.
- Transférer ce 1 ml d'ELZONRIS dans le flacon de 10 ml contenant les 9 ml de solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9%) pour préparations injectables. Retourner doucement le flacon au moins 3 fois pour mélanger le contenu. Ne pas secouer vigoureusement.

- Après la dilution, la concentration finale d'ELZONRIS est de 100 µg/ml.

Étape 2 – préparer la tubulure de perfusion d'ELZONRIS

- Calculer le volume requis d'ELZONRIS dilué (100 µg/ml) en fonction du poids du patient.
- Aspirer le volume requis dans une nouvelle seringue (si plus de 10 ml d'ELZONRIS dilué (100 µg/ml) sont requis pour la dose calculée pour le patient, répéter l'étape 1 avec un second flacon d'ELZONRIS). Étiqueter la seringue d'ELZONRIS.
- Préparer une seringue distincte contenant au moins 3 ml de solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables qui servira à rincer la tubulure d'administration dès que la dose d'ELZONRIS aura été administrée.
- Étiqueter la seringue contenant la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage.
- Connecter la seringue contenant la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage à l'un des bras du connecteur en Y, et vérifier que le clamp est bien fermé.
- Connecter la seringue contenant le médicament à l'autre bras du connecteur en Y et vérifier que le clamp est bien fermé.
- Connecter l'extrémité terminale du connecteur en Y à la tubulure microbore.
- Retirer le capuchon du côté arrivé du filtre de 0,2 µm et le fixer à l'extrémité terminale de la tubulure microbore.
- Enlever le clamp du bras du connecteur en Y connecté à la seringue contenant la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage. Amorcer le connecteur en Y jusqu'à l'intersection (ne pas amorcer toute la tubulure de perfusion avec la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables). Remettre le clamp du tube du connecteur en Y sur le bras de rinçage avec la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables.
- Retirer le capuchon à l'extrémité terminale du filtre de 0,2 µm et le mettre de côté. Enlever le clamp du bras du connecteur en Y connecté à la seringue contenant le médicament, et amorcer toute la tubulure de perfusion, filtre compris. Remettre le capuchon sur le filtre, ainsi que le clamp du tube du connecteur en Y, côté médicament. La tubulure de perfusion est alors prête à administrer la dose.

La solution diluée doit être utilisée aussitôt après sa préparation.

Administration

1. Établir l'accès veineux et le maintenir avec de la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables stérile.
2. Administrer la dose d'ELZONRIS préparée par perfusion à l'aide d'un pousse-seringue électrique sur une durée de 15 minutes. La durée totale de la perfusion sera contrôlée au moyen d'un pousse-seringue électrique afin d'administrer toute la dose et la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage au cours de ces 15 minutes.
3. Introduire la seringue d'ELZONRIS dans le pousse-seringue électrique, ouvrir le clamp du côté ELZONRIS du connecteur en Y et administrer la dose préparée d'ELZONRIS.
4. Dès que la seringue d'ELZONRIS a été vidée, la retirer de la pompe et placer la seringue contenant la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage dans le pousse-seringue électrique.
5. Ouvrir le clamp du côté du connecteur en Y pour la solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) pour préparations injectables à utiliser pour le rinçage, et recommencer la perfusion par le biais du pousse-seringue électrique au débit pré-spécifié afin d'expulser le reste de la dose d'ELZONRIS du tube de perfusion en vue de compléter l'administration.