

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg tagraksofuspa. Jedna bočica sadrži 1 mg tagraksofuspa.

Tagraksofuspa je fuzijski protein toksina difterije i interleukina-3 (IL-3) koji se dobiva tehnologijom rekombinantne DNA u bakteriji *Escherichia coli*.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 50 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna tekućina. Može biti prisutno nekoliko bijelih do prozirnih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ELZONRIS je indiciran kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neoplazmom blastičnih plazmacitoidnih dendritičkih stanica (engl. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*, BPDCN) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

ELZONRIS treba primjenjivati uz nadzor liječnika s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka. Treba biti dostupna odgovarajuća oprema za reanimaciju.

Doziranje

Preporučena doza je 12 µg/kg tagraksofuspa u obliku intravenske infuzije koja se primjenjuje u trajanju od 15 minuta, jednom dnevno, od 1. do 5. dana 21-dnevnog ciklusa. Razdoblje doziranja može se produžiti zbog kašnjenja doze do 10. dana ciklusa. Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Prvi ciklus liječenja

Prvi ciklus liječenja lijekom ELZONRIS treba primijeniti u bolničkom okruženju. Bolesnike treba nadzirati na pojavu znakova i simptoma preosjetljivosti ili sindroma kapilarnog curenja (vidjeti dio 4.4) najmanje 24 sata nakon posljednje infuzije.

Naredni ciklusi liječenja

ELZONRIS se može primjenjivati u bolničkom ili prikladnom izvanbolničkom okruženju koje posjeduje opremu za intenzivni nadzor bolesnika s hematopoetskim malignitetima koji primaju liječenje.

Premedikacija

Premedikacija bolesnika treba se sastojati od primjene antagonista H1 histaminskih receptora (npr. difenhidraminklorida), antagonista H2 histaminskih receptora, kortikosteroida (npr. 50 mg intravenskog metilprednizolona ili ekvivalenta) i paracetamola približno 60 minuta prije početka infuzije (vidjeti dio 4.4)

Prilagodbe doze

Potrebno je pratiti vitalne znakove i provjeriti razine albumina, transaminaza i kreatinina prije svake pripreme doze lijeka ELZONRIS. U Tablici 1 nalaze se preporučene modifikacije doze, a u Tablici 2 nalaze se smjernice za zbrinjavanje sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS).

Potrebno je učestalo pratiti vitalne znakove tijekom doziranja.

Tablica 1: Preporučene modifikacije režima doziranja lijeka ELZONRIS

Parametar	Kriteriji težine	Modifikacija doze
Albumin u serumu	Albumin u serumu < 3,5 g/dl ili smanjen za $\geq 0,5$ g/dl u odnosu na vrijednost izmjerenu prije početka aktualnog ciklusa	Pogledajte smjernice za zbrinjavanje sindroma kapilarnog curenja (Tablica 2)
Tjelesna težina	Povećanje tjelesne težine za $\geq 1,5$ kg u odnosu na težinu izmjerenu prethodnog dana liječenja prije doziranja	Pogledajte smjernice za zbrinjavanje sindroma kapilarnog curenja (Tablica 2)
Aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin aminotransferaza (ALT)	Povećanje ALT-a ili AST-a > 5 puta vrijednosti gornje granice normale	Zaustavite liječenje dok povišenje transaminaza ne bude $\leq 2,5$ puta vrijednosti gornje granice normale
Kreatinin u serumu	Kreatinin u serumu > 1,8 mg/dl (159 mikromol/l) ili klirens kreatinina < 60 ml/minuti	Zaustaviti liječenje dok se kreatinin u serumu ne spusti na $\leq 1,8$ mg/dl (159 mikromol/l) ili klirens kreatinina poboljša na ≥ 60 ml/minuti.
Sistolički krvni tlak	Sistolički krvni tlak ≥ 160 mmHg ili ≤ 80 mmHg	Zaustaviti liječenje dok sistolički krvni tlak ne bude < 160 mmHg ili > 80 mmHg.
Srčana frekvencija	Srčana frekvencija ≥ 130 otkucaja u minuti ili ≤ 40 otkucaja u minuti	Zaustaviti liječenje dok srčana frekvencija ne bude < 130 otkucaja u minuti ili > 40 otkucaja u minuti.
Tjelesna temperatura	Tjelesna temperatura ≥ 38 °C	Zaustavite liječenje dok tjelesna temperatura ne bude < 38 °C.
Reakcije preosjetljivosti	Blage ili umjerene	Zaustaviti liječenje do povlačenja svake blage ili umjerene reakcije preosjetljivosti. Nastaviti primjenu lijeka ELZONRIS pri istoj brzini infuzije.

Tablica 2: Smjernice za zbrinjavanje CLS-a

Vrijeme pojave	Znak/simptom CLS-a	Preporučena mjera	Vođenje doziranja lijeka ELZONRIS
Prije prve doze lijeka ELZONRIS u 1. ciklusu	Albumin u serumu < 3,2 g/dl	Primijenite ELZONRIS kada albumin u serumu bude $\geq 3,2$ g/dl	

Vrijeme pojave	Znak/simptom CLS-a	Preporučena mjera	Vođenje doziranja lijeka ELZONRIS
Tijekom doziranja lijeka ELZONRIS	Albumin u serumu < 3,5 g/dl	Primijenite 25 mg intravenskog albumina svakih 12 sati (ili češće ako je praktično) dok albumin u serumu ne bude $\geq 3,5$ g/dl I nije smanjen za $\geq 0,5$ g/dl u odnosu na vrijednost izmjerenu prije početka doziranja u aktualnom ciklusu	Pauzirajte doziranje dok se ne povuče predmetni znak/simptom CLS-a ¹
	Albumin u serumu smanjen za $\geq 0,5$ g/dl u odnosu na vrijednost izmjerenu prije početka doziranja lijeka ELZONRIS u aktualnom ciklusu		
	Povećanje tjelesne težine prije doziranja za $\geq 1,5$ kg u odnosu na težinu izmjerenu prethodni dan prije doziranja	Primijenite 25 mg intravenskog albumina (svakih 12 sati ili češće ako je praktično) i kontrolirajte status tekućine kako je klinički indicirano (npr. u pravilu intravenskim tekućinama i vazopresorima ako je bolesnik hipotenzivan i diureticima ako je bolesnik normotenzivan ili hipertenzivan) dok se povećanje tjelesne težine ne riješi (tj. povećanje tjelesne težine više ne bude $\geq 1,5$ kg u odnosu na težinu izmjerenu prethodni dan prije doziranja).	
	Edem, hipervolemija i/ili hipotenzija	Primijenite 25 g intravenskog albumina (svakih 12 sati ili češće ako je praktično) dok albumin u serumu ne bude $\geq 3,5$ g/dl. Primijenite 1 mg/kg metilprednizolona (ili ekvivalenta) dnevno, do povlačenja znaka/simptoma CLS-a ili kako je klinički indicirano. Agresivno zbrinjavanje statusa tekućine i hipotenzije ako je prisutna, što može uključivati intravenske tekućine i/ili diuretike ili druge oblike zbrinjavanja krvnog tlaka, do povlačenja znaka/simptoma CLS-a ili kako je klinički indicirano.	

¹ Ako se pauzira doza lijeka ELZONRIS:

- Primjena lijeka ELZONRIS može se nastaviti u istom ciklusu ako su se povukli svi znakovi/simptomi CLS-a i bolesniku nisu bile potrebne mjere za liječenje hemodinamičke nestabilnosti.
- Primjenu treba pauzirati ostatak ciklusa ako se znakovi/simptomi CLS-a nisu povukli ili ako su bolesniku bile potrebne mjere za liječenje hemodinamičke nestabilnosti (npr. bila je potrebna primjena intravenskih tekućina i/ili vazopresora radi liječenja hipotenzije) (čak i ako su se znakovi/simptomi povukli).
- Primjena se smije nastaviti u narednom ciklusu samo ako su se povukli svi znakovi/simptomi CLS-a i bolesnik je hemodinamički stabilan.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nema dostupnih podataka za bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka za bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike starije od 65 godina (vidjeti dio 5.2). Sigurnost u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) bila je općenito slična kao u bolesnika mlađih od 65 godina koji su primali ELZONRIS.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ELZONRIS u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

ELZONRIS je namijenjen za intravensku primjenu.

Pripremljenu dozu razrijeđenog lijeka ELZONRIS treba primijeniti putem infuzijske pumpe sa štrcaljkom (perfuzora) u trajanju od 15 minuta. Ukupno vrijeme infuzije treba kontrolirati pomoću infuzijske pumpe sa štrcaljkom kako bi se primijenila cijela doza i 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekciju u roku od 15 minuta.

ELZONRIS se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili bolus. Treba ga primjenjivati putem zasebne intravenske linije i ne smije se miješati s drugim lijekovima (vidjeti dio 6.2).

Prije primjene infuzije treba uspostaviti venski pristup i održavati ga 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju.

Za upute o pripremi i primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom kapilarnog curenja

Sindrom kapilarnog curenja (CLS), uključujući po život opasne i smrtne slučajeve, prijavljen je kod većine događaja koji su se javili u prvih pet dana prvog ciklusa liječenja. Najčešći znakovi i simptomi CLS-a bili su povećanje tjelesne težine, hipoalbuminemija i hipotenzija. Incidencija povećanja tjelesne težine, hipoalbuminemije, hipotenzije i povećanja alkalne fosfataze u krvi bila je veća u bolesnika kod koji se javio CLS u usporedbi s bolesnicima kod kojih se nije javio CLS. Zatajenje bubrega i akutna ozljeda bubrega prijavljeni su u dva bolesnika s BPDCN-om i jednog bolesnika s AML-om kao posljedicom CLS-a (vidjeti dio 4.8).

Prije početka terapije bolesnik mora imati adekvatnu srčanu funkciju i albumin u serumu $\geq 3,2$ g/dl. Tijekom liječenja redovito pratite razine albumina u serumu prije primjene svake doze ili češće ako je klinički indicirano. Pored toga, bolesnike je potrebno pregledati na druge znakove/simptome CLS-a uključujući povećanje tjelesne težine, pojavu novog ili pogoršanje postojećeg edema, uključujući plućni edem, i hipotenziju što uključuje hemodinamičku nestabilnost (vidjeti Tablicu 2).

Bolesnike treba upoznati s karakterističnim simptomima CLS-a i upozoriti ih kada trebaju zatražiti hitnu liječničku pomoć. Mogu biti potrebni intravenska nadoknada albumina i prekidi doziranja (vidjeti dio 4.2).

Reakcije preosjetljivosti

Teške reakcije preosjetljivosti prijavljene su kod primjene lijeka ELZONRIS. Često prijavljene reakcije uključuju osip (generalizirani/makulopapularni), piskanje pri disanju, pruritus, angioedem, oticanje lica i naleti crvenila (vidjeti dio 4.8). Nadzirite bolesnike na pojavu reakcija preosjetljivosti tijekom liječenja. Ovisno o težini i potrebnim intervencijama, privremeno zaustavite liječenje te ga nastavite nakon povlačenja simptoma (vidjeti dio 4.2).

Hematološki poremećaji

U bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom ELZONRIS prijavljene su trombocitopenija i neutropenija (vidjeti dio 4.8). Većina događaja prijavljena je u 1. ciklusu i 2. ciklusu liječenja, a nije ograničavala dozu i nije se ponovno javljala u kasnijim ciklusima. Bolesnike treba rutinski nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim indikacijama.

Sindrom tumorske lize

ELZONRIS može izazvati sindrom tumorske lize (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) koji može dovesti do smrti zbog brze antitumorske aktivnosti (vidjeti dio 4.8).

TLS se prepoznaje na osnovu kliničke prezentacije i simptoma, uključujući akutno zatajenje bubrega, hiperkalemiju, hipokalcijemiju, hiperuricemiju ili hiperfosfatemiju izazvanu tumorskom lizom. Bolesnike za koje se smatra da su izloženi povišenom riziku od pojave TLS-a zbog visokog tumorskog opterećenja treba zbrinjavati kako je kliničkim indicirano, uključujući korekciju poremećaja elektrolita, praćenje funkcije bubrega i ravnoteže tekućina te primjenu suportivne skrbi.

Hepatotoksičnost

Primjena lijeka ELZONRIS povezana je s povišenim jetrenim enzimima (vidjeti dio 4.8). Akutno zatajenje jetre i jetrena encefalopatija prijavljene su u bolesnika koji je primao ELZONRIS u višoj dozi (16 µg/kg). Tijekom liječenja potrebno je redovito pratiti razine ALT-a i AST-a prije početka primjene svake doze. Liječenje je potrebno privremeno zaustaviti ako se transaminaze povećaju na više od 5-erostruke vrijednosti gornje granice normale te nastaviti s liječenjem kada povišenja transaminaza bude ≤ 2,5-erostruke vrijednosti gornje granice normale (vidjeti dio 4.2).

Lezije koroidnog pleksusa

Koroidni pleksitis je identificiran tijekom nekliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.3). Iako nije primijećen u kliničkim ispitivanjima, u slučaju pojave kliničkih simptoma ili znakova koji ukazuju na moguće oštećenje središnjeg živčanog sustava (SŽS), preporučuje se potpuni klinički pregled i neurološko snimanje, što obuhvaća oftalmoskopiju i magnetsku rezonanciju mozga.

BPDCN koji zahvaća SŽS

Nije poznato prolazi li tagraksofusp kroz krvno-moždanu barijeru. Ako je prisutna bolest SŽS-a treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test na trudnoću proveden unutar 7 dana prije početka terapije. Mora se koristiti učinkovita kontracepcija prije primjene prve doze te najmanje tjedan dana nakon zadnje doze.

Nasljedno nepodnošenje fruktoze

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primati ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Osjetljivost na natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po mililitru, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test na trudnoću proveden unutar 7 dana prije početka terapije. Mora se koristiti učinkovita kontracepcija prije primjene prve doze te najmanje tjedan dana nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka ELZONRIS u trudnica.

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije u životinja s tagraksofuspom (vidjeti dio 5.3).

ELZONRIS se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće izuzev ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje tagraksofuspom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tagraksofusp/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za dojenje novorođenčad/dojenčad.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom ELZONRIS te najmanje tjedan dana nakon zadnje doze.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s tagraksofuspom (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o učinku tagraksofuspa na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ELZONRIS ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnija nuspojava koja se može javiti tijekom liječenja lijekom ELZONRIS je CLS (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4) koji je prijavljen u 18 % bolesnika, a medijan vremena do njegove pojave iznosio je 6 dana.

Nuspojave koje su se javile u ≥ 20 % bolesnika koji su primali lijek ELZONRIS bile su hypoalbuminemija, povišene transaminaze, trombocitopenija, mučnina, umor i pireksija.

Nuspojave 3. i većeg stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) koje su se javile u > 5 % bolesnika bile su povišene transaminaze, trombocitopenija i anemija.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojave navedena je po MedDRA klasifikaciji organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC) na razini preporučenog pojma. Učestalost nuspojave definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Nuspojave opisane u ovom dijelu identificirane su u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s hematološkim malignitetima (N=176), što uključuje 89 bolesnika s BPDCN-om. U ovim ispitivanjima ELZONRIS je primjenjivan kao monoterapija u dozama od 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (12/176, 7 %), 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (9/176,

5 %) i 12 µg/kg (155/176, 88 %). Incidencija i težina nuspojava u bolesnika s BPDCN-om bile su slične onima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Tablica 3: Tablični popis nuspojava: po MedDRA klasifikaciji organskih sustava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava svih stupnjeva prema CTCAE	Učestalost nuspojava 3. i većeg stupnja prema CTCAE
Infekcije i infestacije	često celulitis manje često pneumonija infekcija mokraćnih puteva gingivitis	nema
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često trombocitopenija anemija često febrilna neutropenija neutropenija leukopenija leukocitoza limfopenija	vrlo često trombocitopenija često febrilna neutropenija anemija neutropenija leukopenija limfopenija manje često leukocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	često sindrom oslobađanja citokina	manje često sindrom oslobađanja citokina
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često hipoalbuminemija često smanjen apetit sindrom tumorske lize hiperglikemija hiperuricemija hipokalcijemija hipomagnezijemija hiponatrijemija hipokalijemija hiperkalijemija hiperfosfatemija manje često hipofosfatemija laktacidoza acidoza	često sindrom tumorske lize hiperglikemija hipoalbuminemija hiponatrijemija manje često hiperuricemija hipokalcijemija hipokalijemija laktična acidoza acidoza
Psihijatrijski poremećaji	često konfuzno stanje manje često anksioznost depresija nesanica promjene mentalnog statusa	nema
Poremećaji živčanog sustava	često sinkopa glavobolja omaglica manje često encefalopatija metabolička encefalopatija cerebrovaskularni inzult paraliza lica disgeuzija relaps multiple skleroze	često sinkopa manje često cerebrovaskularni inzult metabolička encefalopatija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava svih stupnjeva prema CTCAE	Učestalost nuspojava 3. i većeg stupnja prema CTCAE
	somnolencija parestezija parosmija periferna motorna neuropatija periferna senzorna neuropatija	
Poremećaji oka	često zamućen vid manje često konjuktivalno krvarenje očna hiperemija „mušice“ u staklastom tijelu	nema
Srčani poremećaji	često perikardijalni izljev tahikardija sinusna tahikardija manje često fibrilacija ventrikula supraventrikularne ekstrasistole fibrilacija atrijske bradikardija infarkt miokarda	manje često fibrilacija ventrikula perikardijalni izljev sinusna tahikardija infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	vrlo često sindrom kapilarnog curenja hipotenzija ^a često navale crvenila manje često hipertenzija hematom	često sindrom kapilarnog curenja hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često hipoksija plućni edem dispneja epistaksa pleuralni izljev kašalj manje često respiratorno zatajenje piskanje pri disanju orofaringealni bol tahipneja	često hipoksija plućni edem manje često respiratorno zatajenje dispneja
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često mučnina povraćanje često disfagija proljevanje stomatitis dispepsija suha usta konstipacija manje često distenzija abdomena bol u abdomenu krvarenje desni mehurići na jeziku hematom na jeziku	manje često mučnina
Poremećaji jetre i žuči	često hiperbilirubinemija	nema

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava svih stupnjeva prema CTCAE	Učestalost nuspojava 3. i većeg stupnja prema CTCAE
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često pruritus osip ^b hiperhidroza petehije manje često angioedem oticanje lica sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije urtikarija alopecija bolovi na koži stazni dermatitis hladan znoj suha koža	manje često angioedem osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često bol u leđima bol u kostima mialgija artralgija bol u ekstremitetu slabost mišića manje često mišićnokoštani bolovi kokcidinija spazam mišića rabdomioliza	manje često bol u leđima artralgija rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često akutna ozljeda bubrega manje često zatajenje bubrega retencija urina bol u mokraćnim putevima polakisurija proteinurija	manje često akutna ozljeda bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često pireksija zimica umor ^c periferni edem ^d često bolest slična gripi bol u prsištu bol malaksalost manje često nepodnošenje lijeka hipotermija sindrom sistemskog upalnog odgovora	često umor manje često pireksija zimica periferni edem nepodnošenje lijeka
Pretrage	vrlo često povišene transaminaze ^e porast tjelesne težine često produljenje QT intervala na elektrokardiogramu povećanje alkalne fosfataze u krvi povećanje kreatinina u krvi povećanje laktat dehidrogenaze u krvi povećanje kreatin fosfokinaze u krvi	vrlo često povišene transaminaze manje često produljenje QT intervala na elektrokardiogramu povećanje laktat dehidrogenaze u krvi pozitivan bakterijski test

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava svih stupnjeva prema CTCAE	Učestalost nuspojava 3. i većeg stupnja prema CTCAE
	produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme povećanje međunarodnog normaliziranog omjera manje često smanjenje fibrinogena u krvi pozitivan bakterijski test gubitak tjelesne težine	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često reakcija povezana s infuzijom kontuzija	manje često reakcija povezana s infuzijom

^a Uključuje proceduralnu hipotenziju, ortostatsku hipotenziju

^b Uključuje pustularni osip, makulopapularni osip, eritemski osip, generalizirani osip, makularni osip

^c Uključuje asteniju, letargiju

^d Uključuje generalizirani edem, edem, periferno oticanje, zadržavanje tekućine, preopterećenje tekućinom, periorbitalni edem, hipervolemija

^e Uključuje povećanje ALT-a/AST-a, povećanje rezultata pretraga funkcije jetre, povećanje jetrenih enzima

Opis odabranih nuspojava

sindrom kapilarnog curenja

Sindrom kapilarnog curenja prijavljen je u 18 % bolesnika (32/176), od čega je 12 % (21/176) slučajeva bilo 2. stupnja, 3 % (6/176) 3. stupnja, 1 % (2/176) 4. stupnja, a u 1,7 % došlo je do smrti (3/176). Od 25 bolesnika koji su nastavili liječenje nakon pojave CLS-a, u samo jednog bolesnika je zabilježena ponovna pojava CLS-a. Srednje vrijeme do pojave CLS-a bilo je kratko (6 dana), a kod svih osim dva bolesnika CLS se prvi put javio u 1. ciklusu. CLS se ni kod jednog bolesnika nije po prvi put javio nakon 2. ciklusa. Ukupna incidencija CLS-a bila je slična u bolesnika s BPDCN-om (20 %, 18/89), pri čemu je 12 % (11/89) slučajeva bilo 2. stupnja, 2 % (2/89) 3. stupnja, 2 % (2/89) 4. stupnja, a 3 su slučaja završila smrću (3 %). Bolesnici su morali imati adekvatnu srčanu funkciju prije primjene lijeka ELZONRIS (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hepatotoksičnost

Povišenje ALT-a prijavljeno je kao nuspojava u 47 % (83/176), a AST-a u 46 % (81/176) bolesnika liječenih lijekom ELZONRIS u monoterapiji. Povišenja ALT-a i AST-a ≥ 3 . stupnja prijavljena su u 23 % (40/176) odnosno 23 % (40/176) bolesnika. Povišenja jetrenih enzima javila su se u većine bolesnika u 1. ciklusu i povlačila su se nakon prekida primjene doze (vidjeti dio 4.4). Slično vrijeme pojave i incidencija zabilježeni su u bolesnika s BPDCN-om, kod kojih je 51 % (45/89) bolesnika imalo štetni događaj povišenja ALT-a i AST-a, s povišenjima ALT-a i AST-a ≥ 3 . stupnja prijavljenima u 28 % (25/89) i 29 % (26/89). Dva bolesnika s BPDCN-om ispunjavala su laboratorijske kriterije za Hyjev zakon; u oba slučaja abnormalni rezultati laboratorijskih pretraga zabilježeni su tijekom 1. ciklusa.

Hematološki poremećaji

Trombocitopenija je prijavljena u 30 % (53/176) bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom ELZONRIS i u 35 % (31/89) bolesnika s BPDCN-om. Trombocitopenija ≥ 3 . stupnja prijavljena je u 23 % (40/176) bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom ELZONRIS i u 26 % (23/89) bolesnika s BPDCN-om. Većina slučajeva trombocitopenije prijavljena je u 1. ciklusu i 2. ciklusu liječenja. Neutropenija je prijavljena u 9 % (15/176) bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom ELZONRIS i u 11 % (10/89) bolesnika s BPDCN-om, a slučajevi ≥ 3 . stupnja prijavljeni su u 6 % (11/176) odnosno 8 % (7/89) bolesnika.

Preosjetljivost

Reakcije karakteristične za preosjetljivost prijavljene su u 19 % (33/176) bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom ELZONRIS i u 17 % (15/89) bolesnika s BPDCN-om, a slučajevi ≥ 3 . stupnja prijavljeni su u 3 % (6/176) odnosno 4 % (4/89) bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

Imunološki odgovor je ispitivan procjenom serumske reaktivnosti vezivanja za tagraksofusp (antitijela na lijek; engl. anti-drug antibodies, ADA) i neutralizirajućih antitijela inhibicijom funkcionalne aktivnosti. Imunološki odgovor je ispitan pomoću dva imunološka testa. Prvim testom detektirala se reaktivnost na tagraksofusp (ADA), dok se drugim testom detektirala reaktivnost na interleukin-3 (IL-3) dio tagraksofuspa. Dva stanična testa korištena su za ispitivanje prisutnosti neutralizirajućih antitijela inhibicijom funkcionalne aktivnosti lijeka na razini stanice.

U 190 bolesnika koji su primali lijek ELZONRIS u četiri klinička ispitivanja:

- Devedeset četiri posto (176/187) bolesnika procjenjivih na prisutnost postojećih ADA na početku ispitivanja prije liječenja potvrđeno je pozitivno, od čega je 27 % bolesnika bilo pozitivno na neutralizirajuća antitijela. Visoka prevalencija ADA na početku ispitivanja bila je očekivana zbog imunizacije protiv difterije.
- Sto posto (N=170) bolesnika procjenjivih na ADA nastale tijekom liječenja bilo je pozitivno, a većina bolesnika je imala povećanje titra ADA do kraja 2. ciklusa primjene lijeka ELZONRIS.
- Devedeset dva posto (155/169) bolesnika pozitivnih na ADA procjenjivih na prisutnost neutralizirajućih antitijela nakon liječenja bilo je pozitivno na neutralizirajuća antitijela.
- Sedamdeset pet posto (129/171) bolesnika procjenjivih na anti-IL-3 antitijela nastala tijekom liječenja bilo je pozitivno, a većina bolesnika bila je pozitivna do 3. ciklusa primjene lijeka ELZONRIS.
- Sedamdeset četiri posto (93/126) bolesnika pozitivnih na anti-IL-3 antitijela i procjenjivih na prisutnost neutralizirajućih antitijela bilo je pozitivno na neutralizirajuća antitijela.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja lijekom ELZONRIS. U slučaju predoziranja bolesnika treba pažljivo nadzirati u pogledu pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi; ostali antineoplastični lijekovi
ATK oznaka: L01XX67

Mehanizam djelovanja

Tagraksofusp je citotoksin usmjeren na CD123. Tagraksofusp je fuzijski protein koji se sastoji od rekombinantnog ljudskog interleukina-3 (IL-3) i skraćenog toksina difterije (engl. *diphtheria toxin*, DT) te cilja stanice koje izražavaju CD123. Tagraksofusp dovodi do ireverzibilne inhibicije sinteze proteina ciljnih stanica inaktivacijom elongacijskog faktora 2 (EF2), što dovodi do apoptoze (stanične smrti).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje STML-401-0114 bilo je višestapno (s eskalacijom doze u 1. etapi, ekspanzijom u 2. etapi, konfirmatorno u 3. etapi, s nastavkom pristupa u 4. etapi), nerandomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje lijeka ELZONRIS. ELZONRIS je primjenjivan u 65 prethodno neliječenih i 19 prethodno liječenih odraslih bolesnika s BPDCN-om prema klasifikaciji SZO-a koji su primali dozu od 12 µg/kg od 1. do 5. dana tijekom više 21-dnevnih ciklusa (Tablica 4). Bolesnici s poznatom aktivnom ili suspektnom leukemijom SŽS-a nisu uključeni u ispitivanje. Primarna mjera ishoda bila je stopa potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR: potpuno povlačenje bolesti) potpuni klinički odgovor (CRc: CR s rezidualnim poremećajima kože koji nisu indikativni za aktivnu bolest). Kod svih 65 prethodno neliječenih bolesnika lijek ELZONRIS je doveo do stope CR/CRc od 56,9 % (95 %-tni interval pouzdanosti: 44,0; 69,2), što je uključivalo 13 bolesnika u kohorti za potvrdu djelotvornosti u kojoj je stopa CR/CRc iznosila 53,8 % (95 %-tni interval pouzdanosti: 25,1; 80,8) (Tablica 5).

Početne karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 4, a ključne mjere djelotvornosti u Tablici 5.

Tablica 4: Početni demografski podaci o bolesnicima s neliječenim BPDCN-om koji su primali 12 µg/kg lijeka ELZONRIS

Parametar	Neliječeni BPDCN N=65
Spol, N (%)	
Muški	52 (80)
Ženski	13 (20)
Rasa N (%)	
Bijela	57 (88)
Druga	8 (12)
Dob (godine)	
Medijan	68
Minimalno, maksimalno	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN na početku ispitivanja, N (%)	
Koža	60 (92)
Koštana srž	32 (49)
Periferna krv	17 (26)
Limfni čvorovi	33 (51)
Visceralni organi	10 (15)

Tablica 5: Mjere djelotvornosti u bolesnika s neliječenim BPDCN-om koji su primali 12 µg/kg lijeka ELZONRIS

Parametar	Konfirmatorna kohorta N=13	Neliječeni BPDCN N=65
Stopa odgovora		
Stopa CR-a/CRc-a*, N (%) (95 %-tni interval pouzdanosti)	7 (54) (25,1; 80,8)	37 (57) (44,0; 62,9)
Trajanje CR-a/CRc-a (mjeseci)** Medijan	NP	7,3

Parametar	Konfirmatorna kohorta N=13	Neliječeni BPDCN N=65
Minimalno, maksimalno	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Ukupna stopa odgovora, N (%) (95 %-tni interval pouzdanosti)	10 (77) (46,2; 95,0)	49 (75) (63,1; 85,2)
Potpورا do transplantacije matičnih stanica		
Stopa, N (%) (95 %-tni interval pouzdanosti)	6 (46) (19,2; 74,9)	21 (32) (21,2; 45,1)
Ukupno preživljenje		
Medijan	18,9 (5,2, NP)	12,3 (9,3; 35,9)
Minimalno, maksimalno	0,2, 28,9	0,2; 49,7
12-mjesečno preživljenje, % (95 %-tni interval pouzdanosti)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18-mjesečno preživljenje, % (95 %-tni interval pouzdanosti)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24-mjesečno preživljenje, % (95 %-tni interval pouzdanosti)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc se definira kao potpuni odgovor s rezidualnim poremećajima kože koji nisu indikativni za aktivnu bolest.

** Trajanje CR-a/CRc-a uključuje bolesnike koji su primali potporu do transplantacije matičnih stanica

NP=nije procijenjeno

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ELZONRIS u svim podskupinama pedijatrijske populacije za BPDCN (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetičke svojstva

Farmakokinetika tagraksofuspa procjenjivana je u 43 bolesnika s BPDCN-om. Većina bolesnika (n=38) imala je već postojeća antitijela na lijek (ADA) protiv komponente toksina difterije (DT) zahvaljujući ranijem cijepljenju. Postojeći ADA doveli su do većeg klirensa i nižih koncentracija tagraksofuspa. Tijekom liječenja svi bolesnici su razvili visok titar ADA i u značajnoj mjeri smanjili razine slobodnog tagraksofuspa (vidjeti u nastavku). Svi podaci koji se navode u nastavku temelje se na koncentracijama slobodnog tagraksofuspa u bolesnika s BPDCN-om bez postojećih antitijela na lijek (ADA, n=5) u prvom ciklusu liječenja. Za bolesnike s BPDCN-om s postojećim ADA (n=38) uključene su opisne informacije.

Distribucija

Nakon primjene lijeka ELZONRIS u dozi od 12 µg/kg putem 15-minutne infuzije u bolesnika s BPDCN-om bez postojećih antitijela na lijek (ADA, N=5), srednje (SD) nevezano područje ispod krivulje koncentracije lijeka u plazmi tijekom vremena (AUC_{unbound}) za slobodni tagraksofusp 1. dana prvog ciklusa liječenja (C1D1) iznosilo je 230 (123) sat*µg/l, a maksimalna nevezana koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosila je 162 (58,1) µg/l.

A vrijednost (SD) volumena distribucije slobodnog tagraksofuspa na C1D1 iznosila je 5,1 (1,9) l u 4 bolesnika s BPDCN-om bez postojećih ADA.

Eliminacija

Očekuje se da se tagraksofusp razgrađuje na peptide i svoje sastavne aminokiseline putem proteolize, bez sudjelovanja CYP-a ili transportera.

Srednji (SD) klirens slobodnog tagraksofuspa na C1D1 iznosio je 7,1 (7,2) l/sat u 4 bolesnika s BPDCN-om bez postojećih ADA, a srednja (SD) vrijednost poluvijeka eliminacije tagraksofuspa iznosila je 0,7 (0,3) sati.

Stvaranje antitijela na lijek s utjecajem na farmakokinetiku

Bolesnici s postojećim ADA imali su niže koncentracije nevezanog tagraksofuspa u plazmi (AUC i C_{max}) na C1D1 nego bolesnici bez postojećih ADA. Zbog ograničenja bioanalitičke metode u prisutnosti ADA, nije moguće utvrditi kvantitativne farmakokinetičke parametre u ovih bolesnika.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Podaci prikupljeni tijekom 3. ciklusa pokazali su povećane titre ADA i značajno smanjene koncentracije slobodnog tagraksofuspa. Međutim, klinička djelotvornost dokazana je nakon 1. ciklusa unatoč smanjenoj izloženosti. Zbog ograničenja bioanalitičke metode, korisnost koncentracija slobodnog tagraksofuspa kao prediktora odgovora je ograničena.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Zbog ograničenja bioanalitičke metode, smatra se da farmakokinetika tagraksofuspa u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i utjecaj tjelesne težine, starosne dobi i spola nisu poznati.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tagraksofuspa nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti ili genotoksičnosti tagraksofuspa. Tagraksofusp je rekombinantni protein i stoga se ne očekuje da ima izravnu interakciju s DNA.

Pri dozama koje su za $\geq 1,6$ puta veće od preporučene doze u ljudi na temelju površine tijela, teška bubrežna tubularna degeneracija/nekroza primijećena je u makaki majmuna. Pri dozama jednakim preporučenoj dozi u ljudi, degeneracija/nekroza koroidnog pleksusa u mozgu primijećena je u makaki majmuna. Ovi su nalazi obično primijećeni nakon 5 dana dnevnog doziranja. Reverzibilnost ovih nalaza nije ispitivana pri nižim dozama, ali su se nalazi pokazali ireverzibilnim i progresivno postajali ozbiljnijim pri dozama koje su za 1,6 puta veće od preporučene doze u ljudi, 3 tjedna nakon završetka doziranja. Smatra se da su ovi nalazi koji se odnose na bubrege i koroidni pleksus vjerojatno značajni za kliničku situaciju.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s tagraksofuspom. Procjena rizika na osnovu literature ukazuje da izloženost egzogenom IL-3 ili blokada signala IL-3 može dovesti do embriotoksičnih učinaka na fetusnu hematopoezu i embriofetalni razvoj. Nisu poznati učinci izlaganja toksinu difterije na placentni i embriofetalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamol
natrijev klorid
sorbitol (E420)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon otvaranja

S mikrobiološkog stanovišta, lijek nakon otvaranja treba razrijediti i odmah primijeniti u obliku infuzije.

Nakon pripreme otopine za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 4 sata na 25 °C.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti zamrznuto (-20 °C ±5 °C).

Nakon što se jednom odmrzne, lijek se ne smije ponovno zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tip I plus s čepom od butilne gume i aluminijskim/plastičnim „flip-off“ zatvaračem, koja sadrži 1 ml koncentrata

Veličine pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere

Potrebno je pridržavati se postupaka za pravilno rukovanje, uključujući postupke koji se odnose na osobnu zaštitnu opremu (npr. rukavice) i odlaganje lijeka protiv raka.

Otopinu za infuziju treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom odgovarajuće aseptičke tehnike za vrijeme rukovanja ovim lijekom.

Priprema i primjena

Priprema infuzije

Prije odmrzavanja lijeka ELZONRIS pripremite sljedeći pribor potreban za pripremu i primjenu doze:

- jedna infuzijska pumpa sa štrcaljkom
- jedna prazna sterilna bočica od 10 ml
- 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekciju
- tri sterilne štrcaljke od 10 ml
- jedna sterilna štrcaljka od 1 ml
- jedan mini dvostruki (engl. *bifuse*) Y priključak
- cjevčica malog promjera (engl. *microbore*)
- jedan linijski filter od polietersulfona s porama od 0,2 µm i niskim vezanjem proteina

Koristiti samo ako je otopina bistra i bezbojna ili sadrži mali broj bijelih do prozirnih čestica. Ostaviti bočicu da se odmrzne na temperaturi od 25 °C ili nižoj tijekom sat vremena u kutiji. Nakon što je jednom odmrzne, bočica se ne smije ponovno zamrzavati.

Određivanje količine doze

Izračun za određivanje ukupne doze lijeka ELZONRIS (ml) koju treba primijeniti (vidjeti dio 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS doza } (\mu\text{g/kg}) \times \text{tjelesna težina bolesnika (kg)}}{\text{Razrijeđena koncentracija u bočici (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{Ukupna doza (ml) koju treba primijeniti}$$

Priprema konačne doze lijeka ELZONRIS sastoji se od dva koraka:

1. korak – priprema 10 ml od 100 µg/ml lijeka ELZONRIS

- Sterilnom štrcaljkom od 10 ml prenesite 9 ml otopine natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml) u praznu sterilnu bočicu od 10 ml.
- Oprezno vrtite bočicu s lijekom ELZONRIS da izmiješate sadržaj u njoj, skinite čep i sterilnom štrcaljkom od 1 ml izvucite 1 ml odmrznutog lijeka ELZONRIS iz bočice s lijekom.
- Prenesite 1 ml lijeka ELZONRIS u bočicu od 10 ml koja sadrži 9 ml otopine natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml). Nježno preokrenite bočicu najmanje 3 puta da izmiješate sadržaj. Nemojte jako tresti.
- Nakon razrijeđivanja konačna koncentracija lijeka ELZONRIS iznosi 100 µg/ml.

2. – Priprema kompleta za infuziju lijeka ELZONRIS.

- Izračunajte potrebni volumen razrijeđenog lijeka ELZONRIS (100 µg/ml) na osnovu tjelesne težine bolesnika.
- Izvucite potrebni volumen u novu štrcaljku (ako je potrebno više od 10 ml razrijeđenog lijeka ELZONRIS (100 µg/ml) za izračunatu dozu za bolesnika, ponovite 1. korak s drugom bočicom lijeka ELZONRIS). Označite štrcaljku s lijekom ELZONRIS.
- Pripravite zasebnu štrcaljku s najmanje 3 ml otopine natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml) koja će se koristiti za ispiranje kompleta za primjenu nakon davanja doze lijeka ELZONRIS.
- Označite štrcaljku za ispiranje otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml).
- Spojite štrcaljku za ispiranje otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml) na jedan krak Y priključka i provjerite je li stezaljka zatvorena.
- Spojite štrcaljku s lijekom na drugi krak Y priključka i provjerite je li stezaljka zatvorena.
- Spojite terminalni kraj Y priključka na cjevčicu s malim promjerom.
- Skinite čep sa dolazne strane filtra od 0,2 µm i pričvrstite ga na terminalni kraj cjevčice s malim promjerom.
- Skinite kapicu s kraka Y priključka koji je spojen na štrcaljku za ispiranje otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml). Ispirite Y priključak do spoja (ne ispirite cjelokupni komplet za infuziju otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml). Vratite stezaljku na cijev Y priključka na kraku za ispiranje otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml).
- Skinite čep s terminalnog kraja filtra od 0,2 µm i odložite ga na stranu. Skinite stezaljku s kraka Y priključka koji je spojen na štrcaljku s lijekom i ispirite cijeli komplet za infuziju, uključujući filter. Vratite čep na filter, a zatim vratite stezaljku na cijev Y priključka na strani koja sadrži lijek. Komplet za infuziju sada je spreman za primjenu doze.

Razrijeđenu otopinu treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Primjena

1. Uspostavite venski pristup i održavajte ga sterilnom 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju).
2. Primijenite pripremljenu dozu lijeka ELZONRIS putem infuzije pomoću infuzijske pumpe sa štrcaljkom tijekom 15 minuta. Ukupno vrijeme infuzije treba kontrolirati pomoću infuzijske pumpe sa štrcaljkom kako bi se primijenila cijela doza i ispiranje otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %-tna) za injekciju tijekom 15 minuta.
3. Umetnite štrcaljku s lijekom ELZONRIS u infuzijsku pumpu sa štrcaljkom, otvorite stezaljku na strani Y priključka na kojoj se nalazi lijek ELZONRIS i primijenite pripremljenu dozu lijeka ELZONRIS.

4. Nakon što se štrcaljka s lijekom ELZONRIS isprazni, izvadite je iz pumpe i postavite štrcaljku za ispiranje 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju u infuzijsku pumpu sa štrcaljkom.
5. Otvorite stezaljku na strani Y priključka na kojoj se nalazi 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekciju namijenjena za ispiranje i nastavite primjenu infuzijom putem infuzijske pumpe sa štrcaljkom pri unaprijed određenom protoku kako biste u potpunosti istisnuli preostalu količinu doze lijeka ELZONRIS iz cijevi za infuziju i tako primijenili dozu do kraja.

Odlaganje u otpad

ELZONRIS je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1504/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. siječnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka ELZONRIS na tržište svake države članice nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblika edukacijskog programa, uključujući oblike komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski program usmjeren je na zdravstvene radnike kako bi povećao njihovu svijest o ranim znakovima i simptomima specifičnih nuspojava povezanih sa sindromom kapilarnog curenja (engl. capillary leak syndrome, CLS).

U svakoj državi članici u kojoj se lijek ELZONRIS nalazi na tržištu nositelj odobrenja osigurat će da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će primjenjivati lijek ELZONRIS dobiju sljedeći edukacijski materijal:

- vodič za zdravstvene radnike
- karticu s upozorenjima za bolesnika
- **Vodič za zdravstvene radnike:**
 - opis CLS-a koji se može javiti kod primjene lijeka ELZONRIS
 - prije početka terapije lijekom ELZONRIS treba provjeriti srčanu funkciju i razinu albumina u serumu
 - tijekom liječenja treba pratiti razinu albumina u serumu, povećanje tjelesne težine i pojavu ili pogoršanje edema, uključujući plućni edem te hipotenziju, uključujući hemodinamičku nestabilnost
 - bolesnika treba upoznati s rizicima CLS-a i kako prepoznati simptome CLS-a
 - bolesniku treba dati karticu s upozorenjima za bolesnika
- **Kartica s upozorenjima za bolesnika:**
 - informacija da liječenje lijekom ELZONRIS može povećati potencijalni rizik od CLS-a
 - znakovi i simptomi CLS-a
 - bolesnici kod kojih se javi CLS ili sumnjaju na CLS trebaju odmah obavijestiti svog liječnika koji im je propisao lijek
 - podaci za kontakt liječnika koji propisuje lijek ELZONRIS

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
U cilju prikupljanja dodatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka ELZONRIS, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate ispitivanja na osnovu registra bolesnika s neoplazmom blastičnih plazmacitoidnih dendritičkih stanica (BPDCN) u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	Izvješća se dostavljaju u okviru godišnje ponovne ocjene

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
tagraksofusp

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1 mg tagraksofuspa u 1 ml koncentrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

trometamol, natrijev klorid, sorbitol (E420), voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 mg/ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto.
Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1504/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ELZONRIS 1 mg/ml sterilni koncentrat
tagraksofusp
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 mg/ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju tagraksofusp

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ELZONRIS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati ELZONRIS
3. Kako se ELZONRIS primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ELZONRIS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ELZONRIS i za što se koristi

ELZONRIS sadrži djelatnu tvar tagraksofusp. Tagraksofusp, lijek protiv raka, sačinjen je od dva proteina iz različitih izvora. Jedan od proteina može ubiti stanice raka. Drugi protein služi za isporuku prvog proteina u stanice raka.

ELZONRIS se koristi za liječenje odraslih bolesnika s neoplazmom blastičnih plazmacitoidnih dendritičkih stanica (engl. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*, BPDCN).

BPDCN je rijetka vrsta raka nezrelih imunoloških stanica koje se nazivaju „plazmacitoidne dendritičke stanice“. Može pogoditi mnoge organe uključujući kožu, koštanu srž i limfne čvorove.

2. Što morate znati prije nego počnete primati ELZONRIS

Nemojte primjenjivati ELZONRIS

- ako ste alergični na tagraksofusp ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ELZONRIS i tijekom liječenja ako:

- iznenada dobijete na tjelesnoj težini nakon početka liječenja, ako dođe do pojave ili pogoršanja oticanja lica, udova ili zglobova (edem) ili omaglice (simptom niskog krvnog tlaka). To mogu biti znakovi stanja koje može biti opasno po život, a zove se sindrom kapilarnog curenja. Više informacija potražite u dijelu 4 pod nazivom „Sindrom kapilarnog curenja“.
- Vam se javi piskanje prilikom disanja ili imate problema s disanjem, koprivnjaču/osip, svrbež ili oticanje (znakovi alergijske reakcije).
- Vam je rečeno da imate nizak broj trombocita u krvi (trombocitopenija).
- Vam je rečeno da imate nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili (neutropenija).

- Vam se jave omaglica, smanjeno mokrenje, zbunjenost, povraćanje, mučnina, oticanje, nedostatak zraka ili promjene srčanog ritma (znakovi sindroma tumorske lize).
- imate abnormalne rezultate testova funkcije jetre (mogući znak ozbiljne ozljede jetre).
- imate nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijedak genetski poremećaj, što znači da Vaš organizam ne može razgrađivati šećere iz hrane i napitaka.
- imate problema s bubrezima ili jetrom.
- Vam se počnu javljati glavobolje, osjećaj zbunjenosti ili omamljenosti ili problemi s govorom, vidom ili pamćenjem.
- Vam je rečeno da imate rak središnjeg živčanog sustava (SŽS). Za njegovo liječenje ćete možda dobiti neki drugi lijek.

Liječnik će Vas nadzirati i redovito obavