

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ELZONRIS 1 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 mL πυκνού διαλύματος για Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg tagraxofusp. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg tagraxofusp.

Το tagraxofusp είναι μια ιντερλευκίνη-3 (IL-3) πρωτεΐνη σύντηξης της τοξίνης της διφθερίτιδας που παράγεται από τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *Escherichia coli*.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg σορβιτόλη (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές, άχρωμο υγρό. Μπορεί να υπάρχουν λίγα λευκά προς διάφανα σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ELZONRIS ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με νεόπλασμα των βλαστικών πλασμοκυτταροειδών δένδριτικών κυττάρων (BPDCN) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ELZONRIS θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών παραγόντων. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμος κατάλληλος εξοπλισμός καρδιοπνευμονικής ανάνηψης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 12 mcg/kg tagraxofusp χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 15 λεπτών, μία φορά την ημέρα, στις ημέρες 1-5 ενός κύκλου 21 ημερών. Η περίοδος δοσολογίας μπορεί να παραταθεί για καθυστερήσεις στη λήψη της δόσης μέχρι την ημέρα 10 του κύκλου. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρώτος κύκλος θεραπείας

Ο πρώτος κύκλος του ELZONRIS θα πρέπει να χορηγηθεί σε περιβάλλον εσωτερικής νοσηλείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπερευαισθησίας ή συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών (βλ. παράγραφο 4.4) τουλάχιστον μέχρι 24 ώρες μετά την τελευταία έγχυση.

Επακόλουθοι κύκλοι θεραπείας

Το ELZONRIS μπορεί να χορηγηθεί σε περιβάλλον εσωτερικής νοσηλείας ή σε κατάλληλο περιβάλλον περίθαλψης εξωτερικών ασθενών που είναι εξοπλισμένο για την εντατική παρακολούθηση ασθενών με κακοήθειες αιμοποιητικών κυττάρων που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Προφάρμακα

Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγηθεί προηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία με έναν ανταγωνιστή ισταμίνης H1 (π.χ. υδροχλωρική διφαινυδραμίνη), έναν ανταγωνιστή ισταμίνης H2, ένα κορτικοστεροειδές (π.χ. 50 mg ενδοφλέβια μεθυλπρεδνισολόνη ή ισοδύναμο) και παρακεταμόλη περίπου 60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσαρμογές δόσης

Τα ζωτικά σημεία πρέπει να παρακολουθούνται και η αλβουμίνη, οι τρανσαμινάσες και η κρεατινίνη να ελέγχονται πριν από την προετοιμασία κάθε δόσης ELZONRIS. Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης και στον Πίνακα 2 για οδηγίες σχετικά με τη διαχείριση του συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών (CLS).

Κατά τη δοσολογία, τα ζωτικά σημεία πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις του δοσολογικού σχήματος του ELZONRIS

Παράμετρος	Κριτήρια σοβαρότητας	Τροποποίηση δόσης
Αλβουμίνη ορού	Αλβουμίνη ορού < 3,5 g/dL ή μειωμένη κατά $\geq 0,5$ g/dL από μια τιμή που μετρήθηκε πριν από την έναρξη του τρέχοντος κύκλου	Βλ. Οδηγίες διαχείρισης CLS (Πίνακας 2)
Σωματικό βάρος	Αύξηση σωματικού βάρους $\geq 1,5$ kg άνω του βάρους πριν τη θεραπεία την ημέρα πριν τη θεραπεία	Βλ. Οδηγίες διαχείρισης CLS (Πίνακας 2)
Αμινοτρανσφεράση της ασπαρτάτης (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)	Αύξηση ALT ή AST > 5 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού	Μην χορηγήσετε θεραπεία μέχρι οι αυξήσεις τρανσαμινάσης να είναι $\leq 2,5$ φορές το άνω όριο του φυσιολογικού.
Κρεατινίνη ορού	Κρεατινίνη ορού > 1,8 mg/dL (159 micromol/L) ή κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/λεπτό	Μην χορηγήσετε θεραπεία μέχρι η κρεατινίνη ορού να επιστρέψει σε τιμές $\leq 1,8$ mg/dL (159 micromol/L) ή η κάθαρση κρεατινίνης να είναι ≥ 60 mL/λεπτό.
Συστολική αρτηριακή πίεση	Συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 160 mmHg ή ≤ 80 mmHg	Μην χορηγήσετε θεραπεία μέχρι η συστολική αρτηριακή πίεση να είναι < 160 mmHg ή > 80 mmHg.
Καρδιακός ρυθμός	Καρδιακός ρυθμός ≥ 130 bpm ή ≤ 40 bpm	Μην χορηγήσετε θεραπεία μέχρι ο καρδιακός ρυθμός να είναι < 130 bpm ή > 40 bpm.
Θερμοκρασία σώματος	Θερμοκρασία σώματος ≥ 38 °C	Μην χορηγήσετε θεραπεία μέχρι η θερμοκρασία σώματος να είναι < 38 °C.
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	Ήπιες ή μέτριες	Μην χορηγήσετε θεραπεία μέχρι να επιλυθούν οποιεσδήποτε ήπιες ή μέτριες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Συνεχίστε το ELZONRIS στην ίδια παροχή έγχυσης.

Πίνακας 2: Οδηγίες διαχείρισης CLS

Χρόνος εμφάνισης	Σημείο/Συμπτώματα CLS	Συνιστώμενη ενέργεια	Διαχείριση δόσης ELZONRIS
Πριν από την πρώτη δόση του ELZONRIS στον κύκλο 1	Αλβουμίνη ορού < 3,2 g/dL	Χορηγήστε το ELZONRIS όταν η αλβουμίνη ορού $\geq 3,2$ g/dL	
Κατά τη διάρκεια της δοσολογίας ELZONRIS	Αλβουμίνη ορού < 3,5 g/dL	Χορηγήστε 25 g ενδοφλέβια αλβουμίνη κάθε 12 ώρες (ή πιο συχνά όπως κρίνεται πρακτικό) μέχρι η αλβουμίνη ορού να είναι $\geq 3,5$ g/dL ΚΑΙ να μην είναι μειωμένη κατά $\geq 0,5$ g/dL από την τιμή που μετρήθηκε πριν από την έναρξη της δόσης του τρέχοντος κύκλου	Μην χορηγήσετε τη δόση μέχρι να επιλυθεί το σχετικό σημείο/σύμπτωμα του CLS ¹
	Αλβουμίνη ορού μειωμένη κατά $\geq 0,5$ g/dL από την τιμή αλβουμίνης που μετρήθηκε πριν από την έναρξη της δόσης ELZONRIS του τρέχοντος κύκλου		
	Σωματικό βάρος πριν τη δόση που αυξήθηκε κατά $\geq 1,5$ kg άνω του βάρους πριν από τη δόση την προηγούμενη ημέρα	Χορηγήστε 25 g ενδοφλέβια αλβουμίνη (κάθε 12 ώρες ή πιο συχνά όπως κρίνεται πρακτικό) και διαχειριστείτε την κατάσταση υγρών όπως ενδείκνυται κλινικά (π.χ. γενικά με ενδοφλέβια υγρά και αγγειοσυσπαστικά σε περίπτωση υπότασης και με διουρητικά σε περίπτωση φυσιολογικής πίεσης ή υπέρτασης), μέχρι η αύξηση του σωματικού βάρους να επιλυθεί (δηλ. η αύξηση δεν είναι πλέον $\geq 1,5$ kg μεγαλύτερη από το βάρος πριν από τη δόση την προηγούμενη ημέρα).	
	Οίδημα, υπερφόρτωση υγρών ή/και υπόταση	Χορηγήστε 25 g ενδοφλέβια αλβουμίνη (κάθε 12 ώρες ή πιο συχνά όπως κρίνεται πρακτικό) μέχρι η αλβουμίνη ορού να είναι $\geq 3,5$ g/dL. Χορηγήστε 1 mg/kg μεθυλπρεδνισολόνη (ή ισοδύναμο) κάθε ημέρα, μέχρι να επιλυθεί το σημείο/σύμπτωμα CLS ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Δραστική διαχείριση της κατάστασης υγρών και της υπότασης εάν υπάρχει, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ενδοφλέβια υγρά ή/και διουρητικά ή άλλη διαχείριση αρτηριακής πίεσης, μέχρι να επιλυθεί το σημείο/σύμπτωμα CLS ή όπως ενδείκνυται κλινικά.	

¹ Εάν διακόπηκε η δόση ELZONRIS:

- Η χορήγηση ELZONRIS μπορεί να συνεχιστεί στον ίδιο κύκλο εάν όλα τα σημεία/συμπτώματα CLS έχουν επιλυθεί και δεν απαιτήθηκε η λήψη μέτρων για την αντιμετώπιση αιμοδυναμικής αστάθειας του ασθενούς.
- Η χορήγηση θα πρέπει να διακοπεί για το υπόλοιπο του κύκλου εάν τα σημεία/συμπτώματα CLS δεν έχουν επιλυθεί ή εάν απαιτήθηκε η λήψη μέτρων για την αντιμετώπιση αιμοδυναμικής αστάθειας του ασθενούς (π.χ. απαιτήθηκε χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών ή/και αγγειοσυσπαστικών για την αντιμετώπιση της υπότασης) (ακόμη και εάν έχει επιλυθεί).

