

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ELZONRIS, 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg tagraksofuspi. Üks vial sisaldab 1 mg tagraksofuspi.

Tagraksofusp on difteeriatoksiini interleukiin-3 (IL-3) fusioonvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogiaga *Escherichia colis*.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks vial sisaldab 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge värvitu vedelik. Võivad esineda mõned valged või läbipaistvad nähtavad osakesed.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ELZONRIS monoteerapiana on näidustatud blastse plasmatsütoitse dendriitrakulise kasvaja esmavaliku raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ELZONRIS't tuleb manustada kasvajavastaste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all. Sobivad elustamisvahendid peavad olema käepärast.

Annustamine

Soovituslik annus on 12 µg/kg tagraxofuspi, manustatuna intravenoosse infusioonina 15 minuti jooksul üks kord ööpäevas 21-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval. Annustamise perioodi võib annuse edasilükkamise korral pikendada kuni tsükli 10. päevani. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni (vt lõik 4.4).

Esimene ravitsükkel

ELZONRIS'e esimene tsükkel tuleb manustada haiglas. Patsiente tuleb jälgida ülitundlikkuse või kapillaarlekke sündroomi nähtude ja sümptomite (vt lõik 4.4) suhtes vähemalt 24 tundi pärast viimast infusiooni.

Järgnevad ravitsüklid

ELZONRIS't võib manustada haiglas või sobivates ambulatoorse ravi asutustes, kus on tagatud ravi saavate vereloome pahaloomuliste kasvajatega patsientide intensiivne jälgimine.

Premedikatsioon

Ligikaudu 60 minutit enne infusiooni algust peavad patsiendid saama premedikatsiooni histamiini H1-retseptori antagonistiga (nt difenhüdramiinvesinikkloriid), histamiini H2-retseptori antagonistiga, kortikosteroidiga (nt 50 mg intravenoosne metüülprednisoloon või samaväärne) ja paratsetamooliga (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine

Enne ELZONRIS'e iga annuse ettevalmistamist tuleb jälgida elulisi näitajaid ja kontrollida albumiini, transaminaase ja kreatiniini. Vaadake soovitatavaid annuse kohandusi tabelist 1 ja kapillaarlekke sündroomi (*capillary leak syndrome*, CLS) ravijuhiseid tabelist 2.

Annustamise ajal tuleb sageli elulisi näitajaid jälgida.

Tabel 1. Soovituslikud ELZONRIS'e annustamisskeemi kohandused

Parameeter	Raskusastme kriteeriumid	Annuse kohandamine
Seerumi albumiin	Seerumi albumiin < 3,5 g/dl või vähenenud $\geq 0,5$ g/dl võrreldes enne käesoleva tsükli alustamist mõõdetud väärtusega	Vt CLS-i ravijuhiseid (tabel 2)
Kehakaal	Kehakaalu tõus $\geq 1,5$ kg üle ravieelse kehakaalu eelmisel ravipäeval	Vt CLS-i ravijuhiseid (tabel 2)
Aspartaadi aminotransferaas (ASAT) võialaniini aminotransferaas (ALAT)	ALAT või ASAT tõus > 5 korda üle ülemise piirväärtuse	Peatage ravi, kuni transaminaasi tõus on $\leq 2,5$ korda ülemisest piirväärtusest
Seerumi kreatiniin	Seerumi kreatiniin > 1,8 mg/dl (159 μ mol/l) või kreatiniini kliirens < 60 ml/minutis	Peatage ravi, kuni seerumi kreatiniin on $\leq 1,8$ mg/dl (159 μ mol/l) või kreatiniini kliirens ≥ 60 ml/minutis
Süstoolne vererõhk	Süstoolne vererõhk ≥ 160 mmHg või ≤ 80 mmHg	Peatage ravi, kuni süstoolne vererõhk on < 160 mmHg või > 80 mmHg
Südame löögisagedus	Südame löögisagedus ≥ 130 lööki minutis või ≤ 40 lööki minutis	Peatage ravi, kuni südame löögisagedus on < 130 lööki minutis või > 40 lööki minutis
Kehatemperatuur	Kehatemperatuur ≥ 38 °C	Peatage ravi, kuni kehatemperatuur on < 38 °C
Ülitundlikkusreaktsioonid	Kerged või mõõdukad	Peatage ravi, kuni kerge või mõõdukas ülitundlikkusreaktsioon on lahenenud. Jätkake ELZONRIS'e infusiooni sama kiirusega

Tabel 2. CLS-i ravijuhised

Tekkimise aeg	CLS-i näht/sümptom	Soovituslik toiming	ELZONRIS'e annustamise juhised
Enne 1. tsükli ELZONRIS'e esimest annust	Seerumi albumiin < 3,2 g/dl	Manustage ELZONRIS't, kui seerumi albumiin on $\geq 3,2$ g/dl	
ELZONRIS'e annustamise ajal	Seerumi albumiin < 3,5 g/dl	Manustage 25 g intravenoosset albumiini iga 12 tunni tagant (või sagedamini, kui see on vajalik), kuni seerumi albumiin on $\geq 3,5$ g/dl JA see ei	Peatage annustamine, kuni CLS-i näht/sümptom

Tekkimise aeg	CLS-i näht/sümptom	Soovituslik toiming	ELZONRIS'e annustamise juhised
	Seerumi albumiin on vähenenud $\geq 0,5$ g/dl võrreldes enne käesoleva tsükli ELZONRIS'e annustamise alustamist mõõdetud albumiini väärtusega	ole vähenenud $\geq 0,5$ g/dl võrreldes enne käesoleva tsükli annustamise alustamist mõõdetud väärtusega	on lahenenud ¹
	Annustamiseelne kehakaal, mis on tõusnud $\geq 1,5$ kg võrreldes eelmise päeva annustamiseelse kaaluga	Manustage 25 g intravenooset albumiini (iga 12 tunni tagant või sagedamini, kui see on vajalik) ja reguleerige vedelikutasakaalu olenevalt kliinilisest näidustusest (nt tavaliselt intravenoosete vedelike ja vasopressoritega hüpotensiooni korral ja diureetikumidega normotensiooni või hüpertensiooni korral), kuni kehakaalu tõus on lahenenud (s.t tõus ei ole enam $\geq 1,5$ kg suurem võrreldes eelmise päeva annustamiseelse kaaluga)	
	Ödeem, vedeliku ülekoormus ja/või hüpotensioon	Manustage 25 g intravenooset albumiini (iga 12 tunni tagant või sagedamini, kui see on praktiline), kuni seerumi albumiin on $\geq 3,5$ g/dl Manustage 1 mg/kg metüülprednisolooni (või samaväärset) päevas, kuni CLS-i näht/sümptom on lahenenud või olenevalt kliinilisest näidustusest. Agressiivne vedelikutasakaalu ja hüpotensiooni reguleerimine, kui need esinevad, mis võib hõlmata intravenoosseid vedelikke ja/või diureetikume või muid vererõhu reguleerimise meetodeid, kuni CLS-i näht/sümptom on lahenenud või olenevalt kliinilisest näidustusest	

¹ Kui ELZONRIS'e annuse manustamine peatatakse

- ELZONRIS'e manustamist võib jätkata samas tsüklis, kui kõik CLS-i nähud/sümptomid on lahenenud ja patsienti ei olnud vaja ravida hemodünaamilise ebastabiilsuse tõttu.
- Manustamine tuleb peatada kogu ülejäänud tsükliks, kui CLS-i nähud/sümptomid ei ole lahenenud või kui patsienti oli vaja ravida hemodünaamilise ebastabiilsuse tõttu (nt vajalik intravenoosete vedelike ja/või vasopressorite manustamine hüpotensiooni raviks) (isegi kui see on lahenenud).
- Manustamist võib uuesti jätkata järgmises tsüklis ainult siis, kui kõik CLS-i nähud/sümptomid on lahenenud ja patsient on hemodünaamiliselt stabiilne.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel vanuses üle 65 aasta (vt lõik 5.2). Üldiselt oli ohutus sarnane ELZONRIS'ega ravitud eakatel patsientidel (≥ 65 aastat) ja patsientidel vanuses kuni 65 aastat.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

ELZONRIS on intravenoosseks kasutamiseks.

Lahjendatud ELZONRIS'e ettevalmistatud annus tuleb manustada perfuusoriga 15 minuti jooksul. Kogu infusiooni aega tuleb kontrollida perfuusoriga, et manustada kogu annus ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus 15 minuti jooksul.

ELZONRIS't ei tohi manustada intravenoosse süste või boolussüstena. Seda tuleb manustada läbi eraldi veenitee ja seda ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega (vt lõik 6.2).

Enne infusiooni tuleb luua veenitee ja hoida see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega avatuna.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kapillaarlekke sündroom

Kapillaarlekke sündroomi (CLS), sealhulgas eluohtlikke ja surmaga lõppenud juhtumeid, on täheldatud enamikul juhtudest esimese ravitsükli esimese viie päeva jooksul. CLS-i kõige sagedasemad nähud ja sümptomid olid kehakaalu tõus, hüpoalbumineemia ja hüpotensioon. Kaalutõusu, hüpoalbumineemia, hüpotensiooni ja vere aluselise fosfataasi suurenemise esinemissagedus on CLS-iga patsientidel suurem kui patsientidel, kellel CLS-i ei esinenud. Neerupuudulikkusest ja ägedast neerukahjustusest on teatatud kahel blastse plasmatsütoidse dendriittrakulise kasvajaga patsiendil ja ühel CLS-i suhtes sekundaarse ägeda müeloidleukeemiaga patsiendil (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist veenduge, et patsiendi südamefunktsioon oleks piisav ja seerumi albumiin oleks $\geq 3,2$ g/dl. Jälgige ravi ajal regulaarselt seerumi albumiini taset enne iga annusega alustamist või sagedamini olenevalt kliinilisest näidustusest. Peale selle hinnake patsiente teiste CLS-i sümptomite, sealhulgas kehakaalu tõusu, uuesti tekkiva või süveneva ödeemi, sealhulgas kopsuturse, ja hüpotensiooni, sealhulgas hemodünaamilise ebastabiilsuse suhtes (vt tabel 2).

Patsiente tuleb teavitada CLS-i sümptomite kindlakstegemisest ja sellest, millal tuleb viivitamatult arsti poole pöörduda. Vajalikuks võib osutada albumiini intravenoosne lisamine ja annustamise katkestamine (vt lõik 4.2).

Ülitundlikkusreaktsioonid

ELZONRIS'e kasutamisel on teatatud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest. Sageli teatatud reaktsioonid on lööve (generaliseerunud/makulopapuloosne); vilistav hingamine; sügelus;

angioödeem; näoturse ja punetus (vt lõik 4.8). Jälgige ravi ajal patsiente ülitundlikkusreaktsioonide suhtes. Katkestage ajutiselt ravi olenevalt raskusastmest ja vajalikest sekkumistest ning jätkake pärast sümptomite taandumist (vt lõik 4.2).

Hematoloogilised kõrvalekalded

ELZONRIS'e monoteeraapiat saanud patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast ja neutropeeniast (vt lõik 4.8). Enamik juhtudest teatati 1. ja 2. ravitsükliis. Need ei olnud annust piiravad ega kordunud järgmistes tsüklites. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida ja ravida olenevalt kliinilistest näidustustest.

Tuumori lüüsi sündroom

ELZONRIS võib põhjustada tuumori lüüsi sündroomi (TLS), mis võib kiire kasvajakasvatase aktiivsuse tulemusena olla surmav (vt lõik 4.8).

Tuvastage TLS kliinilise pildi ja sümptomite põhjal, sealhulgas tuumori lüüsi põhjustatud äge neerupuudulikkus, hüperkaleemia, hüpokaltseemia või hüperfosfateemia. Suurest kasvajakasvatusest põhjustatud suure TLS-i riskiga patsienti tuleb kohelda olenevalt näidustusest, sealhulgas elektrolüütide kõrvalekallete korrigeerimine, neerufunktsiooni ja vedelikutasakaalu jälgimine ning toetava ravi manustamine.

Hepatotoksilisus

Ravi ELZONRIS'ega on seostatud maksaensüümide aktiivsuse tõusuga (vt lõik 4.8). ELZONRIS'e suurema annusega (16 µg/kg) ravitud patsiendil on teatatud ägedast maksapuudulikkusest ja maksa entsefalopaatiast. Ravi ajal tuleb enne iga annusega alustamist jälgida regulaarselt ALAT ja ASAT taset. Peatage ajutiselt ravi, kui transaminaaside aktiivsuse tõus ületab ülemise piirväärtuse üle 5 korra, ja jätkake ravi, kui transaminaaside aktiivsuse tõus on $\leq 2,5$ korda suurem kui ülemine piirväärtus (vt lõik 4.2)

Soonpõimiku kahjustused

Soonpõimiku põletikku tuvastati mittekliinilistes uuringutes (vt lõik 5.3). Kuigi kliinilistes uuringutes seda ei täheldatud, on kliiniliste sümptomite või kesknärvisüsteemi (KNS) kahjustusele viitavate nähtude ilmnemisel soovitatav teha täielik kliiniline läbivaatus ja närvisüsteemi uuring, sealhulgas oftalmoskoopia ja aju magnetresonantsomograafia.

KNS-i haaratusega blastne plasmatsütoidne dendriitakuline kasvaja

Ei ole teada, kas Tagraxofusp läbib läbi hematoentsefaalbarjääri. KNS-i haiguse esinemisel tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid

Fertiilses eas naistel peab 7 päeva jooksul enne ravi alustamist tehtud rasedustest olema negatiivne. Efektiveid rasedumisvastaseid vahendeid tuleb kasutada enne esimese annuse manustamist ja vähemalt üks nädal pärast viimast annust.

Pärilik fruktoositalumatus

Pärliliku fruktoositalumatusega (*hereditary fructose intolerance*, HFI) patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Enne selle ravimi manustamist tuleb igalt patsiendilt võtta üksikasjalik anamnees HFI sümptomite osas.

Naatriumi tundlikkus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naistel peab 7 päeva jooksul enne ravi alustamist tehtud rasedustest olema negatiivne. Efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid tuleb kasutada enne esimese annuse manustamist ja vähemalt üks nädal pärast viimast annust.

Rasedus

Puuduvad andmed ELZONRIS'e kasutamise kohta rasedatel.

Tagraxofuspiga ei ole loomade reproduktsiooniuuringuid tehtud (vt lõik 5.3).

ELZONRIS't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi tagraxofuspiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas tagraxofusp/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Ei saa välistada riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele.

ELZONRIS'e ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast annust ei tohi imetada.

Fertiilsus

Tagraxofuspiga ei ole fertiilsusuuringuid tehtud (vt lõik 5.3). Puuduvad andmed tagraxofuspi mõju kohta inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ELZONRIS ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ELZONRIS'e ravi ajal tekkida võiv kõige raskem kõrvaltoime on CLS (vt lõigud 4.2 ja 4.4), millest teatati 18%-l patsientidest, kellel oli CLS-i tekkimise aja mediaan 6 päeva.

Kõrvaltoimed, mis esinesid $\geq 20\%$ ELZONRIS'ega ravitud patsientidest, olid hüpoalbumineemia, transaminaaside aktiivsuse tõus, trombotsütopeenia, iiveldus, väsimus ja palavik.

3. ja kõrgema raskusastme kõrvaltoimed kõrvaltoimete ühiste terminoloogiakriteeriumide alusel (*Common Terminology Criteria for Adverse events*, CTCAE), mis esinesid $> 5\%$ -l patsientidest, olid transaminaaside aktiivsuse tõus, trombotsütopeenia ja aneemia

Kõrvaltoimete loetelu

Kõrvaltoimete esinemissagedus on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa eelistatud termini tasemel. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Selles osas kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati kliinilistes uuringutes pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajatega (N = 176) patsientidel, sealhulgas 89-l blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsiendil. Nendes uuringutes manustati ELZONRIS't monoterapiiana annustes 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (12/176, 7%), 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (9/176, 5%) ja 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (155/176, 88%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsientidel olid sarnased kogu uuritud populatsiooniga.

Tabel 3. Kõrvaltoimete loetelu tabelina MedDRA organsüsteemi klassi järgi

MedDRA organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE raskusastmete esinemissagedus	CTCAE 3. ja kõrgema raskusastme esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage Tselluliit Aeg-ajalt Pneumoonia Kusetee infektsioon Gingiviit	Puudub
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage Trombotsütopeenia Aneemia Sage Febriilne neutropeenia Neutropeenia Leukopeenia Leukotsütoos Lümfopeenia	Väga sage Trombotsütopeenia Sage Febriilne neutropeenia Aneemia Neutropeenia Leukopeenia Lümfopeenia Aeg-ajalt Leukotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Sage Tsütokiinide vabanemise sündroom	Aeg-ajalt Tsütokiinide vabanemise sündroom
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage Hüpoalbumineemia Sage Vähenenud söögiisu Tuumori lüüsi sündroom Hüperglükeemia Hüperurikeemia Hüpokaltseemia Hüpomagneseemia Hüponatreemia Hüpokaleemia Hüperkaleemia Hüperfosfateemia Aeg-ajalt Hüpofosfateemia Laktatsidoos Atsidoos	Sage Tuumori lüüsi sündroom Hüperglükeemia Hüpoalbumineemia Hüponatreemia Aeg-ajalt Hüperurikeemia Hüpokaltseemia Hüpokaleemia Laktatsidoos Atsidoos
Psühhiaatrilised häired	Sage Segasusseisund Aeg-ajalt Ärevus Depressioon Unetus Vaimse seisundi muutused	Puudub
Närvisüsteemi häired	Sage Sünkoop Peavalu Pearinglus Aeg-ajalt Entsefalopaatia Metaboolne entsefalopaatia Tserebrovaskulaarne episood Näonärvi halvatus Maitsehäire <i>Sclerosis multiplex</i> 'i ägenemine Somnolentsus Paresteesia Parosmia Perifeerne motoorne neuropaatia Perifeerne sensoorne neuropaatia	Sage Sünkoop Aeg-ajalt Tserebrovaskulaarne episood Metaboolne entsefalopaatia

MedDRA organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE raskusastmete esinemissagedus	CTCAE 3. ja kõrgema raskusastme esinemissagedus
Silma kahjustused	Sage Hägune nägemine Aeg-ajalt Konjuktiivi hemorraagia Sima hüperemia Klaaskeha hõljumid	Puudub
Südame häired	Sage Perikardi efusioon Tahhükardia Siinustahhükardia Aeg-ajalt Ventrikulaarne fibrillatsioon Supraventrikulaarsed ekstrasüstolid Kodade fibrillatsioon Bradükardia Müokardi infarkt	Aeg-ajalt Ventrikulaarne fibrillatsioon Perikardi efusioon Siinustahhükardia Müokardi infarkt
Vaskulaarsed häired	Väga sage Kapillaarlekke sündroom Hüpotensioon ^a Sage Punetus Aeg-ajalt Hüpertensioon Verevalum	Sage Kapillaarlekke sündroom Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage Hüpoksia Kopsuturse Düspnoe Ninaverejooks Pleuraefusioon Kõha Aeg-ajalt Hingamispuudulikkus Vilistav hingamine Suuneelu valu Tahhüpnöe	Sage Hüpoksia Kopsuturse Aeg-ajalt Hingamispuudulikkus Düspnoe
Seedetrakti häired	Väga sage Iiveldus Oksendamine Sage Düsfaagia Kõhulahtisus Stomatiit Düspepsia Suukuivus Kõhukinnisus Aeg-ajalt Kõhupuhitus Kõhuvalu Igemete veritsemine Villid keelel Keele hematoom	Aeg-ajalt Iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Sage Hüperbilirubineemia	Puudub
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Sügelus Lööve ^b Liighigistamine Täppverevalumid Aeg-ajalt	Aeg-ajalt Angioödeem Lööve

MedDRA organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE raskusastmete esinemissagedus	CTCAE 3. ja kõrgema raskusastme esinemissagedus
	Angioödeem Näo turse Palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroom Urtikaaria Alopeetsia Naha valulikkus Venoosse staasi dermatiit Kül m higi Kuiv nahk	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage Seljavalu Luuvalu Müalgia Artralgia Valu jäsemetes Lihasnõrkus Aeg-ajalt Lihas-skeletivalu Öndraluu valu Lihasspamid Rabdomüolüüs	Aeg-ajalt Seljavalu Artralgia Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	Sage Äge neerukahjustus Aeg-ajalt Neerupuudulikkus Kusepeetus Kuseteede valu Pollakisuuria Proteinuuria	Aeg-ajalt Äge neerukahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Palaviku Kül maväri nad Väsimus ^c Perifeersed tursed ^d Sage Gripilaadne haigus Valu rindkeres Valu Haiglane olek Aeg-ajalt Ravimi talumatus Hüpotermia Süsteemse põletikulise vastuse sündroom	Sage Väsimus Aeg-ajalt Palavik Kül maväri nad Perifeersed tursed Ravimi talumatus
Uuringud	Väga sage Transaminaaside aktiivsuse tõus ^c Kaalutõus Sage QT-aja pikenemine elektrokardiogrammil Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus Vere kreatiniini aktiivsuse tõus Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus Vere kreatiniini fosfokinaasi aktiivsuse tõus Aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine Rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu suurenemine Aeg-ajalt Vere fibrinogeeni vähenemine	Väga sage Transaminaaside aktiivsuse tõus Aeg-ajalt QT-aja pikenemine elektrokardiogrammil Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus Positiivne bakteriaalne test

MedDRA organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE raskusastmete esinemissagedus	CTCAE 3. ja kõrgema raskusastme esinemissagedus
	Positiivne bakteriaalne test Kaalulangus	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage Infusiooniga seotud reaktsioon Põrutus	Aeg-ajalt Infusiooniga seotud reaktsioon

^a Sisaldab protseduurilist hüpotensiooni, ortostaatilist hüpotensiooni

^b Sisaldab mädavillilist löövet, makulopapulooset löövet, erütematooset löövet, generaliseerunud löövet, makulaarset löövet

^c Sisaldab asteeniat, letargiat

^d Sisaldab generaliseerunud turset, ödeemi, perifeerseid turseid, vedelikupeetust, vedeliku ülekoormust, periorbitaalset turset, hüpervoleemiat

^e Sisaldab ALT/AST aktiivsuse tõusu, maksaensüümi testi tõusu, maksaensüümi aktiivsuse tõusu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kapillaarlekke sündroom

Kapillaarlekke sündroomist teatati 18%-l (32/176) patsientidest, neist 12% (21/176) olid 2. raskusastme, 3% (6/176) 3. raskusastme, 1% (2/176) 4. raskusastmega ja surmaga lõppes 1,7% (3/176). 25 patsiendist, kes jätkasid ravi pärast CLS-i tekkimist, esines ainult 1 patsiendil korduv CLS. Aja mediaan CLS-i tekkeni oli lühike (6 päeva), kõigil peale 2 patsiendi esines esimene CLS 1. tsüklis. Mitte ühelgi patsiendil ei tekkinud esmane CLS pärast 2. tsüklit. CLS-i üldine esinemissagedus oli sarnane blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsientidega (20%, 18/89), neist 12% (11/89) olid 2. raskusastme, 2% 3. raskusastme (2/89), 2% 4. raskusastmega (2/89) ja 3 juhtu lõppesid surmaga (3%). Patsientidel peab südamefunktsioon enne ELZONRIS' e manustamist olema piisav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksatoksilisus

ALAT ja ASAT tõusust teatati kõrvaltoimetena vastavalt 47%-l (83/176) ja 46%-l (81/176) patsientidest, keda raviti ELZONRIS' e monoteeraapiaga. ≥ 3 . raskusastmega ALT ja ASAT tõusust teatati vastavalt 23%-l (40/176) ja 23%-l (40/176). Maksaensüümide aktiivsuse tõus esines enamikul patsientidest 1. tsüklis ja see oli pärast annuse katkestamist pöörduv (vt lõik 4.4). Sarnast algusaega ja esinemissagedust täheldati blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsientidel, kusjuures 51%-l (45/89) patsientidest esines kõrvaltoimena ALAT ja ASAT tõus, ≥ 3 . raskusastmega ALAT ja ASAT tõus 28%-l (25/89) ja 29%-l (26/89). Kaks blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsienti vastasid Hy seaduse laborikriteeriumitele; mõlemal juhul täheldati 1. tsükli ajal laboratoorseid kõrvalekaldeid.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Trombotsütopeeniast teatati 30%-l (53/176) ELZONRIS' e ravi saanud patsientidest ja 35%-l (31/89) blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsientidest. ≥ 3 . raskusastmega trombotsütopeeniast teatati 23%-l (40/176) ELZONRIS' e monoteeraapiat saanud patsientidest ja 26%-l (23/89) blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsientidest. Enamikust trombotsütopeeniastest teatati ravi 1. ja 2. tsüklis. Neutropeeniast teatati 9%-l (15/176) ELZONRIS' e monoteeraapiaga patsientidest ja 11%-l (10/89) blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsientidest, ≥ 3 . raskusastmega juhtudest teatati vastavalt 6%-l (11/176) ja 8%-l (7/89).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkust iseloomustavatest reaktsioonidest teatati 19%-l (33/176) ELZONRIS' e monoteeraapiat saanud patsientidest ja 17%-l (15/89) blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga patsientidest, ≥ 3 . raskusastmega juhtudest teatati vastavalt 3%-l (6/176) ja 4%-l (4/89) (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Immuunvastust hinnati seerumi seondumisreaktiivsuse määramisega tagraxofuspi (ravimivastased antikehad; *anti-drug antibodies*, ADA) ja neutraliseerivate antikehade vastu funktsionaalse aktiivsuse pärssimise kaudu. Immuunvastust hinnati kahe immuunanaluüsi abil. Esimeses analüüsis tuvastati

tagraxofuspi vastu suunatud reaktiivsust (ADA) ja teises analüüsis tuvastati reaktiivsus tagraxofuspi interleukiin-3 (IL3) osa vastu. Neutraliseerivate antikehade olemasolu uurimiseks rakupõhise funktsionaalse aktiivsuse inhibeerimise teel kasutati kahte rakupõhist analüüsi.

190 patsiendil, keda raviti neljas kliinilises uuringus ELZONRIS'ega

- 94% (176/187) patsientidest, kellel enne ravi alustamist oli võimalik määrata varem olemasolevaid ravimiavastaseid antikehi ja need olid positiivsed ning 27% olid neutraliseerivate antikehade suhtes positiivsed. Difteeria immuniseerimise tõttu eeldati algtaseme ADA suurt levimust.
- 100% (N = 170) patsientidest, kellel oli võimalik hinnata raviga tekkivaid ravimiavastaseid antikehi ja need olid positiivsed, enamikul patsientidest oli ADA tiiter tõusnud ELZONRIS'e 2. tsükli lõpuks.
- 92% (155/169) ADA-positiivsetest patsientidest, kellel oli ravi järel võimalik hinnata neutraliseerivate antikehade olemasolu, olid neutraliseerivate antikehade suhtes positiivsed.
- 75% (129/171) patsientidest, kellel oli võimalik hinnata raviga tekkivaid IL-3-vastaseid antikehi ja need olid positiivsed, enamik patsiente olid ELZONRIS'e 3. tsükli ajal positiivsed.
- 74% (93/126) patsientidest, kes olid testiga IL-3-vastaste antikehade suhtes positiivsed ja kelle puhul oli võimalik hinnata neutraliseerivate antikehade olemasolu, olid neutraliseerivate antikehade suhtes positiivsed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

ELZONRIS'e üleannustamise juhtumitest ei ole teatatud. Üleannustamise korral tuleb patsiente jälgida hoolikalt kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada kohe sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained; teised kasvjavastased ained,
ATC-kood: L01XX67

Toimemehhanism

Tagraxofusp on CD123 vastu suunatud tsütotoksiin, mis koosneb inimese rekombinantsest interleukiin-3 (IL 3) ja kärbitud difteeriatoksiini (DT) fusioonvalgust, mis on suunatud CD123 ekspresseerivate rakkude vastu. Tagraxofusp pärsib pöördumatult sihtmärk-rakkude valgusünteesi, inaktiveerides elongatsioonifaktori 2 (EF2), mille tulemuseks on apoptoos (rakusurm).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring STML-401-0114 oli ELZONRIS'e mitmeetapiline (1. faasi ravimiannuse suurendamine, 2. faasi laienemine, 3. faasi kinnitus, 4. faasi jätkuv ligipääs), randomeerimata, avatud, mitmekeskuseline uuring. ELZONRIS't manustati WHO klassifikatsiooni kohaselt 65-le varem ravimata ja 19-le varem

ravitud blastse plasmatsütoide dentriittrakulise kasvajaga (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) täiskasvanud patsiendile, kes said mitme 21-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval annust 12 µg/kg (tabel 4). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli teadaolev aktiivne või kahtlustatud KNS-i leukeemia. Esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse määr (CR (*complete resolution*); haiguse täielik paranemine) / kliiniline täielik ravivastus (CRc (*clinical complete resolution*); CR koos residuaalsete naha kõrvalekalletega, mis ei viita aktiivsele haigusele)). Kõigi 65 varem ravimata patsiendi CR/CRc määr oli ELZONRIS'ega 56,9% (95% CI: 44,0, 69,2), see hõlmas 13 patsienti efektiivsust kinnitavas kohordis, kus CR/CRc määr oli 53,8% (95% CI: 25,1, 80,8). (Tabel 5).

Patsientide lähteandmed on esitatud tabelis 4 ja peamised efektiivsuse näitajad tabelis 5.

Tabel 4. 12 µg/kg ELZONRIS'ega ravitud varem ravi mittesaanud BPDCN-iga patsientide demograafilised algandmed

Parameeter	Varem ravi mittesaanud BPDCN N = 65
Sugu, N (%)	
Mees	52 (80)
Naine	13 (20)
Rass, N(%)	
Valge	57 (88)
Muu	8 (12)
Vanus (aastad)	
Mediaan	68
Minimaalne, maksimaalne	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
Algtaseme BPDCN, N (%)	
Nahk	60 (92)
Luuüdi	32 (49)
Perifeerne veri	17 (26)
Lümfisõlmed	33 (51)
Vistseraalne	10 (15)

Tabel 5. 12 µg/kg ELZONRIS'ega ravitud varem ravi mittesaanud BPDCN-iga patsientide efektiivsuse näitajad

Parameeter	Kinnitav kohort N = 13	Varem ravi mittesaanud BPDCN N = 65
Ravivastuse määr		
CR/CRc* määr, N (%) (95% CI)	7 (54) (25,1; 80,8)	37 (57) (44,0; 62,9)
CR/CRc (kuud) kestus**		
Mediaan	NE***	7,3
Minimaalne, maksimaalne	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Üldine ravivastuse määr, N (%)	10 (77)	49 (75)

Parameeter	Kinnitav kohort N = 13	Varem ravi mittesaanud BPDCN N = 65
(95% CI)	(46,2; 95,0)	(63,1; 85,2)
Sildamine tüvirakkude siirdamiseni		
Määr, N (%)	6 (46)	21 (32)
(95% CI)	(19,2; 74,9)	(21,2; 45,1)
Üldine elulemus		
Mediaan	18,9 (5,2; NE)	12,3 (9,3; 35,9)
Minimaalne, maksimaalne	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12-kuuline elulemus, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18-kuuline elulemus, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24-kuuline elulemus, % (95% CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc on määratud aktiivsele haigusele mitteviitavate residuaalsete naha kõrvalekalletega täieliku ravivastusena.

** CR/CRc kestus hõlmab patsiente üleminekuga tüvirakkude siirdamisele.

*** NE = „not estimated“, pole hinnatud

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ELZONRIS'ega tehtud uuringute tulemusi BPDCN-iga laste kõigi alarühmade kohta (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Sellele ravimile on antud müügiluba erandlikel asjaoludel. See tähendab, et haiguse harulduse tõttu ei ole olnud võimalik selle ravimi kohta täielikku teavet saada. Euroopa Ravimiamet vaatab läbi kogu uue teabe, mida võib igal aastal saada, ja vajadusel uuendab seda ravimi omaduste kokkuvõtet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tagraxofuspi farmakokineetikat on hinnatud 43-l BPDCN-iga patsiendil. Enamikul patsientidest (n = 38) olid varasema vaksineerimise tõttu difteeriatoksiini (DT) komponendi vastu ravimivastased antikehad (ADA). Juba olemasolevad ADA-d põhjustasid suuremat kliirensit ja madalamaid tagraxofuspi kontsentratsioone. Ravi ajal tekkisid kõigil patsientidel kõrged ADA tiitrid ja märgatavalt vähenesid vaba tagraxofuspi tasemed (vt allpool). Kõik allpool viidatud andmed põhinevad BPDCN-i patsientide vabal tagraxofuspi kontsentratsioonil ilma varem olemasolevate ravimivastaste antikehadeta (ADA, n = 5) esimeses ravitsükli. Lisatud on kirjeldav teave varem olemasolevate ADA-dega BPDCN-i patsientide kohta (n = 38).

Jaotumine

Pärast 12 µg/kg ELZONRIS'e manustamist 15-minutise infusioonina BPDCN-iga patsientidele, kellel ei olnud varem olemasolevaid ravimivastaseid antikehi (ADA, N = 5), oli vaba tagraxofuspi keskmine (SD (standardhälve)) seondumata ravimi plasmakontsentratsiooni ajakõvera alune pindala (AUC_{seondumata}) esimese ravitsükli 1. päeval (C1D1 (1. tsükli 1. päev)) 230 (123) h*µg/l ja maksimaalne seondumata plasmakontsentratsioon (C_{max}) 162 (58,1) µg/l.

Vaba tagraxofuspi keskmine (SD) ruumala päeval C1D1 oli 5,1 (1,9) l 4 ilma varem olemasoleva ADA-ta BPDCN-iga patsientidel.

Eritumine

Eeldatakse, et tagraxofusp laguneb proteolüüsi teel peptiidideks ja selle algkomponentideks aminohapeteks, ilma CYP-d või transporterite mõjuta.

Vaba tagraxofuspi keskmine (SD) kliirens päeval C1D1 oli 7,1 (7,2) l/h 4-l BPDCN-iga patsiendil, kellel varem polnud ADA-t ja tagraxofuspi keskmine (SD) terminaalne poolväärtusaeg oli 0,7 (0,3) tundi.

Farmakokineetikat mõjutav ravimivastaste antikehade moodustumine

Varem olemasoleva ADA-ga patsientidel olid päeval C1D1 seondumata tagraxofuspi plasmakontsentratsioonid väiksemad (AUC ja C_{max}) kui ilma varem olemasoleva ADA-ta patsientidel. Kuna bioanalüütiline meetod piirab ADA olemasolu, ei saa nende patsientide kvantitatiivseid farmakokineetilisi parameetreid esitada.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

3. tsükli jooksul kogutud andmed näitasid ADA-de suurenenud tiitreid ja märgatavalt vähenenud vaba tagraxofuspi kontsentratsioone. Siiski on olemas kliiniline efektiivsus pärast 1. tsüklit vähenenud ekspositsioonist hoolimata. Bioanalüütilise meetodi piiratuse tõttu on vaba tagraxofuspi kontsentratsiooni kasulikkus ravivastuse ennustajana piiratud.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Bioanalüütilise meetodi piiratuse tõttu on neeru- või maksakahjustusega patsientide ning kehakaalu, vanuse ja soo mõju tagraxofuspi farmakokineetikale teadmata.

Lapsed

Tagraxofuspi farmakokineetikat ei ole lastel uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kantserogeensuse või genotoksilisuse uuringuid ei ole tagraxofuspiga tehtud. Tagraxofusp on rekombinantne valk ja seetõttu ei eeldata, et see mõjutaks otseselt DNA-d.

Inimeste ekvivalentsete annustega, mis on suuremad või võrdsed keha pindalal põhineva 1,6-kordse soovitatud annusega, täheldati makaakidel rasket neerutuubulite degeneratsiooni/nekroosi. Inimeste ekvivalentsete annustega, mis on võrdsed soovitatava annusega, täheldati makaakidel soonpõimiku degeneratsiooni/nekroosi ajus. Neid leide täheldati tavaliselt pärast 5-päevast annustamist. Selle leiu pöördumust ei hinnatud väiksemate annustega, kuid see leid oli pöördumatu ja muutus järk-järgult raskemaks inimese ekvivalentsete annustega, mis olid 1,6 korda suuremad kui soovitatav annus, 3 nädalat pärast ravimi manustamise lõpetamist. Neid neeru ja soonpõimiku leide peetakse kliinilise seisundi seisukohalt tõenäoliselt asjakohasteks.

Tagraxofuspiga ei ole fertiilsusuuringuid tehtud. Kirjanduspõhine riskianalüüs viitab sellele, et eksogeense IL-3-ga kokkupuutel või IL-3 signaaliülekanne blokeerimisel võib olla embrüotoksiline toime loote vereloomele ja embrüo-loote arengule. Difteeriatoksiiniga kokkupuute mõjud platsenta ja embrüo-loote arengule pole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trometamool
Naatriumkloriid
Sorbitool (E420)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast esmast avamist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe lahjendada ja infundeerida.

Pärast infusioonilahuse valmistamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmas (−20 °C ±5 °C).

Ärge külmutage pärast ülessulamist uuesti.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I pluss tüüpi klaasist viaal, millel on butüülkummist punnkork ja alumiiniumist/plastist kate, see sisaldab 1 ml kontsentrati.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusabinõud

Tuleb järgida vähiravimite nõuetekohase käitlemise protseduure, sealhulgas isikukaitsevahendeid (nt kindad) ja hävitamist.

Infusioonilahuse peab valmistama tervishoiutöötaja, kasutades kogu ravimi käsitlemise ajal õiget aseptilist tehnikat.

Valmistamine ja manustamine

Infusiooni valmistamine

Veenduge, et enne ELZONRIS'e ülessulatamist oleks käepärast annuse valmistamise ja manustamise jaoks vajalikud komponendid:

- üks perfuusor
- üks tühi 10 ml steriilne viaal
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus
- kolm 10 ml steriilset süstalt
- üks 1 ml steriilne süstal
- üks kahelt poolt suletav mini-Y-liitmik
- mikroporne voolik
- üks 0,2 µm valke vähesiduv polüeetersulfoonist süsteemisene filter

Kasutage ravimit ainult siis, kui lahus on selge ja värvitu või selles on vähe valgeid kuni läbipaistvaid osakesi näha.

Laske viaalidel temperatuuril kuni 25 °C välispakendis sulada kuni 1 tund. Pärast sulatamist ei tohi viaali uuesti külmutada.

Annuse koguse määramine

Arvutus manustatava ELZONRIS'e koguannuse (ml) määramiseks (vt lõik 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS'i annus (µg/kg)} \times \text{patsiendi kehakaal (kg)}}{\text{ELZONRIS'i kontsentratsioon (mg/ml)}} = \text{Manustatav koguanus (ml)}$$

ELZONRIS' e lõpliku annuse valmistamiseks on vajalik 2-etapiline protsess.

1. etapp – valmistage 10 ml kontsentratsiooniga 100 µg/ml ELZONRIS

- Viige steriilse 10 ml nõelaga 9 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust tühja steriilsesse 10 ml viaali.
- Sisu segamiseks pöörake ettevaatlikult ELZONRIS' e viaal ümber, eemaldage kate ja tõmmake steriilse 1 ml süstlaga viaalist 1 ml ülessulanud ELZONRIS' t.
- Viige 1 ml ELZONRIS' t 10 ml viaali, mis sisaldab 9 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Sisu segamiseks pöörake viaali ettevaatlikult vähemalt 3 korda ümber. Ärge raputage tugevalt.
- Pärast lahjendamist on ELZONRIS' e lõppkontsentratsioon 100 µg/ml.

2. etapp – valmistage ette ELZONRIS' e infusioonikomplekt.

- Arvutage patsiendi kehakaalu põhjal lahjendatud ELZONRIS' e (100 µg/ml) vajalik maht.
- Tõmmake uude süstlasse vajalik maht. Kui patsiendile arvutatud annuseks on vaja üle 10 ml lahjendatud ELZONRIS' e (100 µg/ml), korrake 1. etappi ELZONRIS' e teise viaaliga. Märgistage ELZONRIS' e süstal.
- Valmistage ette eraldi süstal vähemalt 3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mida kasutatakse manustamiskomplekti loputamiseks pärast ELZONRIS' e annuse manustamist.
- Märgistage 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputussüstal.
- Ühendage 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputussüstal Y-liitmiku ühe haruga ja veenduge, et klemm oleks suletud.
- Ühendage ravimisüstal Y-liitmiku teise haruga ja veenduge, et klemm oleks suletud.
- Ühendage Y-liitmiku ots mikropoorse voolikuga.
- Eemaldage 0,2 µm filtri pealevoolu otsalt kork ja ühendage filter mikropoorse vooliku otsaga.
- Eemaldage klemm Y-liitmiku harult, mis on ühendatud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputussüstlaga. Eeltäitke Y-liitmik kuni ühenduskohani (ärge eeltäitke kogu infusioonikomplekti 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega). Pange klemm tagasi Y-liitmiku 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputusharule.
- Eemaldage 0,2 µm filtri teiselt otsalt kork ja pange see kõrvale. Eemaldage ravimisüstlaga ühendatud Y-liitmiku harult klemm ja eeltäitke kogu infusioonikomplekt, sealhulgas filter. Pange kork filtrile tagasi ja sulgege klemmiga Y-liitmiku ravimiharu. Infusioonikomplekt on nüüd annuse manustamiseks valmis.

Lahjendatud lahus tuleb pärast valmistamist kohe kasutada.

Manustamine

1. Looge veenitee ja hoidke see steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega avatuna.
2. Manustage valmistatud ELZONRIS' e annus infusioonina perfuusoriga 15 minuti jooksul. Infusiooni kogukestus reguleeritakse perfuusoriga nii, et kogu annuse ja 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputuse manustamine toimub 15 minuti jooksul.
3. Asetage ELZONRIS' e süstal perfuusoris, avage Y-liitmiku ELZONRIS' e haru klemm ja manustage valmistatud ELZONRIS' e annus.
4. Kui ELZONRIS' e süstal on tühjaks saanud, eemaldage see perfuusorist ja pange perfuusoris 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputussüstal.
5. Avage Y-liitmiku 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputusharu klemm ja jätkake infusiooni perfuusoriga eelmääratud voolukiirusel, et manustamise lõpetamiseks viia kogu ülejäänud ELZONRIS' e annus infusioonisüsteemist välja.

Hävitamine

ELZONRIS on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1504/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. jaanuar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.>

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja lepib enne ELZONRIS' e liikmesriigis turule toomist pädeva riigiasutusega kokku teabematerjali sisu ja vormi, sealhulgas meediakanalid, levitamise viisid ja programmi teised aspektid.

Teabematerjalid on mõeldud tervishoiutöötajatele, et tõsta nende teadlikkust kapillaarlekke sündroomiga (CLS) seotud spetsiifiliste kõrvaltoimete varajastest nähtudest ja sümptomitest.

Müügiloa hoidja tagab, et igas riigis, kus ELZONRIS't turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavasti ELZONRI't kasutavad, järgmise teabematerjali paketi:

- juhend tervishoiutöötajatele
- patsiendi hoiatuskaart
- **Juhend tervishoiutöötajatele**
 - ELZONRIS'ega esineda võiva CLS-i kirjeldus
 - Enne ravi alustamist ELZONRIS'ega kontrollige südame funktsiooni ja seerumi albumiini
 - Jälgige ravi ajal seerumi albumiini, kaalutõusu, tekkinud või süvenenud turset, sealhulgas kopsuturset ja hüpotensiooni, sealhulgas hemodünaamilist ebastabiilsust
 - Teavitage patsienti CLS-i riskist ja kuidas CLS-i sümptomeid ära tunda
 - Andke patsientidele patsiendi hoiatuskaart
- **Patsiendi hoiatuskaart**
 - Ravi ELZONRIS'ega võib suurendada CLS-i võimalikku riski
 - CLS-i nähud ja sümptomid
 - Patsiendid, kellel esineb või kellel on CLS-i kahtlus, peavad ravimi määranud isikuga kohe ühendust võtma
 - ELZONRIS'e määranud isiku kontaktandmed

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
ELZONRIS'e täiendavate ohutuse ja efektiivsuse andmete kogumiseks peab müügiloa hoidja blastse plasmatsütoitse dendriittrakulise kasvajaga (BPDCN) patsientide registril põhineva uuringu tulemused esitama vastavalt kokkulepitud protokollile.	Aruanded tuleb esitada iga-aastase ümberhindamise osana

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ELZONRIS, 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
tagraksofusp

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1 mg tagraksofuspi 1 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Trometamool, naatriumkloriid, sorbitool (E420), süstevesi. Lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 mg/ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahjendamist intravenoosne.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmutatult.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1504/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESED VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ELZONRIS, 1 mg/ml steriilne kontsentraat
tagraksofusp
Pärast lahjendamist IV

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii number:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 mg/ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ELZONRIS, 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat tagraksofusp

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ELZONRIS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile ELZONRIS't manustatakse
3. Kuidas ELZONRIS't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ELZONRIS't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ELZONRIS ja milleks seda kasutatakse

ELZONRIS sisaldab toimeainena tagraksofuspi. Vähivastane ravim tagraksofusp on valmistatud kahest erineva päritoluga valgust. Üks valk võib hävitada vähirakud. See valk toimetatakse vähirakku teise valgu poolt.

ELZONRIS't kasutatakse blastse plasmatsütoidse dendriittrakulise kasvajaga täiskasvanud patsientide raviks.

Plasmatsütoidne dendriittrakuline kasvaja on haruldane luuüdi ebaküpsete immuunrakkude, mida nimetatakse plasmatsütoidseteks dendriittrakudeks, vähk, mis võib mõjutada paljusid organeid, sealhulgas nahka, luuüdi ja lümfisõlmi.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile ELZONRIS't manustatakse

ELZONRIS't ei tohi kasutada

- kui olete tagraksofuspi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ELZONRIS'e kasutamist ja ravi ajal pidage nõu oma arstiga, kui:

- pärast ravi alustamist tõuseb äkki kehakaal, tekib või süveneb näo-, jäsemete või liigeste turse (ödeem) või pearinglus (madala vererõhu sümptom). Need võivad olla märgid potentsiaalselt eluohtlikust seisundist, mida nimetatakse kapillaarlekke sündroomiks. Üksikasjalikum teavet leiate lõigust 4 „Kapillaarlekke sündroom“;
- teil tekib hingamise ajal vilistav hingamine või esinevad hingamisraskused, nõgestõbi/lööve, sügelus või turse (allergilise reaktsiooni tunnused);
- kui teile on öeldud, et teie vereliistakute tase on madal (trombotsütopeenia);

- kui teile on öeldud, et teie valgete vereliblede tüübi, mida nimetatakse neutrofiilideks, tase on madal (neutropeenia);
- kui teil on pearinglus, vähenenud urineerimine, segasus, oksendamine, iiveldus, turse, õhupuudus või südamerütmi muutused (tuumori lüüsi sündroomi nähud);
- teil on normist erinevad maksaanalüüsi tulemused (võimalik raske maksakahjustuse näht);
- teil on pärilik fruktoositalumatus, haruldane geneetiline häire, mis tähendab, et te ei saa toitudes ja jookides sisalduvat suhkrut lagundada;
- kui teil on neeru- või maksaprobleemid;
- kui teil hakkavad tekkima peavalud, segaduse või uimasuse tunne või kõne-, nägemis- või mäluhäired;
- kui teile on öeldud, et teil on kesknärvisüsteemis (KNS) vähk. Selle raviks võidakse teile anda teist ravimit.

Teie arst jälgib teid ja teeb regulaarselt vereanalüüse, veendumaks, et teile on selle ravimi kasutamine ohutu. Kui teil on probleeme, võidakse teie ravi ajutiselt peatada ja alustada uuesti, kui tunnete ennast paremini.

Lapsed ja noorukid

ELZONRIS't ei soovitata alla 18-aastastele, kuna selles vanuserühmas on toime kohta vähe teavet.

Muud ravimid ja ELZONRIS

Teatage oma arstile, kui te võtate või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui teie ja teie arst otsustate, et kasu teile kaalub üles võimaliku riski sündimata lapsele.

ELZONRIS'e ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Ei ole teada, kas ELZONRIS eritub rinnapiima.

Kui olete viljastumisvõimeline naine, tehakse teile umbes nädal enne ELZONRIS'e ravi alustamist rasedusproov.

Pärast viimast ELZONRIS'e annust peate jätkama rasestumisvastaste vahendite kasutamist vähemalt 1 nädala jooksul. Pidage nõu oma arstiga, milline on teie jaoks parim rasestumisvastane vahend ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta tagraxofusp teie võimet juhtida autot ega töötada masinatega.

ELZONRIS sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumit

Sorbitool on fruktoosiallikas. Kui teil on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi te seda ravimit saada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsisid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil esineb pärilik fruktoositalumatus või teie ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid ega jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas ELZONRIS't manustatakse

ELZONRIS't manustatakse teile haiglas või kliinikus arsti järelevalve all.

Umbes tund enne ravi algust antakse teile allergilisi reaktsioone ennetavaid ravimeid, sealhulgas antihistamiinid, kortikosteroidid ja paratsetamool.

Teile manustatav ELZONRIS'e kogus põhineb teie kehakaalul ja selle arvutab teie arst. Päevane soovitatav annus on 12 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta. Seda manustatakse 15 minuti jooksul tilguti kaudu veeni (intravenoosne infusioon) üks kord päevas 21-päevase tsükli esimese 5 päeva jooksul.

Esimene tsükkel manustatakse teile haiglas. Teid jälgitakse kõrvaltoimete suhtes ravi ajal ja vähemalt 24 tundi pärast viimast annust.

Tavaliselt on teil rohkem kui üks ravitsükkel. Teie arst otsustab, mitu raviprotseduuri teile tehakse.

Kui esimene tsükkel ei põhjusta raskeid kõrvaltoimeid, võidakse teie järgmine ravitsükkel teha päevaravi osakonnas. Ravi ajal jälgitakse teid.

Kui te unustate ELZONRIS't kasutada

Teile on ELZONRIS'e saamiseks väga tähtis käia kõikidel oma visiitidel. Kui jätate visiidi vahele, küsige oma arstilt, millal peaksite järgmise annuse saama.

Kui te lõpetate ELZONRIS'e kasutamise

Ärge lõpetage ravi ELZONRIS'ega enne oma arstiga nõu pidamata. Ravi lõpetamine võib teie seisundit halvendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasked kõrvaltoimed

Teatage **viivitamatult** oma arstile, kui teil esinevad järgmised kõrvaltoimed, kuna teil võib olla vaja kiiret arstiabi:

- kui teil on üks järgmistest või kombinatsioon järgmistest kõrvaltoimetest: kehakaalu tõus, turse või tursed, mis võivad olla seotud harvema vee väljutamisega, hingamisraskused, kõhupiirkonna turse ja täiskõhutunne ning üldine väsimustunne. Need sümptomid arenevad tavaliselt kiiresti. Need võivad olla seisundi, mida nimetatakse kapillaarlekke sündroomiks, sümptomid, mis põhjustavad vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse, ja see nõuab kiiret arstiabi.

Teised kõrvaltoimed

Rääkige oma arstile, kui märkate mõnda järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1-l patsiendil 10-st)

- Normist erinevad vereanalüüsid (vähenenud vereliistakute arv [trombotsütopeenia]; punaliblede arv [aneemia]; albumiini sisalduse vähenemine veres [hüpoalbumineemia])
- Madal vererõhk (hüpotensioon)
- Halb enesetunne (iiveldus; oksendamine)
- Palavik (püreksia)
- Külma värinad
- Väsimus
- Jäsemete ja/või liigeste turse (perifeerne turse)

- Normist erinevad maksafunktsiooni analüüsid (aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus;alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus)
- Kehakaalu tõus

Sage (võib esineda kuni 1-1 patsiendil 10-st)

- Nahainfektsioon (tselluliit)
- Vähenenud valgeliblede arv koos palavikuga / ilma palavikuta (neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia; febrilne neutropeenia)
- Lagunenud vähirakkudest põhjustatud tüsistused (tuumori lüüsi sündroom)
- Reaktsioon ravile [sealhulgas palavik, halb enesetunne, peavalu, lööve, kiire südamelöögi sagedus] (tsütokiinide vabanemise sündroom)
- Normist erinevad vereanalüüsid [suurenenud valgevereliblede arv (leukotsütoos), kusihappe sisalduse suurenemine veres (hüperurikeemia); kaltsiumi sisalduse vähenemine veres (hüpokaltseemia); magneesiumi sisalduse vähenemine veres (hüpomagneseemia); naatriumi sisalduse vähenemine veres (hüponatreemia); kaaliumi sisalduse vähenemine veres (hüpokaleemia), kaaliumi sisalduse suurenemine veres (hüperkaleemia), fosfaadi sisalduse suurenemine veres (hüperfosfateemia), sapipigmenti sisalduse suurenemine veres (hüperbilirubineemia), veresuhkru sisalduse suurenemine (hüperglükeemia), vere hüübimiseks kuluva aja pikenemine (aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu suurenemine)]
- Vähenenud söögiisu
- Segadustunne
- Minestamine (sünkoop)
- Peavalu
- Pearinglus
- Hägune nägemine
- Vedeliku kogunemine ümber südame (perikardi efusioon)
- Ebanormaalne või kiire südamelöögi sagedus (tahhükardia, siinustahhükardia)
- Punetus (õhetus)
- Hapniku taseme langus kehas (hüpoksia)
- Vedeliku kogunemine kopsudesse (kopsuturse)
- Vedeliku kogunemine kopsude ümber, mis võib põhjustada hingeldust (pleuraefusioon)
- Hingamisraskus (düspnoe)
- Ninaverejooks (epistaksis)
- Köha
- Neelamisraskus (düsfaagia)
- Kõhulahtisus
- Kõhukinnisus
- Suukuivus või turse ja valulik suu (stomatiit)
- Seedehäired (düspepsia)
- Naha sügelus (sügelus)
- Nahalööve
- Liigne higistamine (hüperhidroos)
- Väga väikesed lillad, punased või pruunid laigud nahal (petehhiad)
- Valu õlgades, kaelas, randmetes, jalgades ja/või kätes (valu jäsemetes), rindkeres, seljas, liigestes (artralgia), lihastes (müalgia) või luudes
- Lihasnõrkus
- Neerud lakkavad äkki töötamast (äge neerukahjustus) ja/või normist erinevad neerufunktsiooni analüüsid (kreatiniini sisalduse suurenemine veres)
- Gripilaadsed sümptomid, nagu valulikkus ja valu, palavik ja värinad
- Valu rinnus
- Üldine halb enesetunne (haiglane olek)
- Ebanormaalne südamerütm (QT-aja pikenemine elektrokardiogrammil)
- Ensüümide aktiivsuse suurenemine veres, mida näitavad vereanalüüsid (laktaatdehüdrogenaas, aluseline fosfataas ja kreatiniini fosfokinaas)

- Õhetus, külmavärinad, krambid, palavik, hingamisraskus, madal vererõhk, kiire südamelöögi sagedus, näo, keele äkki tekkinud turse või neelamisraskus infusiooni ajal või pärast infusiooni esimesel ravipäeval (infusiooniga seotud reaktsioon)
- Verevalumid (muljumised)

Aeg-ajalt: (võib esineda kuni 1-l patsiendil 100-st)

- Kopsupõletik (pneumoonia)
- Kuseteede infektsioon
- Igemete haigus (gingiviit), sealhulgas igemete veritsus
- Kõrvalekalded vereanalüüsides [fosfaadi sisalduse vähenemine veres (hüpfosfateemia), piimhappe sisalduse suurenemine vereringes (laktatsidoos/atsidoos), vere hüübimisvalgu taseme langus (fibrinogeeni sisalduse vähenemine veres)]
- Ebatavalised meeleolu muutused, sealhulgas depressioon ja ärevus
- Unehäired (insomnia)
- Ajufunktsiooni häired (entsefalopaatia / metaboolne entsefalopaatia)
- Insult
- Näo liikumise kadumine (näonärvi halvatus)
- Püsiv halb maitse suus (düsgeusia)
- *Sclerosis multiplex*'i ägenemine (relaps)
- Unisus (somnia)
- Surisemine või tuimus (paresteesia, perifeerne sensoorne neutropaatia)
- Lihasnõrkus (perifeerne motoorne neuropaatia)
- veritsus silmavalgus (konjuktiivi hemorraagia)
- Silmade punetus (silma hüperemia)
- Silma hõljumid (klaaskeha hõljumid)
- Ebaregulaarne südamerütm, mis võib põhjustada südame seiskumist (supraventrikulaarsed ekstrasüstolid, ventrikulaarne fibrillatsioon, kodade fibrillatsioon)
- Aeglane südame löögisagedus (bradükardia)
- Südameinfarkt (müokardi infarkt)
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Kopsud ei tööta, nagu peaksid, põhjustades hingeldust (hingamispuudulikkus)
- Vali hingamine (vilisev)
- Suu- ja/või kurguvalu (suuneelu valu)
- Kiirenenud hingamine (tahhüpnöe)
- Kõhupuhitus ja -valu
- Villid keelel
- Verivillid keelel (keele hematoom)
- Näo, keele, jäsemete või liigete turse (angioödeem)
- Peopesade ja/või jalataldade punetus, turse ja valu (palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom)
- Nõgestõbi (urtikaaria)
- Juuste väljalangemine (alopeetsia)
- Naha valulikkus
- Kuiv, punetav, sügelev nahk ja/või haavandid jalgade alumises osas (venoosse staasi dermatiit)
- Külma higi
- Kuiv nahk
- Liigete, lihaste ja/või luude valu, sealhulgas sabaluu (lihase-skeletivalu, õndraluu valu)
- Lihasspamid
- Lihavalu, nõrkus, tume või pruun uriin (rabdomüolüüs)
- Neerupuudulikkus
- Urineerimisraskus
- Valu alaseljas/kõhus ja/või valulik urineerimine (valu kuseteedes)
- Sage päevane urineerimine (pollakisuuria)
- Uriinianalüüsi kõrvalekalded [suurenenud valgusisaldus (proteinuuria)]
- Ravimi kõrvaltoimete talumatus (ravimi talumatus)

- Madal kehatemperatuur (hüpotermia)
- Palavik või madal kehatemperatuur, suurenenud südame löögisagedus, kiirenenud hingamine (süsteemse põletikulise vastuse sündroom)
- Vere hüübimiseks kuluva ja pikenemine (näitab vereanalüüs)
- Positiivne bakteriaalne test
- Vähenenud kehakaal

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ELZONRIS't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast kõlblikkusaega. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal: hoida ja transportida sügavkülmutatult ($-20\text{ °C}\pm 5\text{ °C}$)

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahus: kasutada kohe või säilitada temperatuuril kuni 25 °C ja kasutada 4 tunni jooksul. Pärast ülessulamist mitte uuesti külmutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ELZONRIS sisaldab

- Toimeaine on tagraksofusp. Üks viaal sisaldab 1 mg tagraksofuspi 1 ml kontsentratis.
- Teised koostisosad on trometamool, naatriumkloriid, sorbitool (E420) ja süstevesi (vt lõik 2 „ELZONRIS sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumi“).

Kuidas ELZONRIS välja näeb ja pakendi sisu

ELZONRIS'e infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on selge värvitu vedelik. Näha võivad olla mõned valged või läbipaistvad osakesed.

Karbis on 1 klaasviaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

España
Laboratorios Menarini, S.A.
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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Üldised ettevaatusabinõud

Tuleb järgida vähiravimite nõuetekohase käitlemise protseduure, sealhulgas isikukaitsevahendeid (nt kindad) ja hävitamist.

Infusioonilahuse peab valmistama tervishoiutöötaja, kasutades kogu ravimi käsitlemise ajal õiget aseptilist tehnikat.

Valmistamine ja manustamine

Infusiooni valmistamine

Veenduge, et enne ELZONRIS' e ülessulatamist oleks käepärast annuse valmistamise ja manustamise jaoks vajalikud komponendid:

- üks perfuusor
- üks tühi 10 ml steriilne viaal
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus
- kolm 10 ml steriilset süstalt
- üks 1 ml steriilne süstal
- üks kahelt poolt suletav mini-Y-liitmik
- mikropoorne voolik
- üks 0,2 µm valke vähesiduv polüetersulfoonist süsteemisene filter

Kasutage ravimit ainult siis, kui lahus on selge ja värvitu või selles on vähe valgeid kuni läbipaistvaid osakesi näha.

Laske viaalidel temperatuuril kuni 25 °C välispakendis sulada kuni 1 tund. Pärast sulatamist ei tohi viaali uuesti külmutada.

Annuse koguse määramine

Arvutus manustatava ELZONRIS' e koguanuse (ml) määramiseks (vt lõik 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS' e annus (µg/kg)} \times \text{patsiendi kehakaal (kg)}}{100} = \text{Manustatav koguanus (ml)}$$

ELZONRIS' e lõpliku annuse valmistamiseks on vajalik 2-etapiline protsess.

1. etapp – valmistage 10 ml kontsentratsiooniga 100 µg/ml ELZONRIS

- Viige steriilse 10 ml nõelaga 9 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust tühja steriilsesse 10 ml viaali.
- Sisu segamiseks pöörake ettevaatlikult ELZONRIS' e viaal ümber, eemaldage kate ja tõmmake steriilse 1 ml süstlaga viaalist 1 ml ülessulanud ELZONRIS' t.
- Viige 1 ml ELZONRIS' t 10 ml viaali, mis sisaldab 9 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Sisu segamiseks pöörake viaali ettevaatlikult vähemalt 3 korda ümber. Ärge raputage tugevalt.
- Pärast lahjendamist on ELZONRIS' e lõppkontsentratsioon 100 µg/ml.

2. etapp – valmistage ette ELZONRIS' e infusioonikomplekt.

- Arvutage patsiendi kehakaalu põhjal lahjendatud ELZONRIS' e (100 µg/ml) vajalik maht.
- Tõmmake uude süstlasse vajalik maht. Kui patsiendile arvutatud annuseks on vaja üle 10 ml lahjendatud ELZONRIS' e (100 µg/ml), korrake 1. etappi ELZONRIS' e teise viaaliga. Märgistage ELZONRIS' e süstal.
- Valmistage ette eraldi süstal vähemalt 3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mida kasutatakse manustamiskomplekti loputamiseks pärast ELZONRIS' e annuse manustamist.
- Märgistage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse loputussüstal.
- Ühendage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse loputussüstal Y-liitmiku ühe haruga ja veenduge, et klemm oleks suletud.
- Ühendage ravimisüstal Y-liitmiku teise haruga ja veenduge, et klemm oleks suletud.
- Ühendage Y-liitmiku ots mikropoorse voolikuga.
- Eemaldage 0,2 µm filtri pealevoolu otsalt kork ja ühendage filter mikropoorse vooliku otsaga.
- Eemaldage klemm Y-liitmiku harult, mis on ühendatud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputussüstlaga. Eeltäitke Y-liitmik kuni ühenduskohani (ärge eeltäitke kogu infusioonikomplekti 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega). Pange klemm tagasi Y-liitmiku 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputusharule.
- Eemaldage 0,2 µm filtri teiselt otsalt kork ja pange see kõrvale. Eemaldage ravimisüstlaga ühendatud Y-liitmiku harult klemm ja eeltäitke kogu infusioonikomplekt, sealhulgas filter. Pange kork filtrile tagasi ja sulgege klemmiga Y-liitmiku ravimiharu. Infusioonikomplekt on nüüd annuse manustamiseks valmis.

Lahjendatud lahus tuleb pärast valmistamist kohe ära kasutada.

Manustamine

1. Looge veenitee ja hoidke see steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega avatuna.
2. Manustage valmistatud ELZONRIS'e annus infusioonina perfuusoriga 15 minuti jooksul. Infusiooni kogukestus reguleeritakse perfuusoriga nii, et kogu annuse ja 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse loputuse manustamine toimub 15 minuti jooksul.
3. Asetage ELZONRIS'e süstal perfuusorisse, avage Y-liitmiku ELZONRIS'e haru klemm ja manustage valmistatud ELZONRIS'e annus.
4. Kui ELZONRIS'e süstal on tühjaks saanud, eemaldage see perfuusorist ja pange perfuusorisse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse loputussüstal.
5. Avage Y-liitmiku 9 mg/ml (0,9%)naatriumkloriidi süstelahuse loputusharu klemm ja jätkake infusiooni perfuusoriga eelmääratud voolukiirusel, et manustamise lõpetamiseks viia kogu ülejäänud ELZONRIS'e annus infusioonisüsteemist välja.