

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ELZONRIS 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 1 mg tagraksofuspia. Jokainen injektiopullo sisältää 1 mg tagraksofuspia.

Tagraksofuspia on difteriatoksiini-interleukiini-3 (IL-3) -fuusioproteiini, joka on tuotettu rekombinantilla DNA-tekniikalla *Escherichia colissa*.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen injektiopullo sisältää 50 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön liuos. Liuoksessa voi olla muutama valkoinen tai läpikuultava hiukkanen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

“ELZONRIS monoterapiana on tarkoitettu ensilinjan hoitoon sellaisille aikuispotilaille, joilla on blastinen plasmasytoidinen dendriittisolukasvain (BPDCN) (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

ELZONRIS pitää antaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä. Asianmukaisten elvytysvälineiden pitää olla käytettävissä.

Annostus

Suosittelun tagraksofuspian annos on 12 mikrogrammaa/kg, joka annetaan laskimoinfuusiona 15 minuutin kuluessa kerran vuorokaudessa 21 päivän hoitajakson päivinä 1–5. Annostusjakso voidaan pidentää annosten viivästymisen vuoksi enintään hoitajakson päivään 10 saakka. Hoitoa pitää jatkaa, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu ei hyväksyttävissä olevaa toksisuutta (ks. kohta 4.4).

Ensimmäinen hoitajakso

Ensimmäinen ELZONRIS-hoitajakso pitää antaa sairaalaolosuhteissa. Potilaita pitää tarkkailla yliherkkyyden tai hiusuonivuoto-oireyhtymän varalta (ks. kohta 4.4), kunnes viimeisestä infuusiosta on vähintään 24 tuntia.

Myöhemmät hoitajaksot

ELZONRIS voidaan antaa sairaalaolosuhteissa tai sopivassa polikliinisessä hoitopaikassa, joka on varustettu tehoseurantavälineillä, joilla potilaita, joilla on hematopoeettisia kasvaimia, voidaan seurata hoidon aikana.

Esilääkitys

Potilaille pitää antaa esilääkityksenä H1-histamiiniantagonistia (esimerkiksi difenhydramiinihydrokloridia), H2-histamiiniantagonistia, kortikosteroidia (esimerkiksi 50 mg laskimoon annettavaa metyyliprednisolonia tai vastaavaa) ja parasetamolia noin 60 minuuttia ennen infuusion aloittamista (ks. kohta 4.4).

Annostuksen muuttaminen

Elintoimintoja on tarkkailtava ja albumiini, transaminaasit ja kreatiniini on tarkistettava ennen kunkin ELZONRIS-annoksen valmistelua. Katso taulukosta 1 suositellut annosten muokkaukset ja taulukosta 2 hiussuonivuoto-oireyhtymän hoito-ohjeet.

Elintoimintoja on tarkkailtava usein annostelun aikana.

Taulukko 1: Suositellut ELZONRIS-annostusohjelman muutokset

Parametri	Vakavuuskriteerit	Annoksen muutos
Seerumin albumiini	Seerumin albumiini < 3,5 g/dl tai alentunut $\geq 0,5$ g/dl ennen nykyisen hoitojakson alkua mitatusta arvosta	Ks. hiussuonivuoto-oireyhtymän hoito-ohjeet (taulukko 2)
Paino	Kehonpaino noussut $\geq 1,5$ kg edellisen hoitopäivän hoitoa edeltävää painoa suuremmaksi	Ks. hiussuonivuoto-oireyhtymän hoito-ohjeet (taulukko 2)
Aspartaattiaminotransferaasi (AST) tai alaniiniaminotransferaasi (ALT)	ALT tai AST noussut > 5 kertaa normaalin ylärajan suuruiseksi	Keskeytä hoito, kunnes transaminaasipitoisuuden nousu on $\leq 2,5$ kertaa normaalin yläraja.
Seerumin kreatiniini	Seerumin kreatiniini > 1,8 mg/dl (159 mikromoolia/l) tai kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/minuutti	Keskeytä hoito, kunnes seerumin kreatiniini on $\leq 1,8$ mg/dl (159 mikromoolia/l) tai kreatiniinipuhdistuma on ≥ 60 ml/minuutti.
Systolinen verenpaine	Systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai ≤ 80 mmHg	Keskeytä hoito, kunnes systolinen verenpaine < 160 mmHg tai > 80 mmHg.
Syketiheys	Syketiheys ≥ 130 lyöntiä minuutissa tai ≤ 40 lyöntiä minuutissa	Keskeytä hoito, kunnes syketiheys on < 130 lyöntiä minuutissa tai > 40 lyöntiä minuutissa.
Kehonlämpö	Kehonlämpö ≥ 38 °C	Keskeytä hoito, kunnes kehonlämpö on < 38 °C.
Yliherkkyysoireyhtymät	Lievä tai keskivaikea	Keskeytä hoito, kunnes lievä tai keskivaikea yliherkkyysoireyhtymä on hävinnyt. Jatka ELZONRIS-hoitoa samalla infuusionopeudella.

Taulukko 2: Hiussuonivuoto-oireyhtymän hoito-ohjeet

Ilmenemisaika	Hiussuonivuoto-oireyhtymän merkki/oire	Suosittelun toimenpide	ELZONRIS-annoksen hallinta
Ennen ensimmäistä ELZONRIS-annosta 1. hoitojaksolla	Seerumin albumiini < 3,2 g/dl	Anna ELZONRIS-valmistetta, kun seerumin albumiinin pitoisuus on $\geq 3,2$ g/dl	

Ilmenemisaika	Hiussuonivuoto-oireyhtymän merkki/oire	Suosittelu toimenpide	ELZONRIS-annoksen hallinta
ELZONRIS-valmiste antamisen aikana	Seerumin albumiini < 3,5 g/dl	Anna 25 g albumiinia laskimoon 12 tunnin välein (tai useammin, jos se on tarpeen), kunnes seerumin albumiinin pitoisuus on $\geq 3,5$ g/dl EIKÄ se ole alentunut $\geq 0,5$ g/dl ennen nykyisen hoitojakson alkua mitatusta albumiiniarvosta.	Keskeytä annostelu, kunnes olennainen hiussuonivuoto-oireyhtymän oire tai merkki on hävinnyt ¹
	Seerumin albumiini laskenut $\geq 0,5$ g/dl ennen nykyisen hoitojakson ELZONRIS-annostelun alkua mitatusta albumiiniarvosta		
	Annosta edeltävä kehonpaino, joka on noussut $\geq 1,5$ kg edellisen päivän annostelua edeltävästä painosta	Anna 25 g albumiinia laskimoon 12 tunnin välein (tai useammin, jos se on tarpeen) ja hallitse nesteystilaa kliinisten tarpeiden mukaan (esimerkiksi yleensä suonensisäisillä nesteillä ja vasopressoreilla, jos potilaalla on hypotensiota, ja diureeteilla, jos potilaan verenpaine on normaali tai potilaalla on hypertensiota), kunnes kehonpainon nousu on hävinnyt (eli nousu ei ole enää $\geq 1,5$ kg suurempi kuin edellisen päivän annostusta edeltävä paino).	
	Ödeema, nesteylikuormitus ja/tai hypotensio	Anna 25 g albumiinia laskimoon (12 tunnin välein tai useammin, jos se on tarpeen), kunnes seerumin albumiini $\geq 3,5$ g/dl. Anna 1 mg/kg metyyliiprednisolonia (tai vastaava annos) vuorokaudessa, kunnes hiussuonivuoto-oireyhtymän merkki tai oire on hävinnyt tai siten kuin on kliinisesti tarpeen. Hoida erittäin tehokkaasti nesteystilaa ja hypotensiota, jos sitä esiintyy (tämä voi käsittää suonensisäisiä nesteitä ja/tai diureetteja tai muuta verenpaineen hallintaan käytettyä hoitoa), kunnes hiussuonivuoto-oireyhtymän merkki tai oire on hävinnyt tai siten kuin on kliinisesti tarpeen.	

¹ Jos ELZONRIS-annos jätetään antamatta:

- ELZONRIS-valmiste annostelua voidaan jatkaa samassa hoitojaksossa, jos kaikki hiussuonivuoto-oireyhtymän merkit tai oireet ovat hävinneet ja jos potilas ei tarvinnut hemodynaamisen epästabiiliuden hoitoa.
- Annostus pitää keskeyttää hoitojakson loppuajaksi, jos hiussuonivuoto-oireyhtymän merkit tai oireet eivät ole hävinneet tai jos potilas on tarvinnut hoitoa hemodynaamisen epästabiiliuden vuoksi (potilaalla on esimerkiksi pitänyt antaa suonensisäisiä nesteitä ja/tai vasopressoreita hypotension hoitamiseksi) (vaikka ongelma olisi hävinnyt).
- Annostelua voidaan jatkaa seuraavassa hoitojaksossa vain, jos kaikki hiussuonivuoto-oireyhtymän merkit tai oireet ovat hävinneet ja potilas on hemodynaamisesti vakaassa tilassa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta ei ole saatavissa tietoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta ei ole saatavissa tietoja (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosmuutoksia ei tarvita yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2). Turvallisuus oli yleisesti samankaltainen ELZONRIS-hoitoa saaneilla iäkkäillä potilailla (≥ 65 -vuotiailla) ja alle 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

ELZONRIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla (ks. kohta 5.1).

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

ELZONRIS annetaan laskimonsisäisesti.

Laimennetun ELZONRIS-valmisteen valmisteltu annos on annettava infuusioruiskupumpulla 15 minuutin aikana. Infuusion kokonaiskestoa on hallittava infuusioruiskupumpulla, jotta koko annoksen antaminen ja huuhtelu injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta voidaan tehdä 15 minuutin kuluessa.

ELZONRIS-valmistetta ei saa antaa nopeana laskimoinjektiona tai bolusinjektiona. Se pitää antaa sille tarkoitettun laskimoletkun kautta, eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 6.2).

Ennen infuusion antamista pitää muodostaa laskimoyhteys, ja sitä on injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta.

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ja antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Hiussuonivuoto-oireyhtymä

Hiussuonivuoto-oireyhtymää, mukaan lukien hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu, ja suurin osa tapauksista on ilmennyt ensimmäisen hoitajakson viiden ensimmäisen päivän aikana. Yleisimmät hiussuonivuoto-oireyhtymän merkit ja oireet olivat painonnousu, hypoalbuminemia ja hypotensio. Sekä painonnousun, hypoalbuminemian, hypotension että veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousun esiintyvyys on suurempi potilailla, joilla ilmeni hiussuonivuoto-oireyhtymä, kuin potilailla, joilla sitä ei ilmennyt. Munuaisten vajaatoiminta ja akuutti munuaisvaurio on raportoitu kahdella BPDCN-potilaalla ja yhdellä potilaalla, jolla oli akuutti myeloinen leukemia (AML) hiussuonivuoto-oireyhtymän seurauksena (ks. kohta 4.8).

Ennen hoidon aloittamista on varmistettava, että potilaan sydämen toiminta on riittävä ja että hänen seerumin albumiinsa on $\geq 3,2$ g/dl. Hoidon aikana seerumin albumiinin tasoja pitää tarkkailla säännöllisesti ennen kunkin annoksen aloittamista tai useammin, jos se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi. Lisäksi potilailta pitää tarkkailla muita hiussuonivuoto-oireyhtymän oireita ja merkkejä, mukaan lukien painonnousu, uutena oireena ilmenevä tai paheneva ödeema, mukaan lukien keuhkoödeema, ja hypotensio, mukaan lukien hemodynaaminen epästabilius (ks. taulukko 2).

Potilaille pitää opettaa, miten hiussuonivuoto-oireyhtymän oireet voi tunnistaa ja milloin pitää hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Albumiinilisän antaminen suonensisäisesti ja annostuksen keskeyttäminen voivat olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyysoireyhtymät

ELZONRIS-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu vakavia yliherkkyysoireyhtymiä. Yleisesti raportoituja reaktioita ovat ihottuma (yleistynyt tai makulopapulaarinen); hengityksen vinkuminen; kutina; angioödeema; kasvojen turvotus ja punoitus (ks. kohta 4.8). Tarkkaile potilaita yliherkkyysoireyhtymien varalta hoidon aikana. Jos oireiden vakavuus ja vaaditut toimenpiteet sitä edellyttävät, keskeytä hoito tilapäisesti ja jatka sitä vasta sitten, kun oireet ovat hävinneet (ks. kohta 4.2).

Hematologiset poikkeavuudet

Trombosytopeniaa ja neutropeniaa on raportoitu ELZONRIS-monoterapiaa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Valtaosa tapauksista raportoitiin 1. ja 2. hoitajakson aikana, eivätkä ne olleet annosta rajoittavia eivätkä ne toistuneet myöhempien hoitajaksojen aikana. Potilaita pitää tarkkailla säännöllisesti ja hoitaa kliinisen tarpeen mukaan .

Tuumorilyysioireyhtymä

ELZONRIS voi aiheuttaa tuumorilyysioireyhtymää (TLS), joka voi aiheuttaa kuoleman sen nopean antituumoriaktiiviteetin vuoksi (ks. kohta 4.8).

Tunnista TLS kliinisen ilmenemisen ja oireiden perusteella; näitä ovat mm. akuutti munuaisten vajaatoiminta, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperurikemia tai hyperfosfatemia kasvaimen hajoamisen vuoksi. Potilaita, joiden TLS-riskin katsotaan olevan koholla suuren kasvaintaakan vuoksi, pitää hoitaa siten kuin on kliinisesti tarpeen, mm. korjaamalla elektrolyyttien poikkeamia, tarkkailemalla munuaisten toimintaa ja nestetasapainoa sekä antamalla tukihoidoa.

Maksatoksisuus

ELZONRIS-hoitoon on liittynyt maksaentsyymien pitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8). Potilaalla, joka sai ELZONRIS-valmistetta suuremmalla annoksella (16 mikrogrammaa/kg), on raportoitu akuuttia maksan vajaatoimintaa ja maksaenkefalopatiaa. Tarkkaile hoidon aikana säännöllisesti ALT- ja AST-tasoa ennen kunkin annoksen aloittamista. Keskeytä hoito tilapäisesti, jos transaminaasien pitoisuus nousee yli 5-kertaiseksi normaalin ylärajaan nähden, ja jatka hoitoa, kun transaminaasien nousu on $\leq 2,5$ kertaa normaalin yläraja (ks. kohta 4.2).

Aivokammion suonipunoksen vauriot

Aivokammion suonipunoksen tulehdus tunnistettiin ei-kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3). Vaikka sitä ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, on suositeltavaa tehdä potilaalle täysi kliininen tutkimus ja neurokuvantaminen, mukaan lukien silmänpohjatutkimus ja aivojen magneettikuvaus, jos kliiniset oireet tai merkit viittaavat keskushermostovaurioon.

Keskushermostoon liittyvä BPDCN

Tagraksofuspinin kulkeutumisesta veri-aivoesteen läpi ei ole tietoa. Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava, jos potilaalla on keskushermostosairaus.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/raskauden ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevilla naisilla pitää saada negatiivinen raskauskokeen tulos 7 vuorokauden sisällä ennen hoidon aloittamista. Tehokasta ehkäisyä on käytettävä ennen ensimmäisen annoksen antamista ja vähintään viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Periytyvä fruktoosi-intoleranssi

Potilaille, joilla on periytyvä fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkettä, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Jokaiselta potilaalta on selvittävä ennen tämän lääkevalmisteen antamista yksityiskohtaisesti aiemmat HFI-oireet.

Natriumyliherkkyys

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) millilitraa kohti, eli se on käytännössä 'natriumiton'.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/raskauden ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevilla naisilla pitää saada negatiivinen raskauskokeen tulos 7 vuorokauden sisällä ennen hoidon aloittamista. Tehokasta ehkäisyä on käytettävä ennen ensimmäisen annoksen antamista ja vähintään viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

ELZONRIS-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Tagraksofuspilla ei ole tehty reproduktiotutkimuksia eläimillä (ks. kohta 5.3).

ELZONRIS-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tagraksofuspilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö tagraksofuspi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokintaa saavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava ELZONRIS-hoidon ajaksi ja vähintään viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tagraksofuspilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia (ks. kohta 5.3). Ei ole tietoja tagraksofuspinn vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ELZONRIS-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavin haittavaikutus, joka voi ilmetä ELZONRIS-hoidon aikana, on hiussuonivuoto-oireyhtymä (CLS) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4), jota on raportoitu 18 %:lla potilaista ja jonka alkamiseen kuluva mediaaniaika on 6 päivää.

≥ 20 %:lla ELZONRIS-hoitoa saaneista potilaista ilmenneitä haittavaikutuksia olivat hypoalbuminemia, kohonneet transaminaasipitoisuudet, trombosytopenia, pahoinvointi, uupumus ja kuume.

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) -haittavaikutusluokitusten mukaisen luokan 3 ja sitä korkeamman luokan haittavaikutuksia, joita esiintyi > 5 %:lla potilaista, olivat transaminaasipitoisuuden nousu, trombosytopenia ja anemia.

Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Haittavaikutusten esiintyvyys on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaisesti käyttäen suositeltuja termejä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tässä kohdassa kuvattuja haittavaikutuksia havaittiin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli hematologisia kasvaimia (n = 176) ja joista 89 oli BPDCN-potilaita. Näissä tutkimuksissa ELZONRIS-valmistetta annettiin monoterapiana annoksilla 7 mikrogrammaa/kg (12/176, 7 %), 9 mikrogrammaa/kg (9/176, 5 %) ja 12 mikrogrammaa/kg (155/176, 88 %). Haittavaikutuksen esiintyvyys ja vakavuus BPDCN-potilailla oli samankaltainen kuin koko tutkitulla potilasryhmällä.

Taulukko 3: MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Kaikkien CTCAE-luokkien esiintyvyys	Vähintään CTCAE-luokan 3 esiintyvyys
Infektiot	Yleinen selluliitti Melko harvinainen keuhkokuume virtsatieinfektio gingiviitti	-
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen trombosytopenia anemia Yleinen febriili neutropenia neutropenia leukopenia leukosytoosi lymfopenia	Hyvin yleinen trombosytopenia Yleinen febriili neutropenia anemia neutropenia leukopenia lymfopenia Melko harvinainen leukosytoosi
Immuunijärjestelmä	Yleinen sytokiinin vapautumisesta johtuva oireyhtymä	Melko harvinainen sytokiinin vapautumisesta johtuva oireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen hypoalbuminemia Yleinen heikentynyt ruokahalu tuumorilyysioireyhtymä hyperglykemia hyperurikemia hypokalsemia hypomagnesemia hyponatremia hypokalemia hyperkalemia hyperfosfatemia Melko harvinainen hypofosfatemia laktaattiasidoosi asidoosi	Yleinen tuumorilyysioireyhtymä hyperglykemia hypoalbuminemia hyponatremia Melko harvinainen hyperurikemia hypokalsemia hypokalemia laktaattiasidoosi asidoosi
Psyykkiset häiriöt	Yleinen sekavuus Melko harvinainen ahdistuneisuus masennus unettomuus psykkisen tilan muutokset	-

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Kaikkien CTCAE-luokkien esiintyvyys	Vähintään CTCAE-luokan 3 esiintyvyys
Hermosto	<p>Yleinen pyörtyminen päänsärky huimaus Melko harvinainen enkofalopatia metabolinen enkefalopatia aivoverenkierron häiriö kasvohalvaus makuhäiriö murteliskleroosin relapsi uneliaisuus parestesia parosmia perifeerinen motorinen neuropatia perifeerinen sensorinen neuropatia</p>	<p>Yleinen pyörtyminen Melko harvinainen aivoverenkierron häiriö metabolinen enkefalopatia</p>
Silmät	<p>Yleinen näön sumentuminen Melko harvinainen sidekalvon verenvuoto silmän verestys lasiaiskellujat</p>	-
Sydän	<p>Yleinen sydänpussin effuusio takykardia sinustakykardia Melko harvinainen kammiovärinä supraventrikulaariset ekstrasystoliat eteisvärinä bradykardia sydäninfarkti</p>	<p>Melko harvinainen kammiovärinä sydänpussin effuusio sinustakykardia sydäninfarkti</p>
Verisuonisto	<p>Hyvin yleinen Hiussuonivuoto-oireyhtymä hypotensio^a Yleinen punoitus Melko harvinainen hypertensio hematooma</p>	<p>Yleinen hiussuonivuoto-oireyhtymä hypotensio</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p>Yleinen hypoksia keuhkoödeema hengenahdistus nenäverenvuoto keuhkopussin effuusio yskä Melko harvinainen hengitysvaje hengityksen vinkuminen suunielun kipu takypnea</p>	<p>Yleinen hypoksia keuhkoödeema Melko harvinainen hengitysvaje hengenahdistus</p>
Ruoansulatuselimistö	<p>Hyvin yleinen pahoinvointi oksentelu Yleinen dysfagia ripuli stomatiitti dyspepsia</p>	<p>Melko harvinainen pahoinvointi</p>

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Kaikkien CTCAE-luokkien esiintyvyys	Vähintään CTCAE-luokan 3 esiintyvyys
	suun kuivuminen ummetus Melko harvinainen vatsan laajentuminen vatsakipu ienverenvuoto kieleen muodostuvat rakot kielen hematooma	
Maksa ja sappi	Yleinen hyperbilirubinemia	ei mitään
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen kutina ihottuma ^b hyperhidroosi petekia Melko harvinainen angioödeema kasvojen turvotus palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä nokkosihottuma hiustenlähtö ihokipu staasidermatiitti kylmä hiki ihon kuivuminen	Melko harvinainen angioödeema ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen selkäkipu luukipu lihaskipu nivelkipu raajakipu lihasheikkous Melko harvinainen muskuloskeletaalinen kipu häntäluukipu lihasspasmit rabdomyolyyysi	Melko harvinainen selkäkipu nivelkipu rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen akuutti munuaisvaurio Melko harvinainen munuaisten vajaatoiminta virtsaumpi virtsatiekipu tiheä virtsaamisen tarve proteinuria	Melko harvinainen akuutti munuaisvaurio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen kuume vilunväreet uupumus ^c perifeerinen ödeema ^d Yleinen influenssan kaltainen tauti rintakipu kipu huonovointisuus Melko harvinainen lääkeintoleranssi hypotermia systeminen tulehdusvasteoireyhtymä	Yleinen uupumus Melko harvinainen kuume vilunväreet perifeerinen ödeema lääkeintoleranssi

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Kaikkien CTCAE-luokkien esiintyvyys	Vähintään CTCAE-luokan 3 esiintyvyys
Tutkimukset	<p>Hyvin yleinen koholla olevat transaminaasit^e painonnousu</p> <p>Yleinen pidentynyt QT-väli sydänsähkökäyrässä koholla oleva veren alkalisen fosfataasin pitoisuus koholla oleva veren kreatiniinipitoisuus koholla oleva veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus koholla oleva veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika koholla oleva INR-arvo</p> <p>Melko harvinainen alentunut veren fibrinogeenipitoisuus positiivinen bakteeritesti painonlasku</p>	<p>Hyvin yleinen koholla olevat transaminaasit</p> <p>Melko harvinainen pidentynyt QT-väli sydänsähkökäyrässä koholla oleva veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus positiivinen bakteeritesti</p>
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	<p>Yleinen infuusioon liittyvä reaktio ruhjevamma</p>	<p>Melko harvinainen infuusioon liittyvä reaktio</p>

^a Mukaan lukien toimenpiteeseen liittyvä hypotensio, ortostaattinen hypotensio

^b Mukaan lukien märkärakkulainen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma

^c Mukaan lukien astenia, letargia

^d Mukaan lukien yleistynyt ödeema, ödeema, perifeerinen turvotus, nesteretentio, nesteen ylikuormitus, periorbitaalinen ödeema, hypervolemia

^e Mukaan lukien koholla oleva ALT/AST, koholla oleva maksan toimintakokeen tulos, koholla oleva maksaentsyymipitoisuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hiussuonivuoto-oireyhtymä

Hiussuonivuoto-oireyhtymää raportoitiin 18 %:lla (32/176), ja tapauksista 12 % (21/176) oli luokkaa 2, 3 % (6/176) luokkaa 3, 1 % (2/176) luokkaa 4 ja 1,7 % kuolemaan johtaneita tapauksia (3/176). 25 potilaasta, jotka jatkoivat hoitoa hiussuonivuoto-oireyhtymän ilmenemisen jälkeen, hiussuonivuoto-oireyhtymä uusiutui vain 1 potilaalla. Hiussuonivuoto-oireyhtymän alkamiseen kuluvaa mediaaniaikaa oli lyhyt (6 päivää), ja 2 potilasta lukuun ottamatta hiussuonivuoto-oireyhtymä ilmeni ensimmäisen kerran 1. hoitajakson aikana. Kellään potilaalla hiussuonivuoto-oireyhtymä ei ilmennyt ensimmäistä kertaa 2. hoitajakson jälkeen. Hiussuonivuoto-oireyhtymän kokonaisesiintyvyys oli samaa luokkaa BPDCN-potilailla (20 %, 18/89), joista 12 %:lla (11/89) oli luokkaa 2, 2 %:lla luokkaa 3 (2/89), 2 %:lla luokkaa 4 (2/89) ja 3 oli kuolemaan johtaneita tapauksia (3 %). Potilaiden sydämen toiminnan pitää olla riittävän hyvä, ennen kuin ELZONRIS-valmistetta annetaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksatoksisuus

ALAT- ja ASAT-arvojen nousua raportoitiin haittavaikutuksina 47 %:lla (83/176) ja vastaavasti 46 %:lla (81/176) ELZONRIS-monoterapiaa saaneista potilaista. \geq luokan 3 ALAT- ja ASAT-arvojen nousua raportoitiin 23 %:lla (40/176) ja vastaavasti 23 %:lla (40/176). Maksan entsyymien kohoamista havaittiin valtaosalla potilaista 1. hoitajakson aikana, ja entsyymiarvot palasivat ennalleen annostelun keskeyttämisen myötä (ks. kohta 4.4). Samanlainen alkamisaika ja esiintyvyys havaittiin BPDCN-potilailla, joista 51 %:lla (45/89) ilmeni haittavaikutuksena ALAT- ja ASAT-arvojen nousua. 28 %:lla potilaista (25/89) raportoitiin \geq luokan 3 ALAT-arvon nousua ja 29 %:lla (26/89) potilaista \geq luokan 3 ASAT-arvon nousua. Kaksi BPDCN-potilasta täytti Hyn lain laboratoriotekniikat; kummassakin tapauksessa laboratorioarvojen poikkeamat havaittiin 1. hoitajakson aikana.

Hematologiset poikkeavuudet

Trombosytopeniaa raportoitiin 30 %:lla (53/176) ELZONRIS-monoterapiaa saaneista potilaista ja 35 %:lla (31/89) BPDCN-potilaista. Luokan ≥ 3 trombosytopeniaa raportoitiin 23 %:lla (40/176) ELZONRIS-monoterapiaa saaneista potilaista ja 26 %:lla (23/89) BPDCN-potilaista. Valtaosa trombosytopeniatapauksista raportoitiin 1. ja 2. hoitajakson aikana. Neutropeniaa raportoitiin 9 %:lla (15/176) ELZONRIS-monoterapiaa saaneista potilaista ja 11 %:lla (10/89) BPDCN-potilaista, \geq luokan 3 tapauksia raportoitiin 6 %:lla (11/176) ja vastaavasti 8 %:lla (7/89).

Yliherkkyys

Yliherkkyyteen viittaavia reaktioita raportoitiin 19 %:lla (33/176) ELZONRIS-monoterapiaa saaneista potilaista ja 17 %:lla (15/89) BPDCN-potilaista, \geq luokan 3 tapauksia raportoitiin 3 %:lla (6/176) ja vastaavasti 4 %:lla (4/89) / (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisyys

Immuunivaste arvioitiin arvioimalla seerumin sitoutumisreaktiivisuutta tagraksofuspiä (lääkevasta-aineet; ADA) ja neutraloivia vasta-aineita vastaan estämällä funktionaalista aktiivisuutta. Immuunivaste arviointiin kahdella immuunimäärityksellä. Ensimmäisessä määrittäyksessä havainnoitiin tagraksofuspin vastaista aktiivisuutta (ADA), ja toisessa määrittäyksessä havainnoitiin tagraksofuspin interleukiini-3 (IL-3) -osan vastaista aktiivisuutta. Neutraloivien vasta-aineiden läsnäolo tutkittiin kahdella solupohjaisella määrittäyksellä, joissa estettiin solupohjaista funktionaalista aktiivisuutta.

190 potilaalla, jotka saivat ELZONRIS-hoitoa neljässä kliinisessä tutkimuksessa:

- 94 % (176/187) potilaista, jotka voitiin arvioida ennestään kehossa olevien ADA-vasta-aineiden läsnäolon suhteen, vahvistettiin positiiviksi tapauksiksi, ja heistä 27 % antoi positiivisten tuloksen neutraloivien vasta-aineiden läsnäolon suhteen. ADA:n suuri esiintyvyys lähtötilanteessa oli ennakoitavissa difteriarokotuksen vuoksi.
- 100 % (n = 170) potilaista, jotka voitiin arvioida hoidon aikana ilmenevän ADA:n suhteen, antoi positiivisen tuloksen, ja valtaosalla potilaista ADA-pitoisuus kasvoi 2. ELZONRIS-hoitajakson loppuun mennessä.
- 92 % (155/169) ADA-positiivista potilaista, jotka voitiin arvioida hoidon jälkeen kehossa olevien neutraloivien vasta-aineiden läsnäolon suhteen, oli positiivisia neutraloivien vasta-aineiden suhteen.
- 75 % (129/171) potilaista, jotka voitiin arvioida hoidon aikana ilmenevien anti-IL-3-vasta-aineiden suhteen, antoi positiivisen tuloksen, ja valtaosa näistä potilaista antoi positiivisen testituloksen 3. ELZONRIS-hoitajaksoon mennessä.
- 74 % (93/126) potilaista, jotka antoivat positiivisen tuloksen anti-IL-3-vasta-aineiden suhteen ja jotka voitiin arvioida neutraloivien vasta-aineiden läsnäolon suhteen, oli positiivisia neutraloivien vasta-aineiden suhteen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

ELZONRIS-valmisteiden käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu yhdestäkään yliannostustapauksesta. Yliannostustapauksissa potilailta on seurattava huolellisesti haittavaikutuksiin viittaavia oireita ja löydöksiä, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet; Muut antineoplastiset lääkeaineet .
ATC-koodi: L01XX67

Vaikutusmekanismi

Tagraksofuspi on CD123:een kohdistuva sytotoksiini, joka koostuu rekombinantista ihmisen interleukiini-3:n (IL-3) ja tyypistetyn difteriatoksiinin (DT) fuusioproteiinista, joka kohdentuu CD123:a ilmentäviin soluihin. Tagraksofuspi estää peruuttamattomasti kohdesolujen proteiinisynteesiä inaktivoimalla pidentymistekijä 2:n (EF2), mistä seuraa apoptoosi (solukuolema).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimus STML-401-0114 oli monivaiheinen (vaiheessa 1 annoksen suurentaminen, vaiheessa 2 laajentaminen, vaiheessa 3 vahvistus, vaiheessa 4 jatkettu antaminen), ei-satunnaistettu, avoin ELZONRIS-valmistetta koskeva monikeskustutkimus. ELZONRIS-valmistetta annettiin 65:lle aiemmin hoitamattomalle ja 19:lle aiemmin hoidetulle WHO-luokituksen mukaiselle BPDCN-aikuispotilaalle, jotka saivat 12 mikrogrammaa/kg -annoksen päivinä 1-5 useiden 21 päivän hoitajaksojen ajan (taulukko 4). Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli tiedossa oleva aktiivinen tai epäilty keskushermostoleukemia. Ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste (CR; sairauden täydellinen häviäminen) tai kliinisesti täydellinen vaste (CRc; CR, kun jäljelle jäänyt ihon poikkeavuus ei viittaa aktiiviseen sairauteen). Kaikilla 65 aiemmin hoitamattomalla potilaalla ELZONRISilla saavutettiin CR/CRc-vaste 56,9 %:lla (95 %:n luottamusväli: 44,0, 69,2), ja heistä 13 kuului tehon vahvistuksen kohorttiin, jossa CR/CRc-vaste saavutettiin 53,8 %:lla (95 %:n luottamusväli: 25,1, 80,8) (taulukko 5).

Potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 4 ja keskeiset tehokkuuteen liittyvät mittarit taulukossa 5.

Taulukko 4: Aiemmin hoitoa saamattomien, ELZONRIS 12 mikrogrammaa/kg -hoitoon osallistuvien BPDCN-potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot

Parametri	Aiemmin hoitoa saamaton BPDCN n = 65
Sukupuoli, n (%)	
Mies	52 (80)
Nainen	13 (20)
Rotu, n (%)	
Valkoihoinen	57 (88)
Muu	8 (12)
Ikä (vuotta)	
Mediaani	68
Minimi, maksimi	22, 84
ECOG, n (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)

BPDCN lähtötilanteessa, n (%)	
Iho	60 (92)
Luuydin	32 (49)
veri	17 (26)
Imusolmukkeet	33 (51)
Sisäelin	10 (15)

Taulukko 5: Tehokkuusmittarit aiemmin hoitoa saamattomilla, ELZONRIS 12 mikrogrammaa/kg -hoitoon osallistuvilla BPDCN-potilailla

Parametri	Vahvistuskohortti n = 13	Aiemmin hoitamaton BPDCN n = 65
Vasteisuus		
CR/CRC*vaste, n (%) (95 %:n luottamusväli)	7 (54) (25,1; 80,8)	37 (57) (44,0; 62,9)
CR/CRC-vasteen kesto (kuukautta)**		
Mediaani	NE***	7,3
Minimi, maksimi	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Kokonaisvasteisuus (ORR) n (%) (95 %:n luottamusväli)	10 (77) (46,2; 95,0)	49 (75) (63,1; 85,2)
Silta kantasolusiirteen saantiin		
Osuus, n (%) (95 %:n luottamusväli)	6 (46) (19,2; 74,9)	21 (32) (21,2; 45,1)
Kokonaiselossaolo (OS)		
Mediaani	18,9 (5,2; NE)	12,3 (9,3; 35,9)
Minimi, maksimi	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12 kuukauden OS% (95 %:n luottamusväli)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18 kuukauden OS% (95 %:n luottamusväli)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24 kuukauden OS% (95 %:n luottamusväli)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRC määritellään täydelliseksi vasteeksi, jos jäljelle jäänyt ihon poikkeavuus ei viittaa aktiiviseen sairauteen.

** CR/CRC vasteen kesto sisältää potilaat, jotka ovat kantasolusiirteen saannin siltavaiheessa.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset ELZONRIS-valmisteen käytöstä BPDCN:n hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Tagraksofuspinin farmakokinetiikkaa on arvioitu 43 BPDCN-potilaalla. Useimmilla potilailla (n = 38) oli ennestään difteriatoksiini (DT) -komponentin vastaisia lääkevasta-aineita (Anti-Drug Antibodies, ADA) aiemman rokotuksen vuoksi. Ennestään kehossa olevat ADA-vasta-aineet aiheuttivat tagraksofuspinin suuremman puhdistuman ja alemmat tagraksofuspinitoisuudet. Hoidon aikana kaikille potilaille kehittyi korkeat ADA-pitoisuudet ja oleellisesti alentuneet vapaan tagraksofuspinin pitoisuudet (ks. jäljempänä). Kaikki alla viitatu tiedot perustuvat vapaan tagraksofuspinin pitoisuuksiin BPDCN-potilailla, joilla ei ollut ennestään lääkevasta-aineita (ADA, n = 5), ensimmäisen hoitojakson aikana.

Alla on kuvailevia tietoja niiden BPDCN-potilaiden osalta, joilla oli ennestään kehossa ADA-vasta-aineita (n = 38).

Jakautuminen

Kun BPDCN-potilaille, joilla ei ollut ennestään lääkevasta-aineita (ADA, n = 5), annettiin ELZONRIS 12 mikrogrammaa/kg -annos 15 minuutin infuusiona, keskimääräinen (keskihajonta) lääkkeen plasmapitoisuuden käyrän alapuolista sitoutumattoman lääkkeen aluetta ajan mittaan esittävä käyrä ($AUC_{\text{sitoutumaton}}$) oli vapaan tagraksofuspinin osalta ensimmäisen hoitajakson 1. päivänä 230 (123) tuntia*mikrogrammaa/l ja suurin sitoutumaton plasmapitoisuus ($C_{\text{maks.}}$) oli 162 (58,1) mikrogrammaa/l.

Vapaan tagraksofuspinin keskimääräinen (keskihajonta) jakautumistilavuus 1. jakson 1. päivänä oli 5,1 (1,9) l / tunti 4 BPDCN-potilaalla, joilla ei ollut ennestään ADA-vasta-aineita.

Eliminaatio

Tagraksofuspinin odotetaan hajoavan peptideiksi ja sen aminohapporakenneosiksi proteolyysin seurauksena, ja CYP tai kuljettajaproteiinit eivät osallistu sen hajottamiseen.

Vapaan tagraksofuspinin keskimääräinen (keskihajonta) puhdistuma 1. jakson 1. päivänä oli 7,1 (7,2) l / tunti 4 BPDCN-potilaalla, joilla ei ollut ennestään ADA-vasta-aineita, ja tagraksofuspinin keskimääräinen (keskihajonta) puoliintumisaika oli 0,7 (0,3) tuntia.

Farmakokinetiikkaan vaikuttava lääkevasta-aineen muodostuminen

Potilaat, joilla oli ennestään ADA-vasta-aineita, oli alempi sitoutumattoman tagraksofuspinin plasmapitoisuus (AUC ja $C_{\text{maks.}}$) 1. jakson 1. päivänä kuin potilailla, joilla ei ollut ennestään ADA-vasta-aineita. Koska bioanalyysimenetelmään liittyy rajoitteita ADA-vasta-aineiden läsnäollessa, näiden potilaiden osalta ei voida ilmoittaa kvantitatiivisia farmakokineettisiä parametreja.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

3. hoitajakson aikana kerätyt tiedot osoittivat ADA-vasta-aineiden pitoisuuksien nouseen ja vapaan tagraksofuspinin pitoisuuksien laskeneen huomattavasti. Kliininen teho on kuitenkin osoitettu 1. jakson jälkeen huolimatta alentuneesta altistuksesta. Koska bioanalyysimenetelmään liittyy rajoitteita, vapaiden tagraksofuspinitoimien käytettävyyden vastetta ennakoivana tekijänä on rajallinen.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Koska bioanalyysimenetelmään liittyy rajoitteita, tagraksofuspinin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta, sekä kehonpainon, iän ja sukupuolen vaikutusta farmakokinetiikkaan, pidetään tuntemattomina.

Pediatriset potilaat

Tagraksofuspinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tagraksofuspilla ei ole tehty karsinogeenisyys- tai genotoksisuustutkimuksia. Tagraksofuspini on rekombinanttiproteiini, ja siksi sen ei odoteta vaikuttavan suoraan DNA:han.

Annoksilla, jotka olivat vähintään 1,6 kertaa ihmisille suositeltu annos kehon pinta-alan perusteella, cynomolgus-apinoilla havaittiin vaikeaa munuaistiehyiden rappeutumista/nekroosia. Annoksilla, jotka olivat vastaavia kuin ihmisille suositeltu annos, cynomolgus-apinoilla havaittiin aivokammion suonipunoksen rappeutumista/nekroosia aivoissa. Näitä löydöksiä havaittiin yleensä 5 vuorokauden päivittäin antamisen jälkeen. Tämän löydöksen häviämistä ei arvioitu alemmilla annoksilla, mutta löydös oli peruuttamaton ja kehittyi etenevästi vaikeammaksi annoksilla, jotka olivat vähintään 1,6 kertaa ihmisille suositeltu annos, 3 viikkoa antamisen lopettamisen jälkeen. Nämä munuaisia ja aivokammion suonipunosta koskevat löydökset katsotaan todennäköisesti oleellisiksi kliinisten tilanteiden kannalta.

Tagraksofuspilla ei ole suoritettu hedelmällisyystutkimuksia. Kirjallisuuteen perustuva riskiarviointi viittaa siihen, että eksogeeniselle IL-3:lle altistuminen tai IL-3-viestinvälityksen estäminen voi aiheuttaa alkion toksisia vaikutuksia, jotka kohdistuvat sikiön hematopoieesiin ja alkion ja sikiön kehitykseen. Difteriatoksiinialtistuksen vaikutuksia istukkaan ja alkion ja sikiön kehitykseen ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamoli
Natriumkloridi
Sorbitoli (E420)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:
3 vuotta.

Avaamisen jälkeen:
Mikrobiologisista syistä johtuen avattu lääkevalmiste pitää laimentaa ja infusoida heti.

Infuusio liuoksen valmistamisen jälkeen:
Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 4 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste pitää käyttää heti. Jos lääkevalmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytys ja siihen liittyvät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Sulatuksen jälkeen, älä pakasta valmistetta uudelleen.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa on butyylikumitulppa ja alumiinista ja muovista koostuva aukaisutiiviste ja jossa on 1 ml konsentraattia.

Pakkauskoko on 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet
Asianmukaista käsittelyä, mukaan lukien henkilönsuojaimet (esimerkiksi käsineet), ja syöpälääkkeiden hävittämistä koskevia ohjeita on noudatettava.

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistella infuusioliuos, ja hänen pitää käyttää asianmukaista aseptista tekniikkaa kaikessa tämän lääkevalmisteen käsittelyssä.

Valmistus ja antaminen

Infuusion valmistus

Varmista, että seuraavat tarvikkeet, joita tarvitaan annoksen valmistelussa ja antamisessa, ovat saatavissa, ennen kuin annat ELZONRIS-valmisteen lämmetä:

- yksi infuusioruiskupumppu
- yksi tyhjä 10 ml:n steriili injektiopullo
- injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta
- kolme 10 ml:n steriiliä ruiskua
- yksi 1 ml:n steriili ruisku
- yksi Mini-Bifuse-Y-liitin
- Microbore-letku
- yksi 0,2 µm:n polyetterisulfonista valmistettu, vähän proteiineja sitova linjasuodatin.

Käytä liuosta vain, jos se on kirkasta ja väritöntä tai jos siinä on vain muutama valkoinen tai läpikuultava hiukkanen.

Anna injektiopullojen lämmetä 25 °C:ssa tai alemmassa lämpötilassa enintään 1 tunnin ajan ulkopakkauksen sisällä. Sulatuksen jälkeen, älä pakasta valmistetta uudelleen..

Annosmäärän määrittäminen

Laskutoimitus, jolla määritetään annettavan ELZONRIS-kokonaisannos (ml) (ks. kohta 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS-annos (mikrog/kg)} \times \text{potilaan kehonpaino (kg)}}{\text{Laimennetun injektiopullon pitoisuus (100 mikrog/ml)}} = \text{Annettava kokonaisannos (ml)}$$

Lopullisen ELZONRIS-annoksen antaminen edellyttää 2-vaiheista prosessia:

1. vaihe – Valmistele 10 ml ELZONRIS-valmistetta vahvuudella 100 mikrogrammaa/ml

- Siirrä 9 ml injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta steriilillä 10 ml:n ruiskulla tyhjään, steriiliin 10 ml:n injektiopulloon.
- Pyörittele ELZONRIS-injektiopulloa kevyesti sen sisällön sekoittamiseksi, ota korkki pois ja vedä 1 ml sulatettua ELZONRIS-valmistetta valmisteen injektiopullosta steriilillä 1 ml:n ruiskulla.
- Siirrä 1 ml ELZONRIS-valmistetta 10 ml:n injektiopulloon, joka sisältää 9 ml injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta. Kääntelee injektiopulloa kevyesti vähintään 3 kertaa, jotta sen sisältö sekoittuu. Älä ravistele voimakkaasti.
- Laimentamisen jälkeen ELZONRIS-valmisteen loppupitoisuus on 100 mikrogrammaa/ml.

2. vaihe – Valmistele ELZONRIS-infusioletkusto

- Laske potilaan painon perusteella, kuinka paljon laimennettua ELZONRIS-valmistetta (100 mikrogrammaa/ml) tarvitaan.
- Vedä tarvittava määrä valmistetta uuteen ruiskuun. Jos laskettua potilaan annosta varten laimennettua ELZONRIS-valmistetta (100 mikrogrammaa/ml) tarvitaan yli 10 ml, toista 1. vaihe käyttäen toista ELZONRIS-injektiopulloa. Merkitse ELZONRIS-ruiskuun sen sisältö.
- Valmistele erilliseen ruiskuun vähintään 3 ml injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta, jolla huuhdellaan annosteluletkusto, kun ELZONRIS-annos on annettu.
- Merkitse huuhteluruiskuun, että siinä on injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta.
- Liitä injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta sisältävä huuhteluruisku yhteen Y-liittimen haaraan ja varmista, että puristin on suljettu.
- Liitä valmistetta sisältävä ruisku Y-liittimen toiseen haaraan ja varmista, että puristin on suljettu.

- Liitä Y-liittimen liitäntäpää Microbore-letkuun.
- Irrota korkki 0,2 µm:n suodattimen syöttöpuolesta ja kiinnitä se Microbore-letkun liitäntäpäähän.
- Avaa injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuostasisältävään huuhteluruiskuun kiinnitetyn Y-liittimen haaran puristin. Esitäytä Y-liitin risteyskohtaan saakka (älä esitäytä koko infuusioletkustoa injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta). Sulje uudelleen puristin, joka on injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuostasisältävään huuhteluhaaran Y-liitinletkussa.
- Irrota korkki 0,2 µm:n suodattimen liitäntäpäästä ja aseta se sivuun. Avaa valmistetta sisältävään ruiskuun liitetyn Y-liittimen haaran puristin ja esitäytä koko infuusioletkusto, myös suodatit. Aseta korkki takaisin suodattimen päälle ja sulje uudelleen puristin, joka on valmistepuolen Y-liitinletkustossa. Infuusioletkusto on nyt valmis annoksen antamista varten.

Laimennettu liuos on käytettävä heti valmistamisen jälkeen.

Antaminen

1. Muodosta laskimoyhteys ja ylläpidä sitä injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta.
2. Anna valmisteltu ELZONRIS-annos infuusiona infuusioruiskupumpun avulla 15 minuutin kuluessa. Infuusion kokonaiskesto hallitaan infuusioruiskupumpulla, jotta koko annoksen antaminen ja huuhtelu injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta voidaan tehdä 15 minuutin kuluessa.
3. Liitä ELZONRIS-ruisku infuusioruiskupumpuun, avaa puristin Y-liittimen ELZONRIS-puolelta ja anna valmisteltu ELZONRIS-annos.
4. Kun ELZONRIS-ruisku on tyhjennetty, irrota se pumpusta ja liitä infuusioruiskupumpuun injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuostasisältävä huuhteluruisku.
5. Avaa puristin Y-liittimen injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuostasisältävältä huuhtelupuolelta ja jatka infusointia infuusioruiskupumpulla ennalta määritetyllä virtauksella, jotta jäljellä oleva ELZONRIS-annos saadaan pakotettua ulos infuusioletkustosta. Näin varmistetaan, että sen koko annos annetaan.

Hävittäminen

ELZONRIS on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1504/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07 tammikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

<Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa viimeistään {CHMP:n hyväksymään ajankohtaan mennessä}.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen ELZONRIS-valmisteen tuontia markkinoille kussakin jäsenmaassa myyntiluvan haltijan on sovittava kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa tuotteeseen liittyvän koulutusohjelman sisällöstä, mukaan lukien viestintäkanava, jakelutavat ja kaikki muut ohjelman osa-alueet.

Koulutusohjelma on suunnattu terveydenhuollon ammattilaisille, ja sen pyrkimyksenä on lisätä tietoisuutta hiussuonivuoto-oireyhtymään liittyvien erityisten haittavaikutusten varhaisista merkeistä ja oireista.

Myyntiluvan haltijan on taattava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa ELZONRIS-valmistetta myydään, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan käyttävän ELZONRIS-valmistetta, annetaan seuraavat koulutusmateriaalit:

- terveydenhoitoalan ammattilaisten opas
- potilaiden varoituskortti.
- **Terveydenhoitoalan ammattilaisten opas:**
 - Sisältää kuvauksen hiussuonivuoto-oireyhtymästä, joka voi ilmetä ELZONRIS-valmisteen käytön yhteydessä.
 - Tarkista ennen ELZONRIS-hoidon aloittamista sydämen toiminta ja seerumin albumiini.
 - Tarkkaile hoidon aikana seerumin albumiinia, painonnousua, uutena oireena ilmenevää tai pahenevaa ödeemaa, mukaan lukien keuhkoödeema, ja hypotensiota, mukaan lukien hemodynaaminen epästabiilius.
 - Kerro potilaalle hiussuonivuoto-oireyhtymän riskeistä ja siitä, miten sen oireet voi tunnistaa.
 - Anna potilaille potilaiden varoituskortti.
- **Potilaiden varoituskortti:**
 - Kertoo, että ELZONRIS-hoito voi lisätä hiussuonivuoto-oireyhtymän mahdollista riskiä.
 - Kuvaa hiussuonivuoto-oireyhtymän merkit tai oireet.
 - Potilaiden, joilla ilmenee hiussuonivuoto-oireyhtymä tai jotka epäilevät sitä, pitää ottaa heti yhteys hoitavaan lääkäriin.
 - Sisältää ELZONRIS-lääkemääräyksen tehneen lääkärin yhteystiedot.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan kerätä lisää turvallisuus- ja tehotietoja ELZONRIS-valmisteen osalta, MAH:n on lähetettävä tutkimuksen tulokset perustuen potilasrekisteriin, jonka potilailla on blastinen plasmasytoidinen dendriittisolukasvain (BPDCN), hyväksytyyn tutkimussuunnitelman mukaisesti.	Raportit on lähetettävä osana vuosittaista

Kuvaus	Määräaika
	uudelleen- arviointia

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ELZONRIS 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tagraksofuspi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 mg tagraksofuspiä 1 ml:ssa konsentraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Trometamoli, natriumkloridi, sorbitoli (E420), injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 mg/ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen käyttöön laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. (EXP)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1504/001

13. ERÄNUMERO

Erä (Lot)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC [tuotekoodi]
SN [sarjanumero]
NN [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ELZONRIS 1 mg/ml steriili konsentraatti
tagraksofuspi
annetaan laskimoon laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. (EXP)

4. ERÄNUMERO

Erä (Lot)

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 mg/ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ELZONRIS 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten tagraksofuspi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ELZONRIS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ELZONRIS-valmistetta
3. Miten ELZONRIS-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ELZONRIS-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ELZONRIS on ja mihin sitä käytetään

ELZONRIS sisältää vaikuttavana aineena tagraksofuspiä. Tagraksofuspi on syöpälääke, joka on valmistettu kahdesta eri lähteestä saadusta proteiinista. Toinen proteiineista voi tappaa syöpäsoluja. Toinen proteiineista toimittaa tämän syöpäsoluja tappavan proteiinin syöpäsoluun.

ELZONRIS-valmistetta käytetään sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on blastinen plasmasytoidinen dendriittisolukasvain (BPDCN).

BPDCN on epäkypsiä immuunisolujen, joita kutsutaan ”plasmasytoidisiksi dendriittisoluiksi”, harvinainen syöpä. Se voi vaikuttaa moniin elimiin, mm. ihoon, luuytimeen ja imusolmukkeisiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ELZONRIS-valmistetta

Älä käytä ELZONRIS-valmistetta

- jos olet allerginen tagraksofuspille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät ELZONRIS-valmistetta ja sen käyttämisen aikana, jos

- painosi alkaa nousta äkillisesti hoidon aloittamisen jälkeen, kasvoissasi, raajoissasi tai nivelissäsi ilmenee uutta tai pahenevaa turvotusta (ödeema) tai sinulla on huimausta (alhaisen verenpaineen aiheuttama oire). Nämä voivat olla merkkejä mahdollisesti hengenvaarallisesta tilasta, joka tunnetaan hiussuonivuoto-oireyhtymänä. Lisätietoja on kohdassa 4 ”Hiussuonivuoto-oireyhtymä”-otsikon alla.
- hengityksesi vinkuu hengittämisen aikana tai sinulla on hengitysvaikeuksia, nokkosrokkoa/ihottumaa, kutinaa tai turvotusta (merkki allergisesta reaktiosta)

- sinulle on kerrottu, että veresi verihytalepitoisuus on alhainen (trombosytopenia)
- sinulle on kerrottu, että veressäsi on vain vähän neutrofiileiksi kutsuttuja valkosoluja (neutropenia)
- sinulla on huimausta, virtsaamistarpeen vähentymistä, sekavuutta, oksentelua, pahoinvointia, turvotusta, hengenahdistusta tai sydämensykkeen muutoksia (merkkejä tuumorilyysioireyhtymästä)
- maksakokeittesi tulokset ovat poikkeavia (tämä on mahdollinen merkki vakavasta maksavauriosta)
- sinulla on periytyvä fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen geneettinen häiriö, jonka vuoksi kehosi ei voi hajottaa ruoissa ja juomissa olevaa sokeria
- sinulla on munuais- tai maksaongelmia
- alat saada päänsärkyjä tai koet sekavuutta tai uneliaisuutta tai kärsit puhe-, näkö- tai muistiongelmista
- sinulle on kerrottu, että sinulla on keskushermostosyöpä. Voit saada jotain muuta lääkettä sen hoitamiseksi.

Lääkärisi tarkkailee sinua ja ottaa säännöllisesti verikokeita varmistaakseen, että voit käyttää tätä lääkettä turvallisesti. Jos sinulla on jotain ongelmia, hoitosi voidaan pysäyttää väliaikaisesti ja aloittaa uudelleen, kun olosi kohenee.

Lapset ja nuoret

ELZONRIS-valmistetta ei suositeta alle 18-vuotiaille. Tämä johtuu siitä, että sen vaikutuksesta tämän ikäryhmän potilaisiin on liian vähän tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja ELZONRIS

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Et saa käyttää tätä lääkettä, jos olet raskaana, ellete yhdessä lääkärisi kanssa päätät, että lääkkeestä saamasi hyöty ylittää mahdollisen syntymättömälle lapselle aiheutuvan haitan.

Et saa imettää ELZONRIS-hoidon aikana etkä ainakaan viikkoon viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö ELZONRIS äidinmaitoon.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinulle on tehtävä raskauskoe noin viikkoa ennen ELZONRIS-hoidon aloittamista.

Sinun on jatkettava ehkäisylääkityksen käyttämistä vähintään viikon ajan viimeisen ELZONRIS-annoksesi jälkeen. Keskustele lääkärisi kanssa sinulle parhaiten soveltuvasta ehkäisystä ja ennen kuin lopetat ehkäisyn käytön.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tagraksofuspi ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autolla tai käyttää koneita.

ELZONRIS sisältää sorbitolia (E420) ja natriumia

Sorbitoli on fruktoosinlähde. Jos sinulla on periytyvä fruktoosi-intoleranssi (HFI), joka on harvinainen geneettinen häiriö, et saa käyttää tätä lääkettä. HFI-potilaiden keho ei voi hajottaa fruktoosia, mistä saattaa aiheutua vakavia haittavaikutuksia.

Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkkeen käyttämistä, jos sinulla on HFI tai jos et voi enää nauttia makeita ruokia tai juomia, koska ne saavat sinut voimaan pahoin, oksentamaan tai kärsimään epämukavista vaikutuksista, kuten turvotuksesta, vatsakrampeista tai ripulista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) millilitraa kohti, eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten ELZONRIS-valmistetta annetaan

Saat ELZONRIS-valmistetta sairaalassa tai vastaanotolla lääkärin valvonnassa.

Noin tuntia ennen hoidon alkamista saat lääkkeitä, joilla pyritään estämään allerginen reaktio, mm. antihistamiineja, kortikosteroidia ja parasetamolia.

Saamasi ELZONRIS-annos perustuu kehonpainoosi, ja lääkärisi laskee sen. Suositeltu vuorokausiannos on 12 mikrogrammaa kilon kehonpainoa kohti. Sitä annetaan sinulle tiputtamalla laskimoon (laskimonsisäinen infuusio) 15 minuutin ajan kerran vuorokaudessa 21 päivän hoitojakson ensimmäisinä 5 päivänä.

Ensimmäinen hoitojakso annetaan sinulle sairaalassa. Sinua tarkkaillaan haittavaikutusten varalta hoidon aikana ja vähintään 24 tunnin ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Saat yleensä useamman kuin yhden hoitojakson. Lääkärisi päättää, miten monta hoitoa saat.

Jos ensimmäinen hoitojakso ei aiheuta ongelmallisia haittavaikutuksia, seuraava hoitojaksosi voidaan antaa vastaanotolla. Sinua tarkkaillaan hoidon aikana.

Jos unohtat ottaa ELZONRIS-valmistetta

On erittäin tärkeää saapua kaikkiin tapaamisiin, joissa sinulle annetaan ELZONRIS-valmistetta. Jos sinulta jää tapaaminen väliin, kysy lääkäritäsi, milloin seuraava annoksesi tulee antaa.

Jos lopetat ELZONRIS-valmisteen käytön

ELZONRIS-valmisteen käyttöä ei saa lopettaa neuvottelematta ensin lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen voi aiheuttaa tilasi pahenemisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset:

Kerro lääkärillesi **välittömästi**, jos sinulla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia, sillä voit tarvita kiireellistä hoitoa:

- jokin seuraavista tai jokin niiden yhdistelmä: painonnousu, turvotus tai pöhötys, joka voi liittyä harvempaan virtsaamiseen, hengitysvaikeudet, vatsan turvotus ja vatsan täyttymisen tunne sekä yleinen väsymyksen tunne. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti. Ne voivat olla oireita, jotka liittyvät ”hiussuonivuoto-oireyhtymänä” tunnettuun häiriötilaan, joka saa kehosi pienet verisuonet vuotamaan ja edellyttää kiireellistä lääkärin hoitoa.

Muut haittavaikutukset:

Kerro lääkärillesi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- poikkeavat verikokeiden tulokset (verihiutaleiden vähentyminen [trombosytopenia]; punasolujen vähentyminen [anemia]; veren albumiinin vähentyminen [hypoalbuminemia])
- alhainen verenpaine (hypotensio)
- pahoinvoinnin tunne tai pahoinvointi (pahoinvointi; oksentelu)
- kuume
- vilunväreet
- väsymys (uupumus)
- raaja- ja/tai nivelturvotus (perifeerinen ödeema)

- maksan toimintakokeiden poikkeavat arvot (esim. koholla oleva aspartaattiaminotransferaasi; koholla oleva alaniiniaminotransferaasi)
- painon nousu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ihoinfektio (selluliitti)
- valkosolujen määrän vähentyminen, johon voi liittyä kuumetta (neutropenia, leukopenia, lymfopenia; kuumeinen neutropenia)
- komplikaatiot, jotka aiheutuvat syöpäsolujen hajoamisesta (tuumorilyysioireyhtymä)
- hoidon aiheuttama haittavaikutus [mukaan lukien kuume, pahoinvointi, päänsärky, ihottuma, nopea syke] (sytokiinin vapautumisesta johtuva oireyhtymä)
- poikkeavat verikokeiden tulokset [koholla oleva valkosolumäärä (leukosytoosi), veren kohonnut virtsahappopitoisuus (hyperurikemia); veren alentunut kalsiumpitoisuus (hypokalsemia); veren alentunut magnesiumpitoisuus (hypomagnesemia); veren alentunut natriumpitoisuus (hyponatremia); veren alentunut kaliumpitoisuus (hypokalemia), veren kohonnut kaliumpitoisuus (hyperkalemia), veren kohonnut fosfaattipitoisuus (hyperfosfatemia), veren kohonnut sappipigmentin pitoisuus (hyperbilirubinemia), verensokerin nousu (hyperglykemia), veren hyytymisen hidastuminen (pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, koholla oleva INR-arvo)]
- heikentynyt ruokahalu
- sekavuus
- pyörtyminen (synkopee)
- päänsärky
- huimaus
- näön sumentuminen
- nesteen kertyminen sydämen ympärille (sydänpussin effuusio)
- poikkeava tai nopea sydämensyke (takykardia, sinustakykardia)
- punoitus (punastus)
- kehon alentunut happitaso (hypoksia)
- keuhkoissa oleva neste (keuhkoödeema)
- nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, mikä saattaa aiheuttaa hengenahdistusta (keuhkopussin effuusio)
- hengitysvaikeudet (hengenahdistus)
- nenäverenvuoto
- yskä
- nielemisvaikeudet (dysfagia)
- ripuli
- ummetus
- suun kuivuminen tai suun turvotus tai arkuus (stomatiitti)
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia)
- ihon kutina (kutina)
- ihottumat
- liiallinen hikoilu (hyperhidroosi)
- erittäin pienet purppuranväriset, punaiset tai ruskeat iholäiskät (petekiat)
- kipu olkapäässä, niskassa/kaulassa, ranteissa, säärissä ja/tai käsivarsissa (raajakipu), rinnassa, selässä, nivelissä (artralgia), lihaksissa (myalgia) tai luissa
- lihasheikkous
- munuaiset lakkaavat äkillisesti toimimasta (akuutti munuaisvaurio) ja/tai poikkeavat munuaisten toimintakokeiden tulokset (kohonnut veren kreatiniinipitoisuus)
- flunssan kaltaiset oireet, kuten särky ja kipu, kuume ja vilunväristykset
- rintakipu
- yleinen pahoinvointi (huononolontunne)
- poikkeava sydämensyke (pidentynyt QT-väli sydänsähkökäyrässä)
- verikokeilla havaitut kohonnut veren entsyymien pitoisuudet (laktaattidehydrogenaasi, alkalinen fosfataasi ja kreatiinifosfokinaasi)

- punoitus, kylmänväreet, kohtaukset, kuume, hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine, nopea syke, äkillinen kasvojen tai kielen turvotus tai nielemisvaikeudet infuusion aikana tai infuusion jälkeen ensimmäisenä hoitopäivänä (infuusion liittyvä reaktio)
- mustelmat (ruhjevammat).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- virtsatieinfektio
- iensairaus (gingiviitti), mukaan lukien ienverenvuoto
- poikkeavat verikokeiden tulokset [alentunut veren fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia), koholla oleva maitohappopitoisuus verenkierrossa (laktatiasidoosi/asidoosi), alentunut verenhyttymisproteiinin pitoisuus (alentunut veren fibrinogeenipitoisuus)]
- epätavalliset mielialan muutokset, mukaan lukien masennus ja ahdistuneisuus
- nukkumisongelmat (unettomuus)
- aivojen toiminnan häiriöt (enkefalopatia / metabolinen enkefalopatia)
- aivohalvaus
- kasvojen liikkeiden häviäminen (kasvojen paralyysi)
- pysyvä paha maku suussa (dysgeusia)
- multipeliskleroosin pahentuminen (relapsi)
- uneliaisuus
- pistely tai tunnottomuus (parestesia, perifeerinen sensorinen neuropatia)
- lihasheikkous (perifeerinen motorinen neuropatia)
- silmän valkoisen osan verenvuoto (sidekalvoverenvuoto)
- silmän punoitus (silman verestys)
- silmässä olevat kelluvat hiutaleet (lasiaiskellujat)
- epäsäännöllinen syke, joka voi johtaa sydämen pysähtymiseen (supraventrikulaariset ekstrasystoliat, kammiovärinä, eteisvärinä)
- hidas syke (bradykardia)
- sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- keuhkot eivät toimi niin kuin niiden pitäisi, mikä aiheuttaa hengitysvajeen (hengityselimistön vajaatoiminta)
- koriseva hengitys (hengityksen vinkuminen)
- suu- ja/tai kurkkukipu (suunielun kipu)
- nopea hengitys (takypnea)
- turvonnut maha ja mahakipu
- kielirakkulat
- verinen rakkula kielessä (kielen hematooma)
- kasvojen, kielen, raajojen tai nivelten turvotus (angioödeema)
- punerrus, turvotus ja kipu kämmenissä ja/tai jalkapohjissa (palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä)
- nokkosihottuma (urtikaria)
- hiustenlähtö (alopecia)
- ihokipu
- kuivunut, punainen, kutiseva iho ja/tai haavoittuma alaraajoissa (staasidermatiitti)
- kylmä hiki
- ihon kuivuminen
- nivel-, lihas- ja/tai luukipu, mukaan lukien häntäluussa (muskuloskeletaalinen kipu, häntäluukipu)
- lihasspasmi
- lihaskipu, -heikkous, tumma tai ruskea virtsa (rabdomyolyyysi)
- munuaisten vajaatoiminta
- virtsausongelmat
- alaselkä- tai vatsakipu ja/tai virtsauskipu (virtsatiekipu)
- tihentynyt virtsaamistarve päiväaikaan (pollakiuria)
- poikkeava virtsakokeen tulos [koholla oleva proteiinipitoisuus (proteinuria)]

- kykenemättömyys sietää tämän lääkkeen haittavaikutuksia (lääkeintoleranssi)
- alhainen kehonlämpö (hypotermia)
- kuume tai alhainen kehon lämpötila, koholla oleva syke, lisääntynyt hengitystiheys (systeminen tulehdusvasteoireyhtymä)
- veren hyytymisen hidastuminen (näkyvät verikokeissa)
- bakteeritestin positiivinen tulos
- painonlasku.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ELZONRIS-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektio­pullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim. (EXP)). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamaton lääke­pullo: Säilytä ja kuljeta pakastettuna $-20\text{ °C:ssa} \pm 5\text{ °C:ssa}$

Pidä injektio­pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettu liuos: käytä välittömästi tai säilytä alle 25 °C:ssa ja käytä 4 tunnin sisällä. Kerran sulatettua injektio­pulloa ei saa pakastaa uudelleen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talous­jätteiden mukana. Sinua hoitava terveydenhuollon ammattilainen heittää pois lääkkeet, joita et enää käytä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ELZONRIS sisältää

- Vaikuttava aine on tagraksofuspi. Jokainen injektio­pullo sisältää 1 mg tagraksofuspiä 1 ml:ssa konsentraattia.
- Muut aineet ovat trometamoli, natriumkloridi, sorbitoli (E420) ja injektio­nesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, ”ELZONRIS sisältää sorbitolia (E420) ja natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

ELZONRIS-infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta, väritöntä nestettä. Liuoksessa voi olla muutama valkoinen tai läpikuultava hiukkanen.

Pakkauskoko on 1 lasinen injektio­pullo pakkausta kohti.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Yleiset varotoimet

Asianmukaista käsittelyä, mukaan lukien henkilönsuojaimet (esimerkiksi käsineet), ja syöpälääkkeiden hävittämistä koskevia ohjeita on noudatettava. Terveystieteiden ammattilaisen pitää valmistella infuusioliuos, ja hänen pitää käyttää asianmukaista aseptista tekniikkaa kaikessa tämän lääkevalmisteen käsittelyssä.

Valmistus ja antaminen

Infuusion valmistus

Varmista, että seuraavat tarvikkeet, joita tarvitaan annoksen valmistelussa ja antamisessa, ovat saatavissa, ennen kuin annat ELZONRIS-valmisteen lämmetä:

- yksi infuusioruiskupumppu
- yksi tyhjä 10 ml:n steriili injektiopullo
- injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta
- kolme 10 ml:n steriiliä ruiskua
- yksi 1 ml:n steriili ruisku
- yksi Mini-Bifuse-Y-liitin
- Microbore-letku
- yksi 0,2 µm:n polyeetterisulfonista valmistettu, vähän proteiineja sitova linjasuodatin.

Käytä liuosta vain, jos se on kirkasta ja väritöntä tai jos siinä on vain muutama valkoinen tai läpikuultava hiukkanen.

Anna injektiopullon lämmetä 25 °C:ssa tai alemmassa lämpötilassa enintään 1 tunnin ajan ulkopakkauksen sisällä. Sulatuksen jälkeen, älä pakasta valmistetta uudelleen.

Annosmäärän määrittäminen

Laskutoimitus, jolla määritetään annettavan ELZONRIS-kokonaisannos (ml) (ks. kohta 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS-annos (mikrog/kg)} \times \text{potilaan kehonpaino (kg)}}{\text{Laimennetun injektiopullon pitoisuus (100 mikrog/ml)}} = \text{Annettava kokonaisannos (ml)}$$

Lopullisen ELZONRIS-annoksen antaminen edellyttää 2-vaiheista prosessia:

1. vaihe – Valmistele 10 ml ELZONRIS-valmistetta vahvuudella 100 mikrogrammaa/ml

- Siirrä 9 ml injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta steriilillä 10 ml:n ruiskulla tyhjään, steriiliin 10 ml:n injektiopulloon.
- Pyörittele ELZONRIS-injektiopulloa kevyesti sen sisällön sekoittamiseksi, ota korkki pois ja vedä 1 ml sulatettua ELZONRIS-valmistetta valmisteen injektiopullosta steriilillä 1 ml:n ruiskulla.
- Siirrä 1 ml ELZONRIS-valmistetta 10 ml:n injektiopulloon, joka sisältää 9 ml injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta. Kääntelee injektiopulloa kevyesti vähintään 3 kertaa, jotta sen sisältö sekoittuu. Älä ravistele voimakkaasti.
- Laimentamisen jälkeen ELZONRIS-valmisteen loppupitoisuus on 100 mikrogrammaa/ml.

2. vaihe – Valmistele ELZONRIS-infusioletkusto

- Laske potilaan painon perusteella, kuinka paljon laimennettua ELZONRIS-valmistetta (100 mikrogrammaa/ml) tarvitaan.
- Vedä tarvittava määrä valmistetta uuteen ruiskuun. Jos laskettua potilaan annosta varten laimennettua ELZONRIS-valmistetta (100 mikrogrammaa/ml) tarvitaan yli 10 ml, toista 1. vaihe käyttäen toista ELZONRIS-injektiopulloa. Merkitse ELZONRIS-ruiskuun sen sisältö.
- Valmistele erilliseen ruiskuun vähintään 3 ml injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta, jolla huuhdellaan annosteluletkusto, kun ELZONRIS-annos on annettu.
- Merkitse huuhteluruiskuun, että siinä on injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta.
- Liitä injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta sisältävä huuhteluruisku yhteen Y-liittimen haaraan ja varmista, että puristin on suljettu.

- Liitä valmistetta sisältävä ruisku Y-liittimen toiseen haaraan ja varmista, että puristin on suljettu.
- Liitä Y-liittimen liitäntäpää Microbore-letkuun.
- Irrota korkki 0,2 µm:n suodattimen syöttöpuolesta ja kiinnitä se Microbore-letkun liitäntäpäähän.
- Avaa injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuostasisältävään huuhteluruiskuun kiinnitetyn Y-liittimen haaran puristin. Esitäytä Y-liitin risteyskohtaan saakka (älä esitäytä koko infuusioletkusta injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta). Sulje uudelleen puristin, joka on injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuostasisältävään huuhteluhaaran Y-liitinletkussa.
- Irrota korkki 0,2 µm:n suodattimen liitäntäpäästä ja aseta se sivuun. Avaa valmistetta sisältävään ruiskuun liitetyn Y-liittimen haaran puristin ja esitäytä koko infuusioletkusto, myös suodatin. Aseta korkki takaisin suodattimen päälle ja sulje uudelleen puristin, joka on valmistepuolen Y-liitinletkustossa. Infuusioletkusto on nyt valmis annoksen antamista varten.

Laimennettu liuos on käytettävä heti valmistamisen jälkeen.

Antaminen

1. Muodosta laskimoyhteys ja ylläpidä sitä injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta.
2. Anna valmisteltu ELZONRIS-annos infuusiona infuusioruiskupumpun avulla 15 minuutin kuluessa. Infuusion kokonaisuudesta hallitaan infuusioruiskupumpulla, jotta koko annoksen antaminen ja huuhtelu injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuosta voidaan tehdä 15 minuutin kuluessa.
3. Liitä ELZONRIS-ruisku infuusioruiskupumppuun, avaa puristin Y-liittimen ELZONRIS-puolelta ja anna valmisteltu ELZONRIS-annos.
4. Kun ELZONRIS-ruisku on tyhjennetty, irrota se pumpusta ja liitä infuusioruiskupumppuun injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuostasisältävä huuhteluruisku.
5. Avaa puristin Y-liittimen injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9 %) -vahvuuksista natriumkloridiliuostasisältävältä huuhtelupuolelta ja jatka infusointia infuusioruiskupumpulla ennalta määritetyllä virtauksella, jotta jäljellä oleva ELZONRIS-annos saadaan pakotettua ulos infuusioletkustosta. Näin varmistetaan, että sen koko annos annetaan.