- Η χορήγηση μπορεί να συνεχιστεί στον επόμενο κύκλο μόνο εάν όλα τα σημεία/συμπτώματα CLS έχουν επιλυθεί και ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2). Γενικά, η ασφάλεια είναι όμοια μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥ 65 ετών) και ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών που υποβάλλονται σε θεραπεία με ELZONRIS.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ELZONRIS σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το ELZONRIS προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Η προετοιμασμένη δόση του αραιωμένου ELZONRIS πρέπει να χορηγηθεί μέσω συριγγικής αντλίας έγχυσης σε διάστημα 15 λεπτών. Ο συνολικός χρόνος έγχυσης θα πρέπει να ελέγχεται χρησιμοποιώντας συριγγική αντλία έγχυσης για τη χορήγηση ολόκληρης της δόσης και του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) εντός διαστήματος 15 λεπτών.

Το ELZONRIS δεν πρέπει να χορηγηθεί ως ενδοφλέβια ταχεία έγχυση ή βλωμός. Θα πρέπει να χορηγείται μέσω μιας αποκλειστικής ενδοφλέβιας γραμμής και δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 6.2).

Πριν από την έγχυση, θα πρέπει να δημιουργηθεί και να διατηρηθεί φλεβική πρόσβαση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) .

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών (CLS), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, με τις περισσότερες περιπτώσεις να συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε ημερών του πρώτου κύκλου θεραπείας. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα του CLS συμπεριλαμβάνουν αύξηση βάρους, υπολευκωματιναιμία και υπόταση. Η συχνότητα της αύξησης βάρους, της υπολευκωματιναιμίας, της υπότασης και της

αύξησης αλκαλικής φωσφατάσης αίματος είναι υψηλότερη μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν CLS σε σύγκριση με ασθενείς που δεν παρουσίασαν CLS. Έχουν αναφερθεί νεφρική ανεπάρκεια και οξεία νεφρική βλάβη σε δύο ασθενείς με BPDCN και σε έναν ασθενή με OMA που οφείλεται στο CLS (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής έχει επαρκή καρδιακή λειτουργία και αλβουμίνη ορού $\geq 3,2$ g/dL. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, να παρακολουθείτε τακτικά τα επίπεδα αλβουμίνης ορού πριν από την έναρξη κάθε δόσης, ή πιο συχνά εάν ενδείκνυται κλινικά. Επιπλέον, αξιολογήστε τους ασθενείς για άλλα σημεία/συμπτώματα του CLS, συμπεριλαμβανοντας αύξηση βάρους, νέα εκδήλωση ή επιδείνωση οιδήματος, συμπεριλαμβανομένου πνευμονικού οιδήματος, και υπόταση, συμπεριλαμβανομένης αιμοδυναμικής αστάθειας (βλ. Πίνακα 2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν να εντοπίζουν τα συμπτώματα CLS καθώς και τότε να αναζητούν άμεση ιατρική περίθαλψη. Ενδέχεται να απαιτηθούν ενδοφλέβιο συμπλήρωμα αλβουμίνης και διακοπές στη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας με το ELZONRIS. Οι αντιδράσεις που αναφέρονται συχνά περιλαμβάνουν εξάνθημα (γενικευμένο / κηλιδοβλατιδώδες), συριγμό, κνησμό, αγγειοοίδημα, πρήξιμο προσώπου και εξάψεις (βλ. παράγραφο 4.8). Παρακολουθήστε τους ασθενείς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανάλογα με τη σοβαρότητα και τις απαιτούμενες παρεμβάσεις, μην χορηγήσετε προσωρινά τη θεραπεία και συνεχίστε την ξανά μετά από την επίλυση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και ουδετεροπενία σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία ELZONRIS (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των περιστατικών αναφέρθηκε στον κύκλο 1 και τον κύκλο 2 της θεραπείας, τα περιστατικά δεν ήταν δοσο-περιοριστικά και δεν επανεμφανίστηκαν σε επακόλουθους κύκλους. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να λαμβάνουν θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Το ELZONRIS μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο λύσης όγκου (TLS), το οποίο μπορεί να είναι θανατηφόρο ως αποτέλεσμα της ταχείας αντικαρκινικής δράσης του (βλ. παράγραφο 4.8).

Προσδιορίστε το TLS βάσει της κλινικής παρουσίασης και των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, της υπερκαλαιμίας, υπασβεστιαϊμίας, της υπερουρικαιμίας ή της υπερφωσφαταιμίας από τη λύση του όγκου. Η διαχείριση των ασθενών για τους οποίους θεωρείται ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για το TLS λόγω υψηλού φόρτου όγκων θα πρέπει να γίνεται όπως ενδείκνυται κλινικά, συμπεριλαμβανοντας τη διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και της ισορροπίας υγρών και τη χορήγηση υποστηρικτικής περίθαλψης.

Ηπατοτοξικότητα

Η θεραπεία με το ELZONRIS έχει συσχετιστεί με αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί οξεία ηπατική δυσλειτουργία και ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε έναν ασθενή που έλαβε το ELZONRIS σε υψηλότερη δόση (16 mcg/kg). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, να παρακολουθείτε τακτικά τα επίπεδα ALT και AST πριν από την έναρξη κάθε δόσης. Μην χορηγήσετε θεραπεία προσωρινά εάν οι τρανσαμινάσες αυξηθούν περισσότερο από 5 φορές του άνω ορίου του φυσιολογικού και συνεχίστε τη θεραπεία όταν οι αυξήσεις τρανσαμινασών είναι $\leq 2,5$ φορές του άνω ορίου του φυσιολογικού (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλλοιώσεις χοριοειδούς πλέγματος

Η χοριοειδής πλεξίτιδα αναγνωρίστηκε κατά τη διάρκεια μη κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 5.3). Παρότι δεν παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες, εάν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία που υποδεικνύουν βλάβη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συστήνεται μια πλήρης κλινική και

νευροαπεικονιστική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης βυθοσκοπησης και μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου.

BPDCN με συμμετοχή του ΚΝΣ

Η δίοδος του tagraxofusp μέσω του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού είναι άγνωστη. Θα πρέπει να θεωρηθούν εναλλακτικές θεραπείες εάν υπάρχει νόσος του ΚΝΣ.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/χρήση αντισύλληψης

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να ληφθεί αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη

Δεν πρέπει να χορηγηθεί αυτό το φάρμακο σε ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) εκτός εάν είναι αυστηρώς απαραίτητο.

Πρέπει να ληφθεί λεπτομερές ιστορικό όσον αφορά τα συμπτώματα HFI κάθε ασθενούς πριν από τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ευαισθησία στο νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά mL, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νάτριου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/χρήση αντισύλληψης

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να ληφθεί αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του ELZONRIS σε έγκυες γυναίκες.

Δεν έχουν διεξαχθεί αναπαραγωγικές μελέτες σε ζώα με το tagraxofusp (βλ. παράγραφο 5.3).

Το ELZONRIS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί τη θεραπεία με tagraxofusp.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το tagraxofusp/μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί

Ο θηλασμός θα πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ELZONRIS και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το tagraxofusp (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του tagraxofusp στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ELZONRIS δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ELZONRIS είναι το CLS (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4), το οποίο αναφέρθηκε στο 18% των ασθενών με διάμεσο χρόνο μέχρι την εκδήλωση CLS τις 6 ημέρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμβαίνουν σε $\geq 20\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το ELZONRIS ήταν η υπολευκωματιναιμία, αυξημένες τρανσαμινάσες, θρομβοκυτοπενία, ναυτία, κόπωση και πυρεξία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και άνω, σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας των ανεπιθύμητων συμβάντων (CTCAE) και που συμβαίνουν σε $> 5\%$ των ασθενών, ήταν αυξημένες τρανσαμινάσες, θρομβοπενία και αναιμία.

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατίθεται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με το MedDRA στο προτιμώμενο επίπεδο όρου. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες (N=176), συμπεριλαμβανομένων 89 ασθενών με BPDCN. Σε αυτές τις μελέτες, το ELZONRIS χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε δόσεις των 7 mcg/kg (12/176, 7%), 9 mcg/kg (9/176, 5%) και 12 mcg/kg (155/176, 88%). Η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με BPDCN ήταν όμοιες με αυτές σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης.

Πίνακας 3: Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Συχνότητα όλων των βαθμών CTCAE	Συχνότητα του βαθμού CTCAE 3 και άνω
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές Κυτταρίτιδα Όχι συχνές Πνευμονία Ουρολοίμωξη Ουλίτιδα	Καμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Θρομβοκυτοπενία Αναμία Συχνές Εμπύρετη ουδετεροπενία Ουδετεροπενία Λευκοπενία Λευκοκυττάρωση Λεμφοπενία	Πολύ συχνές Θρομβοκυτοπενία Συχνές Εμπύρετη ουδετεροπενία Αναμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία Λεμφοπενία Όχι συχνές Λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	Όχι συχνές Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Συχνότητα όλων των βαθμών CTCAE	Συχνότητα του βαθμού CTCAE 3 και άνω
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Υπολευκωματιναιμία Συχνές Μειωμένη όρεξη Σύνδρομο λύσης όγκου Υπεργλυκαιμία Υπερουρικαιμία Υπασβεστιαμία Υπομαγνησιαμία Υπονατριαμία Υποκαλιαμία Υπερκαλιαμία Υπερφωσφαταιμία Όχι συχνές Υποφωσφοραιμία Γαλακτική οξέωση Οξέωση	Συχνές Σύνδρομο λύσης όγκου Υπεργλυκαιμία Υπολευκωματιναιμία Υπονατριαμία Όχι συχνές Υπερουρικαιμία Υπασβεστιαμία Υποκαλιαμία Γαλακτική οξέωση Οξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές Συγχυτική κατάσταση Όχι συχνές Άγχος Κατάθλιψη Αϋπνία Μεταβολές της νοητικής κατάστασης	Καμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Συγκοπή Κεφαλαλγία Ζάλη Όχι συχνές Εγκεφαλοπάθεια Μεταβολική εγκεφαλοπάθεια Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Παράλυση προσώπου Δυσγευσία Υποτροπή σκλήρυνσης κατά πλάκας Υπνηλία Παραισθησία Παροσμία Περιφερική κινητήρια νευροπάθεια Περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια	Συχνές Συγκοπή Όχι συχνές Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Μεταβολική εγκεφαλοπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές Όραση θαμπή Όχι συχνές Αιμορραγία του επιπεφυκότα Οφθαλμική υπεραίμια Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος	Καμία
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές Περικαρδιακή συλλογή υγρού Ταχυκαρδία Φλεβοκομβική ταχυκαρδία Όχι συχνές Κοιλιακή μαρμαρυγή Έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές Κολπική μαρμαρυγή Βραδυκαρδία Έμφραγμα μυοκαρδίου	Όχι συχνές Κοιλιακή μαρμαρυγή Περικαρδιακή συλλογή υγρού Φλεβοκομβική ταχυκαρδία Έμφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών	Συχνές Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Συχνότητα όλων των βαθμών CTCAE	Συχνότητα του βαθμού CTCAE 3 και άνω
	Υπόταση ^α Συχνές Έξαψη Όχι συχνές Υπέρταση Αιμάτωμα	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές Υποξία Πνευμονικό οίδημα Δύσπνοια Επίσταξη Πλευριτική συλλογή Βήχας Όχι συχνές Αναπνευστική δυσλειτουργία Συριγμός Στοματοφαρυγγικός πόνος Ταχύπνοια	Συχνές Υποξία Πνευμονικό οίδημα Όχι συχνές Αναπνευστική δυσλειτουργία Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Ναυτία Έμετος Συχνές Δυσφαγία Διάρροια Στοματίτιδα Δυσπεψία Ξηροστομία Δυσκοιλιότητα Όχι συχνές Διάταση κοιλιάς Κοιλιακό άλγος Ουλορραγία Φλύκταινες στη γλώσσα Αιμάτωμα γλώσσας	Όχι συχνές Ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές Υπερχολερυθριναιμία	Καμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Κνησμός Εξάνθημα ^β Υπερίδρωση Πετέχεια Όχι συχνές Αγγειοοίδημα Πρήξιμο στο πρόσωπο Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Κνίδωση Αλωπεκία Πόνος δέρματος Δερματίτιδα από στάση Κρύος ιδρώτας Ξηροδερμία	Όχι συχνές Αγγειοοίδημα Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Οσφυαλγία Οστικός πόνος Μυαλγία Αρθραλγία	Όχι συχνές Οσφυαλγία Αρθραλγία Ραβδομύλωση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Συχνότητα όλων των βαθμών CTCAE	Συχνότητα του βαθμού CTCAE 3 και άνω
	Πόνος στα άκρα Μυϊκή αδυναμία Όχι συχνές Μυοσκελετικός πόνος Κοκκυγοδυνία Μυϊκοί σπασμοί Ραβδομυόλυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές Οξεία νεφρική βλάβη Όχι συχνές Νεφρική δυσλειτουργία Κατακράτηση ούρων Πόνος στο ουροποιητικό σύστημα Συχνουρία Πρωτεϊνουρία	Όχι συχνές Οξεία νεφρική βλάβη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Πυρεξία Ρίγος Κόπωση ^γ Περιφερικό οίδημα ^δ Συχνές Γριπώδης συνδρομή Θωρακικό άλγος Πόνος Αδιαθεσία Όχι συχνές Δυσανεξία στο φάρμακο Υποθερμία Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους ανταπόκρισης	Συχνές Κόπωση Όχι συχνές Πυρεξία Ρίγος Περιφερικό οίδημα Δυσανεξία στο φάρμακο
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Τρανσαμινάσες αυξημένες ^ε Σωματικό βάρος αυξημένο Συχνές Παράταση του διαστήματος QT του ηλεκτροκαρδιογραφήματος Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Φωσφοκινάση κρεατίνης αίματος αυξημένη Παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης Αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκιο Όχι συχνές Μειωμένο ινωδογόνο αίματος Θετική βακτηριδιακή εξέταση Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές Τρανσαμινάσες αυξημένες Όχι συχνές Παράταση του διαστήματος QT του ηλεκτροκαρδιογραφήματος Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος Θετική βακτηριδιακή εξέταση
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση Θλάση	Όχι συχνές Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

^α Περιλαμβάνει παρεμβατική υπόταση, ορθοστατική υπόταση

^β Περιλαμβάνει φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα

^γ Περιλαμβάνει εξασθένηση, λήθαργο

^δ Περιλαμβάνει γενικευμένο οίδημα, οίδημα, περιφερικό οίδημα, κατακράτηση υγρών, υπερβολική συσσώρευση υγρού, περικογχικό οίδημα, υπερογκαιμία

^ε Περιλαμβάνει αυξημένα ALT/AST, αυξημένες τιμές εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, αυξημένο ηπατικό ένζυμο

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Αναφέρθηκε σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών στο 18% (32/176), με 12% (21/176) βαθμού 2, 3% (6/176) βαθμού 3, 1% (2/176) βαθμού 4 και θανατηφόρο στο 1,7% (3/176). Από τους 25 ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία αφού παρουσίασαν περιστατικό CLS, μόνο 1 ασθενής παρουσίασε επανεμφάνιση του CLS. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση του CLS ήταν σύντομος (6 ημέρες), με όλους εκτός από 2 ασθενείς να βιώνουν την πρώτη εκδήλωση του CLS στον κύκλο 1. Κανένας ασθενής δεν βίωσε την πρώτη εκδήλωση του CLS μετά τον κύκλο 2. Η συνολική εμφάνιση του CLS ήταν παρόμοια σε ασθενείς με BPDCN (20%, 18/89), συμπεριλαμβάνοντας 12% (11/89) βαθμού 2, 2% βαθμού 3, (2/89), 2% βαθμού 4 (2/89) και 3 θανατηφόρες περιπτώσεις (3%). Απαιτείται οι ασθενείς να έχουν επαρκή καρδιακή λειτουργία πριν από τη χορήγηση του ELZONRIS (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατοτοξικότητα

Αναφέρθηκαν αυξήσεις ALT και AST ως ανεπιθύμητες ενέργειες στο 47% (83/176) και το 46% (81/176) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία ELZONRIS, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν αυξημένα ALT και AST $\geq$ βαθμού 3 στο 23% (40/176) και το 23% (40/176), αντίστοιχα. Παρουσιάστηκαν αυξημένα ηπατικά ένζυμα στην πλειονότητα των ασθενών στον κύκλο 1 και αντιστράφηκαν μετά από διακοπές της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκαν παρόμοιος χρόνος μέχρι την εκδήλωση και συχνότητα σε ασθενείς με BPDCN, με το 51% (45/89) των ασθενών να βιώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αυξήσεων ALT και AST, με $\geq$ βαθμού 3 η ALT και η AST αυξήθηκαν σε 28% (25/89) και 29% (26/89) αντίστοιχα. Δύο ασθενείς με BPDCN πληρούσαν τα εργαστηριακά κριτήρια βάσει του «Hy's Law». Και στις δύο περιπτώσεις, σημειώθηκαν εργαστηριακές ανωμαλίες κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1.

Αιματολογικές διαταραχές

Αναφέρθηκε θρομβοπενία στο 30% (53/176) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία ELZONRIS και στο 35% (31/89) των ασθενών με BPDCN. Αναφέρθηκε θρομβοπενία βαθμού ≥ 3 στο 23% (40/176) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία ELZONRIS και στο 26% (23/89) των ασθενών με BPDCN. Η πλειονότητα των περιστατικών θρομβοκυτοπενίας αναφέρθηκε στον κύκλο 1 και τον κύκλο 2 της θεραπείας. Αναφέρθηκε ουδετεροπενία στο 9% (15/176) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία ELZONRIS και στο 11% (10/89) των ασθενών με BPDCN, με περιστατικά $\geq$ βαθμού 3 να αναφέρονται στο 6% (11/176) και στο 8% (7/89), αντίστοιχα.

Υπερευαισθησία

Αναφέρθηκαν αντιδράσεις αντιπροσωπευτικές της υπερευαισθησίας στο 19% (33/176) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία ELZONRIS και στο 17% (15/89) των ασθενών με BPDCN, με περιστατικά $\geq$ βαθμού 3 να αναφέρονται στο 3% (6/176) και στο 4% (4/89), αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Η ανοσολογική απόκριση εκτιμήθηκε με την αξιολόγηση της δεσμευτικής δραστηριότητας ορού έναντι του tagraxofusp (αντισώματα κατά του φαρμάκου, ADA) και των εξουδετερωτικών αντισωμάτων με αναστολή της λειτουργικής δραστηριότητας. Η ανοσολογική απόκριση αξιολογήθηκε με τη χρήση δύο ανοσοδοκιμασιών. Η πρώτη δοκιμασία ανίχνευσε τη δραστηριότητα εναντίον του tagraxofusp (ADA) και η δεύτερη δοκιμασία ανίχνευσε τη δραστηριότητα εναντίον του τμήματος ιντερλευκίνης-3 (IL-3) του tagraxofusp. Χρησιμοποιήθηκαν δύο κυτταρικές δοκιμασίες για τη διερεύνηση της παρουσίας εξουδετερωτικών αντισωμάτων με αναστολή της κυτταρικής λειτουργικής δραστηριότητας.

Σε 190 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ELZONRIS σε τέσσερις κλινικές μελέτες:

- Το 94% (176/187) των ασθενών που ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία προϋπάρχοντων ADA στη γραμμή βάσης πριν τη θεραπεία επιβεβαιώθηκαν ως θετικοί με το 27% να είναι θετικοί για την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Ο υψηλός επιπολασμός των ADA στη γραμμή βάσης ήταν αναμενόμενος λόγω της ανοσοποίησης έναντι της διφθερίτιδας.
- Το 100% (N=170) των ασθενών που ήταν αξιολογήσιμοι για ADA που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας έφεραν θετική δοκιμασία με τους περισσότερους ασθενείς να δείχνουν μια αύξηση στον τίτλο ADA μέχρι το τέλος του Κύκλου 2 του ELZONRIS.
- Το 92% (155/169) των ADA θετικών ασθενών που ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων μετά τη θεραπεία ήταν θετικοί στα εξουδετερωτικά αντισώματα.
- Το 75% (129/171) των ασθενών που ήταν αξιολογήσιμοι για αντισώματα αντι-IL-3 που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας έφεραν θετική δοκιμασία με τους περισσότερους ασθενείς να φέρουν θετική δοκιμασία μέχρι τον Κύκλο 3 του ELZONRIS.
- Το 74% (93/126) των ασθενών που έφεραν θετική δοκιμασία για αντισώματα αντι-IL-3 και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων ήταν θετικοί στα εξουδετερωτικά αντισώματα

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το ELZONRIS. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να δοθεί αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες,
Κωδικός ATC: L01XX67

Μηχανισμός δράσης

Το tagraxofusp είναι μια CD123 στοχευόμενη κυτοτοξίνη που αποτελείται από ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ιντερλευκίνης-3 (IL-3) και κολοβωμένη πρωτεΐνη σύντηξης της τοξίνης της διφθερίτιδας (DT) που στοχεύει κύτταρα που εκφράζουν CD123. Το tagraxofusp αναστέλλει αντιστρέψιμα τη σύνθεση πρωτεϊνών των κυττάρων-στόχων με απενεργοποίηση του παράγοντα επιμήκυνσης 2 (EF2), έχοντας ως αποτέλεσμα την απόπτωση (κυτταρικό θάνατο).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη STML-401-0114 ήταν μια πολυσταδιακή (στάδιο 1 κλιμακούμενη δόση, στάδιο 2 επέκταση, στάδιο 3 επιβεβαιωτική, στάδιο 4 συνεχιζόμενη πρόσβαση), μη τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη του ELZONRIS. Το ELZONRIS χορηγήθηκε σε 65

πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς και 19 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν, με BPDCN σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO, οι οποίοι έλαβαν μια δόση 12 mcg/kg στις ημέρες 1-5 πολλαπλών κύκλων 21 ημερών (Πίνακας 4). Ασθενείς που έπασχαν από γνωστή ενεργή ή ύποπτη λευχαιμία ΚΝΣ δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό της πλήρους ανταπόκρισης (CR, πλήρης επίλυση της νόσου) / προς την κλινική πλήρη ανταπόκριση (CRc, CR με υπολειμματικές δερματικές ανωμαλίες που δεν υποδεικνύουν ενεργή νόσο). Σε όλους τους 65 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν, το ELZONRIS είχε ως αποτέλεσμα ποσοστό CR/CRc ίσο με 56,9% (95% CI: 44,0, 69,2), συμπεριλαμβάνοντας 13 ασθενείς στην κοόρτη επιβεβαιωτικής αποτελεσματικότητας όπου το ποσοστό CR/CRc ήταν 53,8% (95% CI: 25,1, 80,8). (Πίνακας 5).

Τα χαρακτηριστικά ασθενών στη γραμμή βάσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και οι βασικές μετρήσεις αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 4: Δημογραφικά στοιχεία γραμμής βάσης των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με BPDCN που έλαβαν θεραπεία με 12 mcg/kg ELZONRIS

Παράμετρος	Πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς BPDCN N=65
Φύλο, N (%)	
Αρσενικό	52 (80)
Θηλυκό	13 (20)
Φυλή, N(%)	
Λευκό	57 (88)
Λοιπά	8 (12)
Ηλικία (έτη)	
Διάμεση	68
Ελάχιστη, Μέγιστη	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN στη γραμμή βάσης, N (%)	
Δερματική	60 (92)
Μυελός των οστών	32 (49)
Περιφερειακό αίμα	17 (26)
Λεμφαδένες	33 (51)
10 (15)	
Σπλαχνικά	

Πίνακας 5: Μετρήσεις αποτελεσματικότητας σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με BPDCN που έλαβαν θεραπεία με 12 mcg/kg ELZONRIS

Παράμετρος	Επιβεβαιωτική κοόρτη N=13	Πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς BPDCN N=65
Ποσοστό ανταπόκρισης		
Ποσοστό CR/CRc*, N (%)	7 (54)	37 (57)
(95% CI)	(25,1, 80,8)	(44,0, 62,9)
Διάρκεια CR/CRc (μήνες)**		
Διάμεση	Δεν εκτιμήθηκε	7,3

Παράμετρος	Επιβεβαιωτική κοόρτη N=13	Πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς BPDCN N=65
Ελάχιστη, Μέγιστη	4,7, 28,5	0,7, 49,1
Συνολικό ποσοστό απόκρισης, N (%) (95% CI)	10 (77) (46,2, 95,0)	49 (75) (63,1, 85,2)
Γεφύρωση για μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων		
Ποσοστό, N (%) (95% CI)	6 (46) (19,2, 74,9)	21 (32) (21,2, 45,1)
Ολική επιβίωση		
Διάμεση	18,9 (5,2, δεν εκτιμήθηκε)	12,3 (9,3,35,9)
	0,2, 28,9	0,2, 49,7
Ελάχιστη, Μέγιστη	53,8 (24,8, 76,0)	
Επιβίωση 12 μηνών, % (95% CI)	53,8 (24,8, 76,0)	52,2 (38,5, 64,2)
Επιβίωση 18 μηνών, % (95% CI)	46,2 (19,2, 69,6)	48,2 (34,6, 60,5)
Επιβίωση 24 μηνών, % (95% CI)		40,9 (27,5,53,9)

* Το CRc ορίζεται ως πλήρης απόκριση με υπολειμματικές δερματικές ανωμαλίες που δεν υποδεικνύουν ενεργή νόσο.

** Η διάρκεια του CR/CRc συμπεριλαμβάνει ασθενείς με γεφύρωση για μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ELZONRIS σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο BPDCN (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι, λόγω της σπανιότητας της ασθένειας, δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του tagraxofusp έχει αξιολογηθεί σε 43 ασθενείς με BPDCN. Οι περισσότεροι ασθενείς (n=38) είχαν προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA), εναντίον του τμήματος της τοξίνης της διφθερίτιδας (DT), λόγω του προηγούμενου εμβολιασμού. Τα προϋπάρχοντα ADA είχαν ως αποτέλεσμα υψηλότερη κάθαρση και χαμηλότερες συγκεντρώσεις tagraxofusp. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς ανέπτυξαν υψηλούς τίτλους ADA και μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα ελεύθερου tagraxofusp (βλ. παρακάτω). Όλα τα δεδομένα που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται σε συγκεντρώσεις ελεύθερου tagraxofusp σε ασθενείς BPDCN χωρίς προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA, n=5) στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Περιλαμβάνονται περιγραφικές πληροφορίες για τους ασθενείς BPDCN με προϋπάρχοντα ADA (n=38).

Κατανομή

Μετά τη χορήγηση 12 mcg/kg ELZONRIS μέσω έγχυσης 15 λεπτών σε ασθενείς με BPDCN χωρίς προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA, N=5), η μέση τιμή (SD) της περιοχής αδέσμευτου κάτωθεν της καμπύλης συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου ($AUC_{unbound}$) του ελεύθερου tagraxofusp την Ημέρα 1 του πρώτου κύκλου θεραπείας (K1H1) ήταν 230 (123) hr*mcg/L και η μέγιστη συγκέντρωση αδέσμευτου στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 162 (58,1) mcg/L.

Η μέση τιμή (SD) του όγκου κατανομής του ελεύθερου tagraxofusp στο K1H1 ήταν 5,1 (1,9) L σε 4 ασθενείς με BPDCN χωρίς προϋπάρχοντα ADA.

Αποβολή

Το tagraxofusp αναμένεται να αποσυντεθεί σε πεπτίδια και τα συστατικά αμινοξέα του μέσω της πρωτεόλυσης, χωρίς καμία εμπλοκή CYP ή μεταφορέων.

Η μέση τιμή (SD) κάθαρσης του ελεύθερου tagraxofusp στο K1H1 ήταν 7,1 (7,2) L/hr σε 4 ασθενείς με BPDCN χωρίς προϋπάρχοντα ADA, και η μέση τιμή (SD) της τελικής ημίσειας ζωής του tagraxofusp ήταν 0,7 (0,3) ώρες.

Σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου που επηρεάζει τη φαρμακοκινητική
Ασθενείς με προϋπάρχοντα ADA είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αδέσμευτου tagraxofusp στο πλάσμα (AUC και C_{max}) στο K1H1 σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς προϋπάρχοντα ADA. Λόγω του περιορισμού της βιοαναλυτικής μεθόδου παρουσία ADA, δεν είναι δυνατόν να δοθούν οι ποσοτικές φαρμακοκινητικές παράμετροι σε αυτούς τους ασθενείς.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια του Κύκλου 3 έδειξαν αυξημένους τίτλους ADA και σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις ελεύθερου tagraxofusp. Ωστόσο, η κλινική αποτελεσματικότητα έχει αποδεχθεί μετά τον Κύκλο 1 παρά τη μειωμένη έκθεση. Λόγω του περιορισμού της βιοαναλυτικής μεθόδου, η χρήση των συγκεντρώσεων ελεύθερου tagraxofusp ως προγνωστικός παράγοντας της απόκρισης είναι περιορισμένη.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Λόγω του περιορισμού της βιοαναλυτικής μεθόδου, θεωρούνται άγνωστες η φαρμακοκινητική του tagraxofusp σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία και η επίδραση του σωματικού βάρους, της ηλικίας και του φύλου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του tagraxofusp δεν έχει μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης ή γονοτοξικότητας με το tagraxofusp. Το tagraxofusp είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη και συνεπώς δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά απευθείας με το DNA.

Σε ανθρώπινες ισοδύναμες δόσεις μεγαλύτερες από ή ίσες με 1,6 φορές τη συνιστώμενη δόση βάσει του εμβαδού επιφάνειας σώματος, παρατηρήθηκε σοβαρός εκφυλισμός/νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων σε πιθήκους cynomolgus. Σε ανθρώπινες ισοδύναμες δόσεις ίσες με τη συνιστώμενη δόση, παρατηρήθηκε εκφυλισμός/νέκρωση του χοριοειδούς πλέγματος στον εγκέφαλο σε πιθήκους cynomolgus. Τα ευρήματα αυτά σημειώθηκαν γενικά μετά από ημερήσιες δόσεις για 5 ημέρες. Η αναστρεψιμότητα αυτού του ευρήματος δεν αξιολογήθηκε σε χαμηλότερες δόσεις, αλλά το εύρημα ήταν μη αντιστρέψιμο και εξελισσόταν προοδευτικά σε πιο σοβαρό σε ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 1,6 φορές τη συνιστώμενη δόση, 3 εβδομάδες μετά τη διακοπή των δόσεων. Τα ευρήματα αυτά στο νεφρό και το χοριοειδές πλέγμα θεωρούνται πιθανώς σχετικά για την κλινική κατάσταση.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το tagraxofusp. Μια αξιολόγηση κινδύνων που βασίζεται στη βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι η έκθεση σε εξωγενή IL-3 ή ο αποκλεισμός της σηματοδότησης IL-3 μπορεί να έχει εμβρυοτοξικές επιδράσεις στην εμβρυϊκή αιματοποίηση και την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Οι επιδράσεις της έκθεσης της τοξίνης της διφθερίτιδας στον πλακούντα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη δεν είναι γνωστές.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρομεταμόλη
Νάτριο χλωριούχο

Σορβιτόλη (E420)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο
3 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα

Από μικροβιολογική άποψη, μόλις ανοίξει το φιαλίδιο, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιωθεί και να εγχυθεί αμέσως.

Μετά την προετοιμασία του διαλύματος για έγχυση

Έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα σε χρήση για 4 ώρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε κατεψυγμένο (-20 °C ±5 °C).

Μην επαναψύξετε μετά την απόψυξη.

Διατηρείτε τη φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη φιαλίδιο τύπου I plus με πώμα από βουτυλικό καουτσούκ και αλουμινένια/πλαστική αποσπώμενη σφράγιση, που περιέχει 1 mL πυκνού διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προφυλάξεις

Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες για το σωστό χειρισμό, συμπεριλαμβάνοντας μέσα ατομικής προστασίας (π.χ. γάντια), και διάθεση των αντικαρκινικών φαρμάκων.

Το διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να προετοιμαστεί από επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας σωστή άσηπτη τεχνική καθ' όλη τη διαδικασία χειρισμού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Προετοιμασία και χορήγηση

Προετοιμασία της έγχυσης

Βεβαιωθείτε ότι τα ακόλουθα υλικά που απαιτούνται για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης είναι διαθέσιμα πριν από την απόψυξη του ELZONRIS:

- Συριγγική αντλία έγχυσης
- Ένα άδειο αποστειρωμένο φιαλίδιο 10 mL

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)
- Τρεις αποστειρωμένες σύριγγες 10 mL
- Μία αποστειρωμένη σύριγγα 1 mL
- Μία μικρή σύνδεση σχήματος Y bifuse
- Σωλήνωση μικρής διαμέτρου
- Ένα εν σειρά φίλτρο 0,2 μm πολυαιθεροσουλφόνης χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών

Χρησιμοποιήστε μόνο εάν το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο ή με λίγα λευκά προς διάφανα σωματίδια.

Αφήστε τα φιαλίδια να αποψυχθούν στους 25 °C ή παρακάτω για μέχρι 1 ώρα στο εξωτερικό χάρτινο κουτί. Μην επαναψύξετε εάν το φιαλίδιο αποψυχθεί.

Καθορισμός της ποσότητας δοσολογίας

Υπολογισμός για τον καθορισμό της συνολικής δόσης ELZONRIS (mL) προς χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS dose (mcg/kg)} \times \text{patient's body weight (kg)}}{\text{Diluted vial concentration (100 mcg/ml)}} = \text{Total dose (mL) to be administered}$$

Απαιτείται μια διαδικασία 2 βημάτων για την προετοιμασία της τελικής δόσης ELZONRIS:

Βήμα 1 - Προετοιμασία 10 mL από τα 100 mcg/mL ELZONRIS

- Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα 10 mL, μεταφέρετε 9 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε ένα άδειο αποστειρωμένο φιαλίδιο 10 mL.
- Ανακινήστε κυκλικά και απαλά το φιαλίδιο ELZONRIS για να αναμείξετε το περιεχόμενο, αφαιρέστε το καπάκι και, χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα 1 mL, αποσύρετε 1 mL αποψυγμένου ELZONRIS από τη φιαλίδιο του προϊόντος.
- Μεταφέρετε το 1 mL του ELZONRIS στο φιαλίδιο 10 mL που περιέχει τα 9 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Αναποδογυρίστε απαλά το φιαλίδιο τουλάχιστον 3 φορές για να αναμείξετε το περιεχόμενο. Μην ανακινήσετε έντονα.
- Μετά την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του ELZONRIS είναι 100 mcg/mL.

Βήμα 2 – Προετοιμασία του σετ έγχυσης ELZONRIS

- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του αραιωμένου ELZONRIS (100 mcg/mL) ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.
- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο σε μια καινούρια σύριγγα (εάν, για την υπολογισμένη δόση ασθενούς, απαιτούνται περισσότερα από 10 mL αραιωμένου ELZONRIS (100 mcg/mL), επαναλάβετε το βήμα 1 με μια δεύτερη φιαλίδιο ELZONRIS). Επισημάνετε με ετικέτα τη σύριγγα ELZONRIS.
- Προετοιμάστε μια διαφορετική σύριγγα με τουλάχιστον 3 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για να χρησιμοποιηθεί για την έκπλυση του σετ χορήγησης μόλις χορηγηθεί η δόση ELZONRIS.
- Επισημάνετε μια ετικέτα στη σύριγγα έκπλυσης με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
- Συνδέστε τη σύριγγα έκπλυσης με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) στο ένα σκέλος της σύνδεσης σχήματος Y και βεβαιωθείτε ότι ο σφιγκτήρας είναι κλειστός.
- Συνδέστε τη σύριγγα προϊόντος στο άλλο σκέλος της σύνδεσης σχήματος Y και βεβαιωθείτε ότι ο σφιγκτήρας είναι κλειστός.
- Συνδέστε το τερματικό άκρο της σύνδεσης σχήματος Y στη σωλήνωση μικρής διαμέτρου.
- Αφαιρέστε το καπάκι από την πλευρά παροχής του φίλτρου 0,2 μm και συνδέστε το στο τερματικό άκρο της σωλήνωσης μικρής διαμέτρου.
- Ξεσφίξτε το σκέλος της σύνδεσης σχήματος Y που είναι συνδεδεμένο με τη σύριγγα έκπλυσης με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Πληρώστε τη σύνδεση σχήματος Y μέχρι τον κόμβο (μην πληρώσετε ολόκληρο το σετ έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)). Σφίξτε ξανά τη γραμμή σύνδεσης σχήματος Y στο σκέλος έκπλυσης του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

- Αφαιρέστε το καπάκι στο τερματικό άκρο του φίλτρου 0,2 μm και αφήστε το παράμερα. Ξεσφίξτε το σκέλος της σύνδεσης σχήματος Y που είναι συνδεδεμένο με τη σύριγγα προϊόντος και εκπλύντε ολόκληρο το σετ έγχυσης, συμπεριλαμβανομένου του φίλτρου. Τοποθετήστε ξανά το καπάκι στο φίλτρο και σφίξτε ξανά τη γραμμή σύνδεσης σχήματος Y στην πλευρά του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σετ έγχυσης είναι τώρα έτοιμο για τη χορήγηση της δόσης.

Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μόλις προετοιμαστεί.

Χορήγηση

1. Δημιουργήστε φλεβική πρόσβαση και διατηρήστε την με αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
2. Χορηγήστε την προετοιμασμένη δόση ELZONRIS μέσω έγχυσης με μια συριγγική αντλία έγχυσης σε διάστημα 15 λεπτών. Ο συνολικός χρόνος έγχυσης θα ελέγχεται χρησιμοποιώντας συριγγική αντλία έγχυσης για τη χορήγηση ολόκληρης της δόσης και της έκπλυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε διάστημα 15 λεπτών.
3. Εισαγάγετε τη σύριγγα ELZONRIS στη συριγγική αντλία έγχυσης, ανοίξτε τον σφιγκτήρα στην πλευρά του ELZONRIS της σύνδεσης σχήματος Y και χορηγήστε την προετοιμασμένη δόση ELZONRIS.
4. Μόλις αδειάσει η σύριγγα ELZONRIS, αφαιρέστε την από την αντλία και τοποθετήστε τη σύριγγα έκπλυσης με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) στη συριγγική αντλία έγχυσης.
5. Ανοίξτε τον σφιγκτήρα στην πλευρά έκπλυσης του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) της σύνδεσης σχήματος Y και συνεχίστε την έγχυση μέσω της συριγγικής αντλίας έγχυσης στην προκαθορισμένη παροχή για να ωθήσετε την υπολειπόμενη δόση ELZONRIS εκτός της γραμμής έγχυσης για την ολοκλήρωση της χορήγησης.

Απορρίψη

Το ELZONRIS προορίζεται μόνο για μία χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1504/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Ιανουαρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του ELZONRIS σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με τις εθνικές αρμόδιες αρχές για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένου του μέσου επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων ζητημάτων του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα απευθύνεται σε επαγγελματίες υγείας, με σκοπό να ενισχύσει την επίγνωσή τους για τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα ειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών (CLS).

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το ELZONRIS, σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που μπορεί να χρησιμοποιήσουν το ELZONRIS παρέχεται τα ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Οδηγός για επαγγελματίες υγείας
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενή
- **Οδηγός για επαγγελματίες υγείας:**
 - ο Περιγραφή CLS που μπορεί να συμβεί με το ELZONRIS
 - ο Πριν την έναρξη της θεραπείας με ELZONRIS, ελέγξτε την καρδιακή λειτουργία και την αλβουμίνη ορού
 - ο Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρακολουθήστε την αλβουμίνη ορού, την αύξηση βάρους, τη νέα εκδήλωση οιδήματος ή την επιδείνωση οιδήματος, συμπεριλαμβάνοντας το πνευμονικό οίδημα, και την υπόταση, συμπεριλαμβάνοντας την αιμοδυναμική αστάθεια
 - ο Ενημερώστε τον ασθενή για τον κίνδυνο του CLS και τον τρόπο αναγνώρισης των συμπτωμάτων CLS
 - ο Δώστε στους ασθενείς την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
- **Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς:**
 - ο Ότι η θεραπεία με ELZONRIS μπορεί να αυξήσει τον δυνητικό κίνδυνο του CLS
 - ο Σημεία και συμπτώματα του CLS
 - ο Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ή υποπτεύονται CLS θα πρέπει να επικοινωνήσουν αμέσως με τον συνταγογράφο τους
 - ο Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου ELZONRIS

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να συλλεχθούν περαιτέρω δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για το ELZONRIS, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης που βασίζεται σε ένα μητρώο ασθενών με νεόπλασμα βλαστικών πλασμοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (BPDCN) σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο	Οι αναφορές πρέπει να υποβληθούν ως μέρος της ετήσιας επαναξιολόγησης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ELZONRIS 1 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
tagraxofusp

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg tagraxofusp σε συμπύκνωμα 1 mL.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τρομεταμόλη, νάτριο χλωριούχο, σορβιτόλη (E420), ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 mg/mL

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε κατεψυγμένο
Διατηρείτε τη φιαλίδιο μέσα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1504/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ - ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ELZONRIS 1 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα
tagraxofusp
ΕΦ μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 mg/mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

ELZONRIS 1 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση tagraxofusp

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ELZONRIS και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ELZONRIS
3. Πώς χορηγείται το ELZONRIS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ELZONRIS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ELZONRIS και ποια είναι η χρήση του

Το ELZONRIS περιέχει τη δραστική ουσία tagraxofusp. Το tagraxofusp, ένα αντικαρκινικό φάρμακο, αποτελείται από δύο πρωτεΐνες από διαφορετικές πηγές. Μία από τις πρωτεΐνες μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Η πρωτεΐνη αυτή μεταφέρεται στο καρκινικό κύτταρο από τη δεύτερη πρωτεΐνη.

Το ELZONRIS χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεόπλασμα βλαστικών πλασμοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (BPDCN).

Το BPDCN είναι ένα σπάνιο είδος καρκίνου ανώριμων ανοσοκυττάρων, τα οποία καλούνται «πλασμοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα». Μπορεί να επηρεάσει πολλά όργανα συμπεριλαμβάνοντας το δέρμα, το μυελό των οστών και τους λεμφαδένες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ELZONRIS

Μην χρησιμοποιήσετε το ELZONRIS

- σε περίπτωση αλλεργίας στο tagraxofusp ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το ELZONRIS και κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις εξής περιπτώσεις:

- εάν παρουσιάσετε απότομη αύξηση βάρους μετά την έναρξη της θεραπείας, έχετε πρήξιμο ή επιδεινωθεί κάποιο υπάρχον πρήξιμο στο πρόσωπο, στα άκρα ή στις αρθρώσεις σας (οίδημα) ή ζάλη (σύμπτωμα χαμηλής αρτηριακής πίεσης). Αυτές μπορεί να είναι ενδείξεις μιας δυνητικά

απειλητικής για τη ζωή κατάσταση, η οποία είναι γνωστή ως σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. «Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών» στην παράγραφο 4.

- εάν έχετε ήχο σφυρίγματος στην αναπνοή (συριγμός) ή δυσκολία στην αναπνοή, κνίδωση/εξάνθημα, κνησμό ή πρήξιμο (σημεία αλλεργικής αντίδρασης).
- εάν σας έχουν ενημερώσει ότι έχετε χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα σας (θρομβοκυτοπενία).
- εάν σας έχουν ενημερώσει ότι έχετε χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα (ουδετεροπενία).
- εάν έχετε ζάλη, μειωμένη ούρηση, σύγχυση, έμετο, ναυτία, πρήξιμο, λαχάνιασμα ή αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό (σημεία συνδρόμου λύσης όγκου).
- εάν έχετε μη φυσιολογικά αποτελέσματα ηπατικών εξετάσεων (πιθανό σημάδι σοβαρής ηπατικής βλάβης).
- εάν έχετε κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή που σημαίνει ότι δεν μπορείτε να διασπάσετε τη ζάχαρη σε τρόφιμα και ποτά.
- εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.
- εάν αρχίσετε να έχετε πονοκεφάλους, ή αίσθημα σύγχυσης ή υπνηλίας, ή προβλήματα λόγου, όρασης ή μνήμης.
- εάν έχετε ενημερωθεί ότι έχετε καρκίνο στο κεντρικό νευρικό σας σύστημα (ΚΝΣ). Μπορεί να σας δοθεί ένα διαφορετικό φάρμακο για τη θεραπεία αυτού.

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί και θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι είναι ασφαλές για εσάς να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα, η θεραπεία σας μπορεί να διακοπεί προσωρινά και να ξαναρχίσει όταν αισθανθείτε καλύτερα.

Παιδιά και έφηβοι

Το ELZONRIS δεν συνιστάται σε άτομα κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για το πόσο καλά λειτουργεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και ELZONRIS

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, εκτός εάν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι το όφελος για εσάς υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το αγέννητο μωρό.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ELZONRIS και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση σας. Δεν είναι γνωστό εάν το ELZONRIS απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, θα κάνετε τεστ εγκυμοσύνης περίπου μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με ELZONRIS.

Θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του ELZONRIS. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης για εσάς πριν διακόψετε την αντισύλληψη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το tagraxofusp δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το ELZONRIS περιέχει σορβιτόλη (E420) και νάτριο

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν εσείς έχετε κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, εσείς δεν πρέπει να λάβετε αυτό το φάρμακο. Οι ασθενείς με HFI δεν

μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε HFI ή εάν δεν μπορείτε πλέον να καταναλώνετε γλυκές τροφές ή αναψυκτικά επειδή αισθάνεστε άρρωστοι, κάνετε έμετο ή έχετε δυσάρεστες επιδράσεις όπως φούσκωμα, κράμπες στο στομάχι ή διάρροια.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά mL, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το ELZONRIS

Το ELZONRIS θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή κλινική υπό την επίβλεψη γιατρού.

Περίπου μία ώρα πριν από την έναρξη της θεραπείας σας, θα σας δοθούν φάρμακα για να βοηθήσουν στην πρόληψη μιας αλλεργικής αντίδρασης, συμπεριλαμβάνοντας αντιισταμινικά, ένα κορτικοστεροειδές και παρακεταμόλη.

Η ποσότητα του ELZONRIS που σας χορηγείται βασίζεται στο σωματικό σας βάρος και θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας. Η ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 12 μικρογραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους. Χορηγείται ως ενστάλαξη 15 λεπτών στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση), μία φορά την ημέρα, για τις πρώτες 5 ημέρες ενός κύκλου 21 ημερών.

Ο πρώτος κύκλος θα σας χορηγηθεί στο νοσοκομείο. Θα παρακολουθείτε για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση.

Συνήθως θα έχετε περισσότερους από έναν κύκλους θεραπείας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες θα λάβετε.

Εάν ο πρώτος κύκλος δεν προκαλέσει ανησυχητικές παρενέργειες, ο επόμενος κύκλος θεραπείας σας μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κλινική. Θα παρακολουθείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν χάσετε μια δόση του ELZONRIS

Είναι πολύ σημαντικό να τηρείτε όλα τα ραντεβού σας για τη χορήγηση του ELZONRIS. Εάν χάσετε ένα ραντεβού, ρωτήστε τον γιατρό σας πότε να προγραμματίσετε την επόμενη δόση σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το ELZONRIS

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το ELZONRIS πριν το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας. Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να επιδεινώσει την πάθησή σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, ίσως χρειαστείτε επείγουσα ιατρική περίθαλψη:

- οποιαδήποτε μία ή συνδυασμό των εξής: αύξηση βάρους, οίδημα ή πρήξιμο, τα οποία μπορεί να σχετίζονται με λιγότερο συχνή ούρηση, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακό οίδημα και αίσθημα

πληρότητας και γενική αίσθηση κόπωσης. Τα συμπτώματα αυτά γενικά αναπτύσσονται με ταχύ ρυθμό. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πάθησης που ονομάζεται «σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών», η οποία προκαλεί διαρροή αίματος από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία στον οργανισμό σας και απαιτεί επείγουσα ιατρική περίθαλψη.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος (μειωμένα αιμοπετάλια [θρομβοκυτοπενία], μειωμένα ερυθροκύτταρα [αναιμία], μειωμένη αλβουμίνη στο αίμα [υπολευκωματιναιμία])
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία (ναυτία, έμετος)
- Πυρετός (πυρεξία)
- Ρίγος
- Κούραση (κόπωση)
- Πρήξιμο των άκρων ή/και αρθρώσεων (περιφερικό οίδημα)
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη αμινοτρανσφεράση της ασπαρτάτης, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)
- Αύξηση σωματικού βάρους

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Λοίμωξη του δέρματος (κυτταρίτιδα)
- Μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια με/χωρίς πυρετό (ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία)
- Επιπλοκές από τη λύση καρκινικών κυττάρων (σύνδρομο λύσης όγκου)
- Αντίδραση στη θεραπεία [συμπεριλαμβάνοντας πυρετό, αίσθημα αδιαθεσίας, πονοκέφαλο, εξάνθημα, ταχυπαλμία] (σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών)
- Μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις [Αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκυττάρωση), αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα (υπερουρικαιμία), μειωμένο ασβέστιο στο αίμα (υπασβεσταιμία), μειωμένο μαγνήσιο στο αίμα (υπομαγνησιαιμία), μειωμένο νάτριο στο αίμα (υπονατριαιμία), μειωμένο κάλιο στο αίμα (υποκαλιαιμία), αυξημένο κάλιο στο αίμα (υπερκαλιαιμία), αυξημένος φώσφορος στο αίμα (υπερφωσφαταιμία), αυξημένη χολοχρωστική στο αίμα (υπερχολερυθριναιμία), αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία), αυξημένος χρόνος για την πήξη του αίματος (παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο)]
- Μειωμένη όρεξη
- Αίσθημα σύγχυσης
- Λιποθυμία (συγκοπή)
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Θολή όραση
- Υγρό γύρω από την καρδιά (περικαρδιακή συλλογή υγρού)
- Μη φυσιολογικός ή γρήγορος καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία)
- Κοκκίνισμα (έξαψη)
- Μειωμένο επίπεδο οξυγόνου στον οργανισμό (υποξία)
- Υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)
- Συσσώρευση υγρού γύρω από τους πνεύμονες που μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια (πλευριτική συλλογή)
- Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Αιμορραγία μύτης (επίσταξη)
- Βήχας
- Δυσκολία κατάποσης (δυσφαγία)
- Διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Ξηροστομία ή πρήξιμο και άφθες στο στόμα (στοματίτιδα)
- Διαταραχές πέψης (δυσπεψία)

- Φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- Δερματικά εξανθήματα
- Υπέρμετρη εφίδρωση (υπεριδρωσία)
- Πολύ μικρές μοβ, κόκκινες ή καφέ κηλίδες στο δέρμα (πετέχειες)
- Πόνος στους ώμους, στον αυχένα, στους καρπούς, στα πόδια ή/και στα χέρια (πόνος στα άκρα), στο στήθος, στην πλάτη, στις αρθρώσεις (αρθραλγία), στους μύες (μυαλγία) ή στα οστά.
- Μυϊκή αδυναμία
- Οι νεφροί σταματούν ξαφνικά να λειτουργούν (οξεία νεφρική βλάβη) ή/και μη φυσιολογικές εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας (αυξημένη κρεατινίνη αίματος)
- Γριπώδη συμπτώματα όπως άλγη και πόνοι, πυρετός και τρέμουλο
- Πόνος στο στήθος
- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία)
- Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (παράταση του διαστήματος QT του ηλεκτροκαρδιογραφήματος)
- Αυξημένα επίπεδα ενζύμων στο αίμα που παρουσιάζονται στις αιματολογικές εξετάσεις (γαλακτική αφυδρογονάση, αλκαλική φωσφατάση και κρεατινική φωσφοκινάση)
- Έξαψη, ρίγος, κρίσεις, πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ταχυπαλμία, ξαφνικό πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας ή δυσκολία στην κατάποση κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά την έγχυση την πρώτη ημέρα της θεραπείας (αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση)
- Μώλωπες (θλάσεις)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα:

- Πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία)
- Ουρολοίμωξη
- Νόσος των ούλων (ουλίτιδα) συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας ούλων
- Ανωμαλίες στις αιματολογικές εξετάσεις [μειωμένο φώσφορο στο αίμα (υποφωσφοραιμία), αυξημένο γαλακτικό οξύ στην κυκλοφορία του αίματος (γαλακτική οξέωση/οξέωση), μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης πήξης του αίματος (μειωμένο ινωδογόνο αίματος)]
- Ασυνήθιστες αλλαγές στη διάθεση, συμπεριλαμβάνοντας κατάθλιψη και άγχος
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας (εγκεφαλοπάθεια/μεταβολική εγκεφαλοπάθεια)
- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Απώλεια της κίνησης στο πρόσωπο (παράλυση προσώπου)
- Επίμονη κακή γεύση στο στόμα (δυσγευσία)
- Επιδείνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας (υποτροπή)
- Υπνηλία (νυσταγμός)
- Μυρμηκίαση ή μούδιασμα (παραίσθησία, περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια)
- Αδυναμία στους μύες (περιφερική κινητήρια νευροπάθεια)
- Αιμορραγία στο λευκό τμήμα του οφθαλμού (αιμορραγία επιπεφυκότα)
- Ερυθρότητα ματιών (οφθαλμική υπεραιμία)
- Ιπτάμενες μύιες ματιού (ιπτάμενες μύιες υαλοειδούς)
- Ακανόνιστος καρδιακός παλμός που μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της καρδιάς (έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή μαρμαρυγή)
- Αργός καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία)
- Καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Οι πνεύμονες δεν λειτουργούν όπως θα έπρεπε, προκαλώντας δύσπνοια (αναπνευστική δυσλειτουργία)
- Θορυβώδης αναπνοή (συριγμός)
- Πόνος στο στόμα ή/και στο λαιμό (στοματοφαρυγγικός πόνος)
- Ταχεία αναπνοή (ταχύπνοια)
- Πρησμένο στομάχι και στομαχόπονος
- Φλύκταινες στη γλώσσα
- Αιματώδης φλύκταινα στη γλώσσα (αιμάτωμα γλώσσας)
- Πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας, των άκρων ή των αρθρώσεων (αγγειοοίδημα)

- Ερυθρότητα, πρήξιμο και πόνος στις παλάμες των χεριών ή/και στα πέλματα των ποδιών (σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας)
- Κνίδωση (ουρτικάρια)
- Απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- Δερματικός πόνος
- Ξηρό, ερυθρό, κνησμώδες δέρμα ή/και πληγές στο κάτω τμήμα των ποδιών (δερματίτιδα από στάση)
- Κρύος ιδρώτας
- Ξηρό δέρμα
- Πόνος των αρθρώσεων, των μυών ή/και των οστών, συμπεριλαμβανομένου του κόκκυγα (μυοσκελετικός πόνος, κοκκυγοδυνία)
- Μυϊκός σπασμός
- Μυϊκός πόνος, αδυναμία, σκούρα ή καφέ ούρα (ραβδομυόλυση)
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Δυσκολία ούρησης
- Πόνος χαμηλά στην πλάτη/κοιλιά ή/και επώδυνη ούρηση (πόνος στο ουροποιητικό σύστημα)
- Συχνή ούρηση κατά τη διάρκεια της ημέρας (πολλακιουρία)
- Ανωμαλία εξέτασης ούρων [αυξημένη πρωτεΐνη (πρωτεϊνουρία)]
- Αδυναμία στην ανοχή των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτού του φαρμάκου (δυσανεξία στο φάρμακο)
- Χαμηλή θερμοκρασία σώματος (υποθερμία)
- Πυρετός ή χαμηλή θερμοκρασία σώματος, αυξημένος καρδιακός ρυθμός, αυξημένος αναπνευστικός ρυθμός (σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους ανταπόκρισης)
- Αύξηση του χρόνου πήξης του αίματος (φαίνεται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- Θετική εξέταση για βακτηρίδια
- Μειωμένο βάρος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ELZONRIS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και το χάρτινο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κλειστό φιαλίδιο: Φυλάσσετε και μεταφέρετε κατεψυγμένο ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αραιωμένο διάλυμα: χρησιμοποιήστε αμέσως ή φυλάξτε σε θερμοκρασία κάτω των $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ και να χρησιμοποιήσετε εντός 4 ωρών. Μην επανακαταψύξετε αφού αποψυχθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας θα πετάξει τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ELZONRIS

- Η δραστική ουσία είναι το tagraxofusp. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg tagraxofusp σε 1mL πυκνού διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι η τρομεταμόλη, το νάτριο χλωριούχο, η σορβιτόλη (E420) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το ELZONRIS περιέχει σορβιτόλη (E420) και νάτριο»).

Εμφάνιση του ELZONRIS και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα) ELZONRIS είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό. Μπορεί να υπάρχουν λίγα λευκά προς διάφανα σωματίδια.

Το μέγεθος συσκευασίας είναι 1 γυάλινο φιαλίδιο ανά χάρτινο κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Γενικές προφυλάξεις

Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες για το σωστό χειρισμό, συμπεριλαμβάνοντας μέσα ατομικής προστασίας (π.χ. γάντια), και διάθεση των αντικαρκινικών φαρμάκων.

Το διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να προετοιμαστεί από επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας σωστή άσηπτη τεχνική καθ' όλη τη διαδικασία χειρισμού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Προετοιμασία και χορήγηση

Προετοιμασία της έγχυσης

Βεβαιωθείτε ότι τα ακόλουθα υλικά που απαιτούνται για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης είναι διαθέσιμα πριν από την απόψυξη του ELZONRIS:

- Συριγγική αντλία έγχυσης
- Ένα άδειο αποστειρωμένο φιαλίδιο 10 mL
- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)
- Τρεις αποστειρωμένες σύριγγες 10 mL
- Μία αποστειρωμένη σύριγγα 1 mL
- Μία μικρή σύνδεση σχήματος Y bifuse
- Σωλήνωση μικρής διαμέτρου
- Ένα εν σειρά φίλτρο 0,2 μm πολυαιθεροσουλφόνης χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών

Χρησιμοποιήστε μόνο εάν το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο ή με λίγα λευκά προς διάφανα σωματίδια.

Αφήστε τα φιαλίδια να αποψυχθούν στους 25 °C ή παρακάτω για μέχρι 1 ώρα στο εξωτερικό χάρτινο κουτί. Μην επαναψύξετε εάν το φιαλίδιο αποψυχθεί.

Καθορισμός της ποσότητας δοσολογίας

Υπολογισμός για τον καθορισμό της συνολικής δόσης ELZONRIS (mL) προς χορήγηση (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφο 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS dose (mcg/kg)} \times \text{patient's body weight (kg)}}{\text{Diluted vial concentration (100 mcg/mL)}} = \text{Total dose (mL) to be administered}$$

Απαιτείται μια διαδικασία 2 βημάτων για την προετοιμασία της τελικής δόσης ELZONRIS:

Βήμα 1 - Προετοιμασία 10 mL από τα 100 mcg/mL ELZONRIS

- Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα 10 mL, μεταφέρετε 9 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε ένα άδειο αποστειρωμένο φιαλίδιο 10 mL.
- Ανακινήστε κυκλικά και απαλά το φιαλίδιο ELZONRIS για να αναμείξετε το περιεχόμενο, αφαιρέστε το καπάκι και, χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα 1 mL, αποσύρετε 1 mL αποψυγμένου ELZONRIS από τη φιαλίδιο του προϊόντος.
- Μεταφέρετε το 1 mL του ELZONRIS στο φιαλίδιο 10 mL που περιέχει τα 9 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Αναποδογυρίστε απαλά το φιαλίδιο τουλάχιστον 3 φορές για να αναμείξετε το περιεχόμενο. Μην ανακινήσετε έντονα.
- Μετά την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του ELZONRIS είναι 100 mcg/mL.

Βήμα 2 – Προετοιμασία του σετ έγχυσης ELZONRIS

- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του αραιωμένου ELZONRIS (100 mcg/mL) ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.
- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο σε μια καινούρια σύριγγα (εάν, για την υπολογισμένη δόση ασθενούς, απαιτούνται περισσότερα από 10 mL αραιωμένου ELZONRIS (100 mcg/mL), επαναλάβετε το βήμα 1 με μια δεύτερη φιαλίδιο ELZONRIS). Επισημάνετε με ετικέτα τη σύριγγα ELZONRIS.
- Προετοιμάστε μια διαφορετική σύριγγα με τουλάχιστον 3 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για να χρησιμοποιηθεί για την έκπλυση του σετ χορήγησης μόλις χορηγηθεί η δόση ELZONRIS.
- Επισημάνετε μια ετικέτα στη σύριγγα έκπλυσης με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
- Συνδέστε τη σύριγγα έκπλυσης με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) στο ένα σκέλος της σύνδεσης σχήματος Y και βεβαιωθείτε ότι ο σφιγκτήρας είναι κλειστός.
- Συνδέστε τη σύριγγα προϊόντος στο άλλο σκέλος της σύνδεσης σχήματος Y και βεβαιωθείτε ότι ο σφιγκτήρας είναι κλειστός.
- Συνδέστε το τερματικό άκρο της σύνδεσης σχήματος Y στη σωλήνωση μικρής διαμέτρου.
- Αφαιρέστε το καπάκι από την πλευρά παροχής του φίλτρου 0,2 μm και συνδέστε το στο τερματικό άκρο της σωλήνωσης μικρής διαμέτρου.
- Ξεσφίξτε το σκέλος της σύνδεσης σχήματος Y που είναι συνδεδεμένο με τη σύριγγα έκπλυσης με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Πληρώστε τη σύνδεση σχήματος Y μέχρι τον κόμβο (μην πληρώσετε ολόκληρο το σετ έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)). Σφίξτε ξανά τη γραμμή σύνδεσης σχήματος Y στο σκέλος έκπλυσης του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
- Αφαιρέστε το καπάκι στο τερματικό άκρο του φίλτρου 0,2 μm και αφήστε το παράμερα. Ξεσφίξτε το σκέλος της σύνδεσης σχήματος Y που είναι συνδεδεμένο με τη σύριγγα προϊόντος και εκπλύντε ολόκληρο το σετ έγχυσης, συμπεριλαμβανομένου του φίλτρου. Τοποθετήστε ξανά το καπάκι στο φίλτρο και σφίξτε ξανά τη γραμμή σύνδεσης σχήματος Y στην πλευρά του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σετ έγχυσης είναι τώρα έτοιμο για τη χορήγηση της δόσης.

Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μόλις προετοιμαστεί.

Χορήγηση

1. Δημιουργήστε φλεβική πρόσβαση και διατηρήστε την με αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
2. Χορηγήστε την προετοιμασμένη δόση ELZONRIS μέσω έγχυσης με μια συριγγική αντλία έγχυσης σε διάστημα 15 λεπτών. Ο συνολικός χρόνος έγχυσης θα ελέγχεται χρησιμοποιώντας συριγγική αντλία έγχυσης για τη χορήγηση ολόκληρης της δόσης και της έκπλυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε διάστημα 15 λεπτών.
3. Εισαγάγετε τη σύριγγα ELZONRIS στη συριγγική αντλία έγχυσης, ανοίξτε τον σφιγκτήρα στην πλευρά του ELZONRIS της σύνδεσης σχήματος Y και χορηγήστε την προετοιμασμένη δόση ELZONRIS.
4. Μόλις αδειάσει η σύριγγα ELZONRIS, αφαιρέστε την από την αντλία και τοποθετήστε τη σύριγγα έκπλυσης με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) στη συριγγική αντλία έγχυσης.

5. Ανοίξτε τον σφιγκτήρα στην πλευρά έκπλυσης του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) της σύνδεσης σχήματος Υ και συνεχίστε την έγχυση μέσω της συριγγικής αντλίας έγχυσης στην προκαθορισμένη παροχή για να ωθήσετε την υπολειπόμενη δόση ELZONRIS εκτός της γραμμής έγχυσης για την ολοκλήρωση της χορήγησης.