

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ELZONRIS 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg таграксофусп (tagraxofusp). Всеки флакон съдържа 1 mg таграксофусп.

Таграксофусп е фузионен протеин, състоящ се от интерлевкин-3 (IL-3) и дифтериен токсин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli*.

### Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа 50 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра, безцветна течност. Възможно е наличие на малък брой бели до полупрозрачни частици.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ELZONRIS е показан като монотерапия за лечение от първа линия на възрастни пациенти с неоплазма с бластни плазматоидни дендритни клетки (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

ELZONRIS трябва да се прилага под наблюдение на лекар с опит в употребата на противоракови средства. Трябва да има налично подходящо оборудване за ресусцитация.

### Дозировка

Препоръчителната доза е 12 µg/kg таграксофусп, приложени като интравенозна инфузия в продължение на 15 минути, веднъж дневно, в дни 1-5 на 21-дневен цикъл. Периодът на приложение може да бъде удължен за отлагания на дози до ден 10 на цикъла. Лечението трябва да се продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 4.4).

### *Първи цикъл на лечение*

Първият цикъл на ELZONRIS трябва да се приложи в болнични условия. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на свръхчувствителност или синдром на нарушена капилярна пропускливост (вж. точка 4.4) до най-малко 24 часа след последната инфузия.

### Следващи цикли на лечение

ELZONRIS може да се приложи в болнични условия или в подходящо заведение за извънболнични амбулаторни грижи, в които има оборудване за интензивно наблюдение на пациентите с хемопоеични злокачествени заболявания, на които се прилага лечение.

### Премедикация

На пациентите трябва да се приложи премедикация с H1-блокатор (напр. дифенхидрамин хидрохлорид), H2-блокатор, кортикостероид (напр. 50 mg интравенозно метилпреднизолон или еквивалент) и парацетамол приблизително 60 минути преди началото на инфузията (вж. точка 4.4).

### Корекции на дозата

Жизнените показатели трябва да се проследяват и албуминът, трансаминазите и креатининът трябва да се проверят преди приготвянето на всяка доза ELZONRIS. Вижте таблица 1 за промените на препоръчителната доза и таблица 2 относно указанията за лечение на синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS).

Жизнените показатели трябва да се проследяват често по време на приложение.

**Таблица 1: Промени на препоръчителната схема на приложение на ELZONRIS**

Параметър	Критерии за тежест	Промяна на дозата
Серумен албумин	Серумен албумин < 3,5 g/dl или понижен $\geq 0,5$ g/dl от стойността, измерена преди започването на текущия цикъл	Вижте указанията относно лечението на CLS (таблица 2)
Телесно тегло	Повишение на телесното тегло $\geq 1,5$ kg над теглото преди лечение в деня преди терапията	Вижте указанията относно лечението на CLS (таблица 2)
Аспартат аминотрансфераза (AST) или аланин аминотрансфераза (ALT)	Повишение на ALT или AST > 5 пъти горната граница на нормата	Отложете лечението, докато повишенията са $\leq 2,5$ пъти горната граница на нормата.
Серумен креатинин	Серумен креатинин > 1,8 mg/dl (159 микромола/l) или креатининов клирънс < 60 ml/минута	Отложете лечението, докато серумният креатинин се подобри до $\leq 1,8$ mg/dl (159 микромола/l) или креатининов клирънс $\geq 60$ ml/минута.
Систолно кръвно налягане	Систолно кръвно налягане $\geq 160$ mmHg или $\leq 80$ mmHg	Отложете лечението, докато систолното кръвно налягане достигне < 160 mmHg или > 80 mmHg.
Сърдечна честота	Сърдечна честота $\geq 130$ удара/мин. или $\leq 40$ удара/мин.	Отложете лечението, докато сърдечната честота е < 130 mmHg или > 40 удара/мин.
Телесна температура	Телесна температура $\geq 38$ °C	Отложете лечението, докато телесната температура е < 38 °C.
Реакции на свръхчувствителност	Леки или умерени	Отложете лечението до отзвучаване на всякакви леки или умерени реакции на свръхчувствителност. Възобновете ELZONRIS при същата скорост на вливане.

**Таблица 2: Насоки за лечение на CLS**

Време на поява	CLS Признак/симптом	Препоръчително действие	ELZONRIS Управление на приложението
----------------	------------------------	----------------------------	---

Време на поява	CLS Признак/симптом	Препоръчително действие	ELZONRIS Управление на приложението
Преди първата доза ELZONRIS в цикъл 1	Серумен албумин < 3,2 g/dl	Приложете ELZONRIS, когато серумният албумин е ≥ 3,2 g/dl	
По време на приложение на ELZONRIS	Серумен албумин < 3,5 g/dl	Прилагайте интравенозно 25 g албумин всеки 12 часа (или по-често, ако е практически възможно), докато серумният албумин достигне ≥ 3,5 g/dl И не се е понижил с ≥ 0,5 g/dl от стойността, измерена преди започване на приложението в текущия цикъл	Задръжете приложението до отзвучаване на съответния признак/симптом на CLS <sup>1</sup>
	Серумен албумин понижен с < 0,5 g/dl от стойността, измерена преди започването на приложението на ELZONRIS в текущия цикъл		
	Телесно тегло преди приложението, което се е повишило с ≥ 1,5 kg над теглото преди приложението предишния ден	Прилагайте интравенозно 25 g албумин (на всеки 12 часа или по- често, ако е практически възможно) и управлявайте статуса по отношение на течностите според клиничната необходимост (напр. по принцип с интравенозни течности и вазопресори при хипотония и с диуретици в случай на нормално или повишено кръвно налягане), докато повишението на телесното тегло отзвучи (т.е. повишението вече не е ≥ 1,5 kg повече от теглото преди приложението предишния ден).	
	Оток, претоварване с течности и/или хипотония	Прилагайте интравенозно 25 g албумин (на всеки 12 часа или по- често, ако е практически възможно), докато серумният албумин е ≥ 3,5 g/dl.  Прилагайте 1 mg/kg метилпреднизолон (или еквивалент) на ден до отзвучаване на признаците/симптомите на CLS или според клиничната необходимост.  Приложете агресивно управление на статуса по отношение на течностите и хипотонията, ако е налична, което може да включва интравенозно течности и/или диуретици или други мерки за контрол на кръвното налягане до отзвучаване на признаците/симптомите на CLS или според клиничната необходимост.	

<sup>1</sup> Ако дозата ELZONRIS бъде задръжана:

- Приложението на ELZONRIS може да се възобнови в същия цикъл, ако всички признаци/симптоми на CLS са отзвучали и не са необходими мерки за лечение на хемодинамична нестабилност.
- Приложението трябва да се задръжи за останалата част от цикъла, ако признаците/симптомите на CLS не са отзвучали или при пациента са необходими мерки за лечение на хемодинамична нестабилност (напр. необходимо е интравенозно приложение на течности и/или вазопресори за лечение на хипотония) (дори ако са отзвучали).

- Приложението може да се възобнови само в следващия цикъл, ако всички признаци/симптоми на CLS са отзвучали и пациентът е хемодинамично стабилен.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Липсват данни при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Старческа възраст*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2). По принцип безопасността е сходна при пациенти в старческа възраст (на възраст  $\geq$  65 години) и пациенти на възраст под 65 години, лекувани с ELZONRIS.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ELZONRIS при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени (вж. точка 5.1).

*Липсват данни.*

### Начин на приложение

ELZONRIS е предназначен за интравенозно приложение.

Пригответената доза разреден ELZONRIS трябва да се прилага чрез спринцовкова инфузионна помпа в продължение на 15 минути. Общото време на инфузията трябва да бъде контролирано с използване на спринцовкова инфузионна помпа за доставяне на цялата доза и инжекционният разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в рамките на 15 минути.

ELZONRIS не трябва да се прилага като интравенозно струйно вливане или болус. Той трябва да се прилага чрез отделна интравенозна система и не трябва да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Преди инфузия трябва да се осигури венозен достъп, който да се поддържа с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

За указания относно подготовката и приложението на лекарствения продукт вижте 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщава се за синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS), включително животозастрашаващи и летални случаи, като повечето събития възникват през първите пет дни на първия цикъл на лечение. Най-честите признаци и симптоми на CLS включват повишаване на теллото, хипоалбуминемия и хипотония. Честотата на повишаване на теллото, хипоалбуминемия, хипотония и повишена кръвна алкална фосфатаза е по-висока при пациентите, които получат CLS в сравнение с пациентите, които не получат CLS. Бъбречна

недостатъчност и остро бъбречно увреждане се съобщават при двама пациенти с BPDCN и при един пациент с ОМЛ, която е вторична по отношение на CLS (вж. точка 4.8).

Преди да започнете лечение се уверете, че пациентите имат адекватна сърдечна функция и серумен албумин  $\geq 3,2$  g/dl. По време на лечението проследявайте редовно нивата на серумния албумин всеки път, преди да започнете прилагането на доза, или по-често според клиничната необходимост. Освен това оценете пациентите за други признаци/симптоми на CLS, включително повишаване на теглото, нова поява или влошаване на оток, включително белодробен оток, както и хипотония, включително хемодинамична нестабилност (вж. точка 2).

Пациентите трябва да бъдат информирани за идентифициране на симптомите на CLS и кога да потърсят незабавно медицинска помощ. Може да са необходими интравенозно добавяне на албумин и прекъсвания на приложението (вж. точка 4.2).

#### Реакции на свръхчувствителност

Съобщава се за тежки реакции на свръхчувствителност при ELZONRIS. Често съобщаваните реакции включват обрив (генерализиран/макуло-папуларен); хрипове; пруритус; ангиоедем; подуване на лицето и зачервяване (вж. точка 4.8). Проследявайте пациентите за реакции на свръхчувствителност по време на лечението. В зависимост от тежестта и необходимите интервенции временно отложете лечението и го възобновете след отзвучаване на симптомите (вж. точка 4.2).

#### Хематологични отклонения

Тромбоцитопения и неутропения се съобщават при пациентите, лекувани с ELZONRIS самостоятелно (вж. точка 4.8). По-голямата част от събитията са съобщени в цикъл 1 и цикъл 2 на лечението; те не са дозозимитиращи и не се наблюдават в следващите цикли. Пациентите трябва рутинно да се проследяват и да се лекуват според клиничната необходимост.

#### Синдром на туморен разпад

ELZONRIS може да предизвика синдром на туморен разпад (СТР), който може да е летален, в резултат на неговото бързо антитуморно действие (вж. точка 4.8).

Идентифицирайте СТР въз основа на клиничните прояви и симптоми, включително остра бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия, хипокалциемия, хиперурикемия или хиперфосфатемия от туморния разпад. Пациентите, които се считат с висок риск за СТР поради висок туморен товар, трябва да се лекуват според клиничните показания, включително корекция на електролитните отклонения, наблюдение на бъбречната функция и баланса на течностите, както и приложението на поддържащи грижи.

#### Хепатотоксичност

Лечението с ELZONRIS се свързва с повишения на чернодробните ензими (вж. точка 4.8). Остра чернодробна недостатъчност и чернодробна енцефалопатия се съобщават при пациентите, лекувани с ELZONRIS при по-високи дози (16  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). По време на лечение проследявайте редовно нивата на ALT и AST всеки път, преди да започнете прилагането на доза. Временно отложете лечението, ако трансaminaзите се повишат до над 5 пъти горната граница на нормата и възобновете лечението, когато повишенията на трансaminaзите са  $\leq 2,5$  пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.2).

#### Лезии в хороидния плексус

Хороиден плексит е идентифициран по време на неклинични проучвания (вж. точка 5.3). Въпреки че не са наблюдавани в клинични проучвания, ако клиничните симптоми или признаци предполагат увреждане на централната нервна система (ЦНС), се препоръчват пълен клиничен преглед и изследвания чрез невровизуализация, включително фундоскопия и ядрено-магнитен резонанс на мозъка.

#### BPDCN с ангажиране на ЦНС

Не е известно дали таграксосуфсп преминава през кръвно-мозъчната бариера. Други терапевтични алтернативи трябва да се обмислят, ако е налице заболяване на ЦНС.

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция

При жените с детероден потенциал трябва да се получи отрицателен тест за бременност в рамките на 7 дни преди започване на лечението. Трябва да се използва ефективна контрацепция преди приложението на първата доза и за поне една седмица след последната доза

#### Наследствена непоносимост към фруктоза

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост.

Преди прилагането на този лекарствен продукт при всеки пациент трябва да се снесе подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ.

#### Чувствителност към натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция

При жените с детероден потенциал трябва да се получи отрицателен тест за бременност в рамките на 7 дни преди започване на лечението. Трябва да се използва ефективна контрацепция преди приложението на първата доза и за поне една седмица след последната доза.

#### Бременност

Липсват данни от употребата на ELZONRIS при бременни жени.

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с таграксосуфсп (вж. точка 5.3).

ELZONRIS не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с таграксосуфсп.

#### Кърмене

Не е известно дали таграксосуфсп/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата на естествено хранене

Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с ELZONRIS и за поне една седмица след последната доза.

#### Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета с таграксосуфсп (вж. точка 5.3). Липсват данни за ефекта на таграксосуфсп върху фертилитета при хора.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

ELZONRIS не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-сериозната нежелана реакция, която може да се появи по време на лечението с ELZONRIS, е CLS (вж. точки 4.2 и 4.4), която се съобщава при 18% от пациентите с медиана на времето до поява на CLS 6 дни.

Нежелани реакции, възникващи се при  $\geq 20\%$  от пациентите, лекувани с ELZONRIS, са хипоалбуминемия, повишени трансаминази, тромбоцитопения, гадене, умора и пирексия.

Нежелани реакции степен 3 и по-висока по общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) и възникващи при  $> 5\%$  от пациентите са повишени трансаминази, тромбоцитопения и анемия.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции е изброена по системно-органен клас (СОК) по MedDRA на ниво предпочитан термин. Честотата на поява на нежеланите реакции е дефинирана като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ).

Нежеланите реакции, описани в този раздел, са идентифицирани в клинични проучвания при пациенти с хематологични злокачествени заболявания (N = 176), включително 89 пациенти с BPDCN. В тези проучвания ELZONRIS се прилага като монотерапия в дози 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (12/176, 7%), 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (9/176, 5%) и 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (155/176, 88%). Честотата и тежестта на нежеланите реакции при пациентите с BPDCN са сходни с тези на цялата изследвана популация.

**Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции по системно-органен клас по MedDRA**

Системно-органен клас по MedDRA	Честота на всички CTCAE степени	Честота на CTCAE степен 3 и по-висока
Инфекции и инфестации	<b>Чести</b> Целулит <b>Нечести</b> Пневмония Инфекция на пикочните пътища Гингивит	Няма
Нарушения на кръвта и лимфната система	<b>Много чести</b> Тромбоцитопения Анемия <b>Чести</b> Фебрилна неутропения Неутропения Левкопения Левкоцитоза Лимфопения	<b>Много чести</b> Тромбоцитопения <b>Чести</b> Фебрилна неутропения Анемия Неутропения Левкопения Лимфопения <b>Нечести</b> Левкоцитоза
Нарушения на имунната система	<b>Чести</b> Синдром на освобождаване на цитокини	<b>Нечести</b> Синдром на освобождаване на цитокини
Нарушения на метаболизма и храненето	<b>Много чести</b> Хипоалбуминемия <b>Чести</b> Намален апетит Синдром на туморен разпад Хипергликемия Хиперурикемия Хипокалциемия Хипомагниемия Хипонатриемия Хипокалиемия Хиперкалиемия Хиперфосфатемия	<b>Чести</b> Синдром на туморен разпад Хипергликемия Хипоалбуминемия Хипонатриемия <b>Нечести</b> Хиперурикемия Хипокалциемия Хипокалиемия Лактатна ацидоза Ацидоза

Системо-органен клас по MedDRA	Честота на всички СТСАЕ степени	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
	<b>Нечести</b> Хипофосфатемия Лактатна ацидоза Ацидоза	
Психични нарушения	<b>Чести</b> Състояние на обърканост <b>Нечести</b> Тревожност Депресия Безсъние Промени в психичния статус	Няма
Нарушения на нервната система	<b>Чести</b> Синкоп Главоболие Замаяност <b>Нечести</b> Енцефалопатия Метаболитна енцефалопатия Мозъчно-съдов инцидент Лицева парализа Дисгеузия Рецидив на множествена склероза Сомнолентност Парестезия Паросмия Периферна моторна невропатия Периферна сензорна невропатия	<b>Чести</b> Синкоп <b>Нечести</b> Мозъчно-съдов инцидент Метаболитна енцефалопатия
Нарушения на очите	<b>Чести</b> Замъглено зрение <b>Нечести</b> Конюнктивален кървоизлив Очна хиперемия Плаващи мътнини в стъкловидното тяло	Няма
Сърдечни нарушения	<b>Чести</b> Перикарден излив Тахикардия Синусова тахикардия <b>Нечести</b> Вентрикуларна фибрилация Суправентрикуларни екстрасистоли Предсърдно мъждене Брадикардия Инфаркт на миокарда	<b>Нечести</b> Вентрикуларна фибрилация Перикарден излив Синусова тахикардия Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	<b>Много чести</b> Синдром на нарушена капилярна пропускливост Хипотония <sup>a</sup> <b>Чести</b> Зачервяване <b>Нечести</b> Хипертония Хематом	<b>Чести</b> Синдром на нарушена капилярна пропускливост Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<b>Чести</b> Хипоксия Белодробен оток Диспнея Епистаксис Плеврален излив Кашлица	<b>Чести</b> Хипоксия Белодробен оток <b>Нечести</b> Дихателна недостатъчност Диспнея

Системо-органен клас по MedDRA	Честота на всички СТСАЕ степени	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
	<b>Нечести</b> Дихателна недостатъчност Хрипове Орофарингеална болка Тахипнея	
Стомашно-чревни нарушения	<b>Много чести</b> Гадене Повръщане <b>Чести</b> Дисфагия Диария Стоматит Диспепсия Сухота в устата Запек <b>Нечести</b> Раздуване на корема Коремна болка Кървене от венците Мехури по езика Хематом на езика	<b>Нечести</b> Гадене
Хепатобилиарни нарушения	<b>Чести</b> Хипербилирубинемия	Няма
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<b>Чести</b> Пруритус Обрив <sup>6</sup> Хиперхидроза Петехии <b>Нечести</b> Ангиоедем Подуване на лицето Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия Уртикария Алопеция Кожна болка Застоен дерматит Студена пот Суха кожа	<b>Нечести</b> Ангиоедем Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<b>Чести</b> Болка в гърба Костна болка Миалгия Артралгия Болка в крайниците Мускулна слабост <b>Нечести</b> Мускулно-скелетна болка Кокцигодиния Мускулни спазми Рабдомиолиза	<b>Нечести</b> Болка в гърба Артралгия Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<b>Чести</b> Остро бъбречно увреждане <b>Нечести</b> Бъбречна недостатъчност Задържане на урина Болка в пикочните пътища Полакиурия Протеинурия	<b>Нечести</b> Остро бъбречно увреждане
Общи нарушения и	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>

Системо-органен клас по MedDRA	Честота на всички СТСАЕ степени	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
ефекти на мястото на приложение	Треска Втрисане Умора <sup>б</sup> Периферен оток <sup>г</sup> <b>Чести</b> Грипоподобно заболяване Болка в гърдите Болка Неразположение <b>Нечести</b> Лекарствена непоносимост Хипотермия Синдром на системен възпалителен отговор	Умора <b>Нечести</b> Треска Втрисане Периферен оток Лекарствена непоносимост
Изследвания	<b>Много чести</b> Повишени трансаминази <sup>д</sup> Повишаване на теллото <b>Чести</b> Удължен QT интервал на електрокардиограма Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишен креатинин в кръвта Повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Удължено активирано парциално тромбoplastиново време Повишено международно нормализирано съотношение <b>Нечести</b> Понижен фибриноген в кръвта Положителен бактериален тест Понижено телло	<b>Много чести</b> Повишени трансаминази <b>Нечести</b> Удължен QT интервал на електрокардиограма Повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта Положителен бактериален тест
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<b>Чести</b> Реакция, свързана с инфузията Натъртване	<b>Нечести</b> Реакция, свързана с инфузията

<sup>а</sup> Включва процедурна хипотония, ортостатична хипотония

<sup>б</sup> Включва пустуларен обрив, макуло-папуларен обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макуларен обрив

<sup>в</sup> Включва астения, летаргия

<sup>г</sup> Включва генерализиран оток, оток, периферно подуване, задържане на течности, претоварване с течности, периорбитален оток, хиперволемия

<sup>д</sup> Включват повишения на ALT/AST, повишени стойности на чернодробните функционални показатели, повишени чернодробни ензими

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Синдром на нарушена капилярна пропускливост*

Синдром на нарушена капилярна пропускливост се съобщава при 18% (32/176), като 12% (21/176) са степен 2, 3% (6/176) – степен 3, 1% (2/176) – степен 4, и летални при 1,7% (3/176). От 25 пациенти, които възобновяват лечението след получаване на CLS събитие, само 1 пациент получава повторна поява на CLS. Медианата на времето до поява на CLS е кратко (6 дни), като при всички, с изключение на 2 пациенти, първата поява на CLS е през цикъл 1. При нито един пациент не се наблюдава първа поява на CLS след цикъл 2. Общата честота на CLS е сходна при пациентите с BPDCN (20%, 18/89), включително 12% (11/89) степен 2, 2%

степен 3 (2/89), 2% степен 4 (2/89) и 3 летални случая (3%). Необходимо е пациентите да имат адекватна сърдечна функция преди започване на приложение на ELZONRIS (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Хепатотоксичност*

Повишения на ALT и AST се съобщават при съответно 47% (83/176) и 46% (81/176) от пациентите, лекувани с ELZONRIS монотерапия. Повишения на ALT и AST  $\geq$  степен 3 се съобщават съответно при 23% (40/176) и 23% (40/176). Повишените чернодробни ензими се наблюдават при повечето пациенти в цикъл 1 и са обратими след прекъсвания на приложението (вж. точка 4.4). Сходно време на поява и честота се наблюдават при пациенти с BPDCN, като 51% (45/89) от пациентите получават нежелани събития на повишения на ALT и AST, като повишение с  $\geq$  степен 3 на ALT и AST се съобщава при 28% (25/89) и 29% (26/89) съответно. Двама пациенти с BPDCN отговарят на лабораторните критерии за закона на Ну, като и в двата случая лабораторните отклонения са забелязани по време на цикъл 1.

#### *Хематологични отклонения*

Тромбоцитопения се съобщава при 30% (53/176) от пациентите, лекувани с ELZONRIS монотерапия, и при 35% (31/89) от пациентите с BPDCN. Тромбоцитопения степен  $\geq$  3 се съобщава при 23% (40/176) от пациентите, лекувани с ELZONRIS монотерапия, и при 26% (23/89) от пациентите с BPDCN. Повечето събития на тромбоцитопения се съобщават в цикъл 1 и цикъл 2 на лечението. Неутропения се съобщава при 9% (15/176) от пациентите, лекувани с ELZONRIS монотерапия, и при 11% (10/89) от пациентите с BPDCN, като събития  $\geq$  степен 3 се съобщават при съответно 6% (11/176) и 8% (7/89).

#### *Свърхчувствителност*

Реакции, представящи свърхчувствителност, се съобщават при 19% (33/176) от пациентите, лекувани с ELZONRIS монотерапия, и при 17% (15/89) от пациентите с BPDCN, като събития  $\geq$  степен 3 се съобщават при съответно 3% (6/176) и 4% (4/89) (вж. точка 4.4).

#### *Имуногенност*

Имунният отговор е оценен чрез оценка на серумната свързваща реактивност срещу таграксофусп (антилекарствени антители, ADA) и неутрализиращи антители чрез инхибиране на функционалната активност. Имунният отговор е оценен с използване на имуноен тест. Първият тест открива реактивност, насочена срещу таграксофусп (ADA), а вторият тест открива реактивност срещу интерлевкин-3 (IL-3) частта на таграксофусп. Използвани са два клетъчно-базирани теста за изследване на наличието на неутрализиращи антители чрез инхибиране на клетъчно-базирана функционална активност.

При 190 пациенти, лекувани с ELZONRIS, в четири клинични проучвания:

- 94% (176/187) от пациентите, оценени за наличие на съществуващи ADA на изходно ниво преди започване на лечението, са потвърдено положителни, като 27% са положителни за наличие на неутрализиращи антители. Високата честота на ADA на изходно ниво е очаквана поради имунизация срещу дифтерия.
- 100% (N = 170) от пациентите, оценени за възникващи по време на лечението ADA, са с положителен резултат от теста, като повечето пациенти показват повишение на титъра на ADA до края на цикъл 2 на ELZONRIS.
- 92% (155/169) пациентите, положителни за ADA, оценени за наличие на неутрализиращи антители след лечението, са положителни за неутрализиращи антители.
- 75% (129/126) от пациентите, оценени за възникващи по време на лечението анти-IL-3 антители, са с положителен резултат от теста, като при повечето пациенти се получава положителен резултат от теста до цикъл 3 на ELZONRIS.

- 74% (93/126) от пациентите, които са положителни за анти-IL-3 антитела и оценени за наличие на неутрализиращи антитела, са положителни за неутрализиращи антитела.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

#### 4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране с ELZONRIS. В случай на предозиране пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции и незабавно да им се приложи подходящо симптоматично лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства; други антинеопластични средства, АТС код: L01XX67

#### Механизъм на действие

Таграксосуф е CD123-насочен цитокин, рекомбинантен фузионен протеин, който се състои от човешки интерлевкин-3 (IL-3) и трунктиран дифтериен токсин (DT), чийто таргет са клетки, експресиращи CD123. Таграксосуф необратимо инхибира синтеза на протеини от таргетните клетки, като инактивира фактор на елонгация 2 (EF2), което води до апоптоза (клетъчна смърт).

#### Клинична ефикасност и безопасност

Проучване STML-401-0114 е многостадийно (стадий 1 повишаване на дозата, стадий 2 разширяване, стадий 3 потвърждаване, стадий 4 продължаващ достъп), нерандомизирано, открито, многоцентрово проучване на ELZONRIS. ELZONRIS е приложен на 65 нелекувани преди това и на 19 лекувани преди това възрастни пациенти с BPDCN съгласно класификацията на СЗО, които поучават доза 12 µg/kg на дни 1-5 от многократни 21-дневни цикли (таблица 4). Пациентите с известна активна или подозирана ЦНС левкемия не са включени в проучването. Първичната крайна точка е честотата на пълен отговор (CR; пълно отзвучаване на заболяването), клиничен пълен отговор (CRc; CR с остатъчни кожни изменения, които не са показателни за активно заболяване). При всичките 65 нелекувани преди това пациенти ELZONRIS води до CR/CRc честота от 56,9% (95% CI: 44,0, 69,2), като това включва 13 пациенти в кохортата за потвърждаване на ефикасността, в която CR/CRc честотата е 53,8% (95% CI: 25,1, 80,8) (Таблица 5).

Исходните характеристики на пациентите са представени в таблица 4, а основните измерители за ефикасност – в таблица 5.

**Таблица 4: Исходни демографски данни на пациентите с нелекувана преди това BPDCN, лекувани с 12 µg/kg ELZONRIS**

Параметър	Нелекувана BPDCN N = 65
-----------	-------------------------------

Пол, N (%)	
Мъже	52 (80)
Жени	13 (20)
Раса, N(%)	
Бели	57 (88)
Друго	8 (12)
Възраст (години)	
Медиана	68
Минимално, максимално	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN на изходното ниво, N (%)	
Кожа	60 (92)
Костен мозък	32 (49)
Периферна кръв	17 (26)
Лимфни възли	33 (51)
Висцерални	10 (15)

**Таблица 5: Измерители за ефикасност при пациентите с нелекувана преди това BPDCN, лекувани с 12 µg/kg ELZONRIS**

Параметър	Кохорта за потвърждаване N = 13	Нелекувана BPDCN N = 65
<b>Честота на отговор</b>		
CR/CRc* честота, N (%) (95% CI)	7 (54) (25,1; 80,8)	37 (57) (44,0; 62,9)
Продължителност на CR/CRc (в месеци)**		
Медиана	NE***	7,3
Минимално, максимално	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Обща честота на отговор, N (%) (95% CI)	10 (77) (46,2; 95,0)	49 (75) (63,1; 85,2)
<b>Връзка с трансплантация на стволови клетки</b>		
Честота, N (%) (95% CI)	6 (46) (19,2; 74,9)	21 (32) (21,2; 45,1)
<b>Обща преживяемост</b>		
Медиана	18,9 (5,2; NE)	12,3 (9,3; 35,9)
Минимално, максимално	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12 месеца преживяемост, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18 месеца преживяемост, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24 месеца преживяемост, % (95% CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

\* CRc се дефинира като пълен отговор с остатъчни кожни изменения, които не са показателни за активно заболяване.

\*\* Продължителността на CR/CRc включва пациенти, свързани с трансплантация на стволови клетки.

\*\*\* NE = не е изчислено

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изследванията с ELZONRIS във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на BPDCN (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се

получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на таграксосуфп е оценена при 43 пациенти с BPDCN. Повечето пациенти ( $n = 38$ ) имат съществуващи антилекарствени антитела (ADA) срещу компонента дифтериен токсин (DT) поради предишна ваксинация. Съществуващите ADA водят до по-висок клирънс и по-ниски концентрации на таграксосуфп. По време на лечението всички пациенти развиват високи титри на ADA и значително намалени нива на несвързан таграксосуфп (вж. по-долу). Всички данни по-долу са базирани на концентрациите на несвързан таграксосуфп при пациенти с BPDCN без съществуващи антилекарствени антитела (ADA,  $n = 5$ ) в първия цикъл на лечение. Описателна информация е включена за пациентите с BPDCN със съществуващи ADA ( $n = 38$ ).

### Разпределение

След приложение на ELZONRIS 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  чрез 15-минутна инфузия при пациенти с BPDCN без съществуващи антилекарствени антитела (ADA,  $N = 5$ ) средната (SD - стандартно отклонение) площ под кривата плазмена концентрация-време на несвързан таграксосуфп ( $AUC_{\text{unbound}}$ ) на ден 1 от първия цикъл на лечението (C1D1 - цикъл 1 ден 1) е 230 (123)  $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{l}$  и максимална плазмена концентрация на несвързаното вещество ( $C_{\text{max}}$ ) е 162 (58,1)  $\mu\text{g}/\text{l}$ .

Средният (SD) обем на разпределение на несвързания таграксосуфп на C1D1 е 5,1 (1,9) l при 4 пациенти с BPDCN без съществуващи ADA.

### Елиминиране

Очаква се таграксосуфп да се разгради до пептиди и неговите съставни аминокиселини чрез протеолиза без ангажиране на CYP или транспортери.

Средният (SD) клирънс на несвързания таграксосуфп на C1D1 е 7,1 (7,2) l/час при 4 пациенти с BPDCN без съществуващи ADA, а средният (SD) терминален полуживот на таграксосуфп е 0,7 (0,3) часа.

### Образуване на антилекарствени антитела, засягащо фармакокинетиката

Пациентите със съществуващи ADA имат по-ниски плазмени концентрации на свободен таграксосуфп ( $AUC$  и  $C_{\text{max}}$ ) на C1D1, отколкото пациентите без съществуващи ADA. Поради ограничението на биоаналитичния метод в присъствието на ADA, количествени фармакокинетични параметри при тези пациенти не могат да бъдат дадени.

### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Данни, събрани по време на цикъл 3, показват повишени титри на ADA и значително намалени концентрации на несвързания таграксосуфп. Клиничната ефикасност обаче е доказана след цикъл 1, независимо от намалената експозиция. Поради ограничението на биоаналитичния метод, използването на концентрациите на несвързания таграксосуфп като предиктор на отговора е ограничено.

### Фармакокинетика при специални популации

Поради ограничението на биоаналитичния метод, фармакокинетиката на таграксосуфп при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане и ефектът на телесното тегло, възрастта и пола се считат за неизвестни.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на таграксосуфп не е проучена в педиатричната популация.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност или генотоксичност при таграксосусп. Таграксосусп е рекомбинантен протеин и следователно не се очаква да взаимодейства с ДНК.

При дози, еквивалентни на тези при хора, по-високи от или равни на 1,6 пъти препоръчителната доза въз основа на телесната повърхност, тежка бъбречна тубулна дегенерация/некроза се наблюдава при дългоопашати макаци. При дози, еквивалентни на тези при хора, равни на препоръчителната доза, дегенерация/некроза на хороидния плексус в мозъка се наблюдава при дългоопашати макаци. Тези находки по принцип се наблюдават след 5 дни ежедневно приложение. Обратимостта на тези находки не е оценена при по-ниски дози, но находките са необратими и стават прогресивно по-тежки при дози, еквивалентни на тези при хора 1,6 пъти препоръчителната доза, 3 седмици след спиране на приложението. Тези находки в бъбреците и хороидния плексус се считат за вероятно значими за клиничната ситуация.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с таграксосусп. Базирана на литературата оценка на риска предполага, че експозицията на екзогенен ПЛ-3 или блокиране на ПЛ-3 сигнализацията може да има ембриотоксични ефекти върху феталната хемопоеза и ембриофеталното развитие. Ефектите на експозиция на дифтериен токсин върху плацентарното и ембриофеталното развитие не са известни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Трометамол  
Натриев хлорид  
Сорбитол (Е420)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон  
3 години

#### След отваряне

От микробиологична гледна точка след отваряне лекарственият продукт трябва да се разрези и влее веднага.

#### След приготвяне на инфузионния разтвор

Химична и физична стабилност в периода на използване са доказани за 4 часа при 25 °С.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира замразен (-20 °С ± 5 °С).

Да не се замразява повторно след размразяване.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло (тип I плюс) с бутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с пластмасово отчупваща се капаче, съдържащ 1 ml концентрат.

Вид опаковка – по 1 флакон.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Общи предпазни мерки

Трябва да се спазват процедурите за правилна работа, включително лични предпазни средства (напр. ръкавици), и за изхвърляне на противоракови лекарства.

Инфузионният разтвор трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва подходяща асептична техника по време на работата с този лекарствен продукт.

### Подготовка и приложение

#### Приготвяне на инфузията

Уверете се, че следните компоненти, които се изискват за приготвянето и приложението на доза, са налични преди размразяването на ELZONRIS.

- една спринцовка инфузионна помпа
- един празен 10 ml стерилен флакон
- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- три 10 ml стерилни спринцовки
- една 1 ml стерилна спринцовка
- един мини Y-конектор за две инфузии
- микрокапиларни тръби
- един 0,2 µm инлайн филтър с ниска степен на свързване на протеини, от полиетерсулфон

Използвайте само ако разтворът е бистър и безцветен или с няколко бели до полупрозрачни частици.

Оставете флаконите да се размразят при 25 °C или по-ниска температура за период до 1 час във външната опаковка. Не замразявайте повторно флакона след размразяване.

#### Определяне на количеството на дозата

Изчисление за определяне на общата доза ELZONRIS (ml), която да се приложи (вж. точка 4.2):

$$\frac{\text{Доза ELZONRIS } (\mu\text{g/kg}) \times \text{телесно тегло на пациента (kg)}}{\text{Концентрация на разреден флакон (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{Обща доза (ml) за приложение}$$

За приготвяне на окончателната доза ELZONRIS се изисква процес от 2 стъпки:

#### **Стъпка 1 – Приготвяне на 10 ml ELZONRIS 100 µg/ml**

- Като използвате стерилна 10 ml спринцовка, прехвърлете 9 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в празен стерилен 10 ml флакон.
- Завъртете внимателно флакона ELZONRIS, за да смесите съдържанието, отстранете капачката и с помощта на стерилна 1 ml спринцовка изтеглете 1 ml от размразения ELZONRIS от флакона с продукта.
- Прехвърлете 1 ml ELZONRIS във флакона 10 ml, съдържащ 9 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Внимателно обърнете флакона най-малко 3 пъти, за да смесите съдържанието. Не разклащайте енергично.
- След разреждане крайната концентрация на ELZONRIS е 100 µg/ml.

## Стъпка 2 – Приготвяне на инфузионния набор за ELZONRIS.

- Изчислете необходимия обем разреден ELZONRIS (100 µg/ml) според теглото на пациента.
- Изтеглете необходимия обем в нова спринцовка. Ако са необходими повече от 10 ml разреден ELZONRIS (100 µg/ml) за изчислената доза за пациента, повторете стъпка 1 с втори флакон ELZONRIS. Поставете етикет на спринцовката ELZONRIS.
- Пригответе отделна спринцовка с поне 3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, който да се използва за промиване на набора за приложение след прилагане на дозата ELZONRIS.
- Поставете етикет на спринцовката с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване.
- Свържете спринцовката с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване към едното рамо на Y-конектора и се уверете, че клампата е затворена.
- Свържете спринцовката с продукта към другото рамо на Y-конектора и се уверете, че клампата е затворена.
- Свържете терминалния край на Y-конектора към микрокапилярните тръби.
- Отстранете капачката от страната за доставяне на 0,2 µm филтъра и го свържете към терминалния край на микрокапилярните тръби.
- Отворете рамото на Y-конектора, свързан към спринцовката за промиване с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Напълнете Y-конектора до мястото на пресичане (не пълнете целия инфузионен набор с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)) инжекционен разтвор. Затворете отново линията на Y-конектора на рамото с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване.
- Отстранете капачката на терминалния край на 0,2 µm филтъра и я оставете настрана. Отворете рамото на Y-конектора, свързано към спринцовката с продукта, и напълнете целия инфузионен набор, включително филтъра. Поставете отново капачката на филтъра и затворете отново линията на Y-конектора от страната на продукта. Инфузионният набор сега е готов за приложение на дозата.

Разреденият разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето му.

### Приложение

1. Осигурете венозен достъп и поддържайте с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
2. Приложете приготвената доза ELZONRIS чрез инфузия със спринцовкова инфузионна помпа в продължение на 15 минути. Общото време на инфузията ще бъде контролирано с използване на спринцовкова инфузионна помпа за доставяне на цялата доза и инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за промиване в продължение на 15 минути.
3. Поставете спринцовката с ELZONRIS в спринцовковата инфузионна помпа, отворете клампата на Y-конектора от страната на ELZONRIS и приложете приготвената доза ELZONRIS.
4. След като спринцовката с ELZONRIS се изпразни, отстранете я от помпата и сложете спринцовката с инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за промиване в спринцовкова инфузионна помпа.
5. Отворете клампата на Y-конектора от страната на инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за промиване и възобновете инфузията чрез спринцовковата инфузионна помпа при предварително указаната скорост на вливане за отмиване на останалата доза ELZONRIS от инфузионната система с цел пълно доставяне на дозата.

### Изхвърляне

ELZONRIS е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07 януари 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на ELZONRIS на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително комуникационните средства, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Обучителната програма е насочена към медицинските специалисти, за да се подобри тяхната информираност относно ранните признаци и симптоми на специфични нежелани реакции, свързани със синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS).

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, където ELZONRIS се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да използват ELZONRIS, да разполагат със следния обучителен пакет:

- Ръководство за медицински специалисти
- Сигнална карта на пациента
- **Ръководство за медицински специалисти:**
  - Описание на CLS, който може да възникне при прилагане на ELZONRIS
  - Преди започване на лечение с ELZONRIS проверете сърдечната функция и серумния албумин
  - По време на лечение проследявайте серумния албумин, следете за повишаване на теглото, новопоявил се или влошаващ се оток, включително белодробен оток и хипотония, включително хемодинамична нестабилност
  - Информирайте пациента относно риска от CLS и как да разпознае симптомите на CLS
  - Предоставете на пациентите сигнална карта на пациента
- **Сигнална карта на пациента:**
  - Лечението с ELZONRIS може да увеличи потенциалния риск от CLS
  - Признаците и симптомите на CLS
  - Пациентите, които получат или подозират, че имат CLS, трябва незабавно да се свържат с предписващия лекар
  - Данни за връзка с лекаря, предписващ ELZONRIS

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
За да се събере допълнителни данни за безопасност и ефикасност на ELZONRIS, ПРУ трябва да подаде резултатите от проучване, базирано на регистър, при пациенти с неоплазма с бластни плазмочитоидни дендритни клетки (BPDCN) в съответствие с одобрения протокол.	Докладите трябва да се подават като част от годишната преоценка

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ELZONRIS 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
таграксосусп

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 1 mg таграксосусп в 1 ml концентрат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Трометамол, натриев хлорид, сорбитол (E420), вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 mg/ml

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира замразен.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1504/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ELZONRIS 1 mg/ml стерилен концентрат  
таграксосуф  
i.v. след разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 mg/ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### ELZONRIS 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор таграксофусп (tagraxofusp)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ELZONRIS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ELZONRIS
3. Как се прилага ELZONRIS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ELZONRIS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява ELZONRIS и за какво се използва

ELZONRIS съдържа активното вещество таграксофусп. Таграксофусп е противораково лекарство, което съдържа два белтъка от различни източници. Единият от белтъците може да убива ракови клетки. Този белтък се доставя до раковите клетки от втори белтък.

ELZONRIS се използва за лечение на възрастни пациенти с неоплазма с бластни плазмоцитонидни дендритни клетки (BPDCN).

BPDCN е рак на рядък вид незрели имунни клетки, наречени плазмоцитонидни дендритни клетки. Той може да засяга много органи, включително кожата, костния мозък и лимфните възли.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ELZONRIS

##### Не използвайте ELZONRIS

- ако сте алергични към таграксофусп или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате ELZONRIS и по време на лечението, ако:

- възникне внезапно повишаване на телното след започване на лечението, имате ново или влошаващо се подуване на лицето, крайниците или ставите (оток) или замаяност (симптом на ниско кръвно налягане). Това може да са признаци на потенциално животозастрашаващо

- състояние, известно като синдром на нарушена капилярна пропускливост. За повече информация вижте „Синдром на нарушена капилярна пропускливост“ в точка 4.
- получите свиркащ звук по време на дишане (хрипове) или имате затруднено дишане, копривна треска/обрив, сърбеж или подуване (признаци на алергична реакция).
  - Ви е казано, че имате ниско ниво на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения).
  - Ви е казано, че имате ниско ниво на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили (неутропения).
  - имате замаяност, намалено уриниране, обърканост, повръщане, гадене, подуване, недостиг на въздух или промяна в сърдечния ритъм (признаци на синдром на туморен разпад).
  - имате отклонения в резултатите от чернодробни изследвания (възможни признаци на сериозно чернодробно нараняване).
  - имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично нарушение, което означава, че Вие не можете да разграждате захарта в храните и напитките.
  - имате бъбречни или чернодробни проблеми.
  - започнете да получавате главоболия или се чувствате объркани или сънливи, или имате проблеми с говора, зрението или паметта.
  - Ви е казано, че имате рак в централната нервна система (ЦНС). Може да Ви бъде дадено различно лекарство за лечението му.

Вашият лекар ще Ви наблюдава и ще извършва редовни кръвни изследвания, за да се увери, че е безопасно да използвате това лекарство. Ако имате някакви проблеми, Вашето лечение може да бъде спряно временно и да бъде започнато отново, когато се почувствате по-добре.

#### **Деца и юноши**

ELZONRIS не се препоръчва за хора на възраст под 18 години, тъй като има ограничена информация за това колко добре действа то в тази възрастова група.

#### **Други лекарства и ELZONRIS**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

#### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вие и Вашият лекар решите, че ползата превишава потенциалния риск за нероденото дете.

Не трябва да кърмите по време на лечение с ELZONRIS и за поне 1 седмица след последната доза. Не е известно дали ELZONRIS преминава в кърмата.

Ако сте жена, която може да забременява, ще Ви бъде направен тест за бременност около седмица преди започване на лечението с ELZONRIS.

Трябва да продължите да прилагате контрацепция за поне 1 седмица след Вашата последна доза ELZONRIS. Говорете с Вашия лекар за най-добрата контрацепция за Вас, както и преди да спрете контрацепцията.

#### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е таграксосуф да окаже влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

#### **ELZONRIS съдържа сорбитол (E420) и натрий**

Сорбитол е източник на фруктоза. Ако имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично нарушение, Вие не трябва да получавате това лекарство. Пациентите с ННФ не могат да разградят фруктоза, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да получите това лекарство, ако имате ННФ или ако не можете вече да приемате сладки храни или напитки, тъй като Ви се гади, повръщате или получавате неприятни усещания, като подуване, коремни спазми или диария.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### 3. Как да се прилага ELZONRIS

ELZONRIS ще Ви бъде приложен в болница или клиника под наблюдението на лекар.

Около час преди започване на лечението ще Ви бъдат дадени лекарства, които да помогнат за предотвратяване на алергична реакция, включително антихистамини, кортикостероид и парацетамол.

Количеството приложен Ви ELZONRIS е базирано на Вашето телесно тегло и ще бъде изчислено от Вашия лекар. Дневната препоръчителна доза е 12 микрограма на килограм от Вашето телесно тегло. Той се прилага като 15-минутно вливане във вена (интравенозна инфузия), веднъж дневно, за първите 5 дни на 21-дневен цикъл.

Първият цикъл ще Ви бъде приложен в болница. Ще бъдете наблюдавани за някакви нежелани реакции по време на лечението и за поне 24 часа след последната доза.

Обикновено ще имате повече от един цикъл на лечение. Вашият лекар ще реши колко цикъла на лечение ще получите.

Ако първият цикъл не предизвика проблемни нежелани реакции, Вашият следващ цикъл на лечение може да бъде приложен в клиника. Ще бъдете наблюдавани по време на лечението.

#### Ако пропуснете доза ELZONRIS

Много важно е за Вас да спазвате всички планирани часове за получаване на ELZONRIS. Ако пропуснете планиран час, попитайте Вашия лекар кога да се планира следващата доза.

#### Ако сте спрели употребата на ELZONRIS

Не спирайте лечението с ELZONRIS, без първо да говорите с Вашия лекар. Спирането на лечението може да влоши Вашето състояние.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### Сериозни нежелани реакции:

Кажете на Вашия лекар **незабавно**, ако получите някоя от следните нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- някоя или комбинация от следните: повишаване на теглото, подуване или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, както и общо усещане за умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо. Възможно е това да са симптоми на състояние, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост”, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.

### **Други нежелани реакции:**

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

#### **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- отклонения в резултатите от кръвни изследвания (понижен брой тромбоцити [тромбоцитопения]; понижен брой червени кръвни клетки [анемия]; понижен албумин в кръвта [хипоалбуминемия])
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- гадене или повръщане
- треска (пирексия)
- втрисане
- уморяемост (умора)
- подуване на крайниците и/или ставите (периферен оток)
- отклонения в резултатите от функционални изследвания на черния дроб (повишена аспартат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
- повишаване на телното

#### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):**

- кожна инфекция (целулит)
- понижен брой бели кръвни клетки със/без треска (неутропения, левкопения, лимфопения; фебрилна неутропения)
- усложнения от разпадането на раковите клетки (синдром на туморен разпад)
- реакция към лечението [включително треска, гадене, главоболие, обрив, учестен сърдечен ритъм] (синдром на освобождаване на цитокини)
- отклонения в резултатите от кръвни изследвания [повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза), повишена пикочна киселина в кръвта (хиперурикемия); понижен калций в кръвта (хипокалциемия); понижен магнезий в кръвта (хипомагнезиемия); понижен натрий в кръвта (хипонатриемия); понижен калий в кръвта (хипокалиемия), повишен калий в кръвта (хиперкалиемия), повишен фосфат в кръвта (хиперфосфатемия), повишен жлъчен пигмент в кръвта (хипербилирубинемия), повишено ниво на кръвната захар (хиперглицемия), удължено време на кръвосъсирване (удължено активирано парциално тромбoplastиново време, повишено международно нормализирано съотношение)]
- понижен апетит
- обърканост
- припадане (синкоп)
- главоболие
- замаяност
- замъглено зрение
- натрупване на течност около сърцето (перикарден излив)
- неестествен или ускорен сърдечен ритъм (тахикардия, синусова тахикардия)
- зачервяване
- понижено ниво на кислород в организма (хипоксия)
- течност в белите дробове (белодробен оток)
- натрупване на течност около белите дробове, което може да предизвика недостиг на въздух (плеврален излив)
- затруднено дишане (диспнея)
- кървене от носа (епистаксис)
- кашлица
- затруднено гълтане (дисфагия)
- диария
- запек
- сухота в устата или подуване и възпаление на устата (стоматит)
- нарушено храносмилане (диспепсия)
- сърбеж по кожата (пруритус)
- кожни обриви

- прекомерно изпотяване (хиперхидроза)
- много малки лилави, червени или кафяви петна по кожата (петехии)
- болка в раменете, врата, китките, краката и/или ръцете (болка в крайниците), гърдния кош, гърба, ставите (артралгия), мускулите (миалгия) или костите.
- мускулна слабост
- внезапно спиране на функционирането на бъбреците (остро бъбречно увреждане) и/или отклонения в резултатите при изследвания на бъбречната функция (повишен кръвен креатинин)
- грипоподобни симптоми, като болки, треска и треперене
- болка в гърдите
- обща отпадналост (неразположение)
- променен сърдечен ритъм (удължен QT интервал на електрокардиограма)
- повишени нива на ензими в кръвта, наблюдавани при кръвни изследвания (лактат дехидрогеназа, алкална фосфатаза и креатин фосфокиназа)
- зачервяване, треперене, гърчове, треска, затруднено дишане, ниско кръвно налягане, учестен пулс, внезапно подуване на лицето, езика или проблем при гълтане по време на инфузията или след инфузията в първия ден на лечението (реакция, свързана с инфузията)
- образуване на синини (натъртване)

**Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души:**

- инфекция на белите дробове (пневмония)
- инфекция на пикочните пътища
- заболяване на венците (гингивит), включително кървене на венците
- отклонения в резултатите от кръвни изследвания [повишен калий в кръвта (хиперкалиемия), понижен фосфат в кръвта (хипофосфатемия), повишена млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза/ацидоза), понижени нива на кръвосъсирващ белтък (понижен фибриноген в кръвта)]
- необичайни промени на настроението, включително депресия и тревожност
- безсъние
- нарушения на мозъчната функция (енцефалопатия/метаболитна енцефалопатия)
- удар
- загуба на движение на мускулите на лицето (лицева парализа)
- упорит лош вкус в устата (дисгеузия)
- влошаване на множествена склероза (рецидив)
- сънливост (сомнолентност)
- мравучкане или изтръпване (парестезия, периферна сензорна невропатия)
- мускулна слабост (периферна моторна невропатия)
- кръвоизлив в бялата част на окото (конюнктивален кръвоизлив)
- зачервено око (очна хиперемия)
- плуващи мътнини в окото (плуващи мътнини в стъкловидното тяло)
- нарушен сърдечен ритъм, който може да доведе до спиране на сърцето (суправентрикуларни екстрасистоли, вентрикуларна фибрилация, предсърдно мъждене)
- забавен сърдечен ритъм (брадикардия)
- инфаркт на сърцето (инфаркт на миокарда)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- нарушена функция на белите дробове, което води до недостиг на въздух (дихателна недостатъчност)
- шумно дишане (хрипове)
- болка в устата и/или гърлото (орофарингеална болка)
- учестено дишане (тахипнея)
- подут корем и болка в корема
- мехури по езика
- кървав мехур на езика (хематом на езика)
- оток на лицето, езика, крайниците или ставите (ангиоедем)
- зачервяване, подуване и болка на дланите на ръцете и/или ходилата на краката (синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия)
- копривна треска (уртикария)

- косопад (алопеция)
- кожна болка
- суха, червена, сърбяща кожа и/или язви по долната част на краката (застоеен дерматит)
- студена пот
- суха кожа
- болка в ставите, мускулите и/или костите, включително опасната кост (мускулно-скелетна болка, кокцигодиния)
- мускулна болка, слабост, тъмна или кафява урина (рабдомиолиза)
- бъбречна недостатъчност
- затруднено уриниране
- болка в кръста/корема и/или болка при уриниране (болка в пикочните пътища)
- често уриниране през деня (полакиурия)
- отклонения при изследване на урината [повишен белтък (протеинурия)]
- лекарствена непоносимост
- ниска телесна температура (хипотермия)
- треска или ниска телесна температура, ускорен сърдечен ритъм, ускорено дишане (синдром на системен възпалителен отговор)
- удължаване на времето, необходимо за съсирване на кръвта (видимо при кръвни изследвания)
- положителен тест за бактерии
- понижено тегло

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате ELZONRIS**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворен флакон: Да се съхранява и транспортира замразен ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Разреден разтвор: да се използва незабавно или да се съхранява под  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и да се използва в рамките на 4 часа. Да не се замразява отново след размразяване.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия медицински специалист как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа ELZONRIS**

- Активно вещество: таграксосуф. Всеки флакон съдържа 1 mg таграксосуф в 1 ml концентрат.
- Други съставки: трометамол, натриев хлорид, сорбитол (E420) и вода за инжекции (вижте точка 2 „ELZONRIS съдържа сорбитол (E420) и натрий“).

### **Как изглежда ELZONRIS и какво съдържа опаковката**

ELZONRIS концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра, безцветна течност. Възможно е наличие на малък брой бели до полупрозрачни частици.

Вид опаковка – 1 стъклен флакон в опаковка.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

### **Italia**

Menarini Stemline Italia S.r.l.  
Tel: +39 800776814  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

### **Deutschland**

Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +49 (0)800 0008974  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

### **Österreich**

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

### **España**

Laboratorios Menarini, S.A.  
Tel: +34919490327  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

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

### **France**

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

#### Общи предпазни мерки

Трябва да се спазват процедурите за правилна работа, включително лични предпазни средства (напр. ръкавици), и за изхвърляне на противоракови лекарства.

Инфузионният разтвор трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва подходяща асептична техника по време на работата с този лекарствен продукт.

#### Подготовка и приложение

##### Приготвяне на инфузията

Уверете се, че следните компоненти, които се изискват за приготвянето и приложението на доза, са налични преди размразяването на ELZONRIS.

- една спринцовкова инфузионна помпа
- един празен 10 ml стерилен флакон
- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- три 10 ml стерилни спринцовки
- една 1 ml стерилна спринцовка
- един мини Y-конектор за две инфузии
- микрокапилярни тръби
- един 0,2 µm инлайн филтър с ниска степен на свързване на протеини, от полиетерсулфон

Използвайте само ако разтворът е бистър и безцветен или с няколко бели до полупрозрачни частици.

Оставете флаконите да се размразят при 25 °C или по-ниска температура за период до 1 час във външната опаковка. Не замразявайте повторно флакона след размразяване.

##### Определяне на количеството на дозата

Изчисление за определяне на общата доза ELZONRIS (ml), която да се приложи (вж. точка 4.2):

$$\frac{\text{Доза ELZONRIS } (\mu\text{g/kg}) \times \text{телесно тегло на пациента (kg)}}{\text{Концентрация на разреден флакон (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{Обща доза (ml) за приложение}$$

За приготвяне на окончателната доза ELZONRIS се изисква процес от 2 стъпки:

#### **Стъпка 1 – Приготвяне на 10 ml ELZONRIS 100 µg/ml**

- Като използвате стерилна 10 ml спринцовка, прехвърлете 9 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в празен стерилен 10 ml флакон.
- Завъртете внимателно флакона ELZONRIS, за да смесите съдържанието, отстранете капачката и с помощта на стерилна 1 ml спринцовка изтеглете 1 ml от размразения ELZONRIS от флакона с продукта.

- Прехвърлете 1 ml ELZONRIS във флакона 10 ml, съдържащ 9 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Внимателно обърнете флакона най-малко 3 пъти, за да смесите съдържанието. Не разклащайте енергично.
- След разреждане крайната концентрация на ELZONRIS е 100 µg/ml.

### **Стъпка 2 – Приготвяне на инфузионния набор за ELZONRIS.**

- Изчислете необходимия обем разреден ELZONRIS (100 µg/ml) според теглото на пациента.
- Изтеглете необходимия обем в нова спринцовка. Ако са необходими повече от 10 ml разреден ELZONRIS (100 µg/ml) за изчислената доза за пациента, повторете стъпка 1 с втори флакон ELZONRIS. Поставете етикет на спринцовката ELZONRIS.
- Пригответе отделна спринцовка с поне 3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, който да се използва за промиване на набора за приложение след прилагане на дозата ELZONRIS.
- Поставете етикет на спринцовката с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване.
- Свържете спринцовката с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване към едното рамо на Y-конектора и се уверете, че клампата е затворена.
- Свържете спринцовката с продукта към другото рамо на Y-конектора и се уверете, че клампата е затворена.
- Свържете терминалния край на Y-конектора към микрокапилярните тръби.
- Отстранете капачката от страната за доставяне на 0,2 µm филтъра и го свържете към терминалния край на микрокапилярните тръби.
- Отворете рамото на Y-конектора, свързан към спринцовката за промиване с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Напълнете Y-конектора до мястото на пресичане (не пълнете целия инфузионен набор с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)) инжекционен разтвор. Затворете отново линията на Y-конектора на рамото с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване.
- Отстранете капачката на терминалния край на 0,2 µm филтъра и я оставете настрана. Отворете рамото на Y-конектора, свързано към спринцовката с продукта, и напълнете целия инфузионен набор, включително филтъра. Поставете отново капачката на филтъра и затворете отново линията на Y-конектора от страната на продукта. Инфузионният набор сега е готов за приложение на дозата.

Разреденият разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето му.

### Приложение

1. Осигурете венозен достъп и поддържайте с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
2. Приложете приготвената доза ELZONRIS чрез инфузия със спринцовкова инфузионна помпа в продължение на 15 минути. Общото време на инфузцията ще бъде контролирано с използване на спринцовкова инфузионна помпа за доставяне на цялата доза и инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за промиване в продължение на 15 минути.
3. Поставете спринцовката с ELZONRIS в спринцовковата инфузионна помпа, отворете клампата на Y-конектора от страната на ELZONRIS и приложете приготвената доза ELZONRIS.
4. След като спринцовката с ELZONRIS се изпразни, отстранете я от помпата и сложете спринцовката с инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за промиване в спринцовкова инфузионна помпа.
5. Отворете клампата на Y-конектора от страната на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване и възобновете инфузцията чрез спринцовковата инфузионна помпа при предварително указаната скорост на вливане за отмиване на останалата доза ELZONRIS от инфузионната система с цел пълно доставяне на дозата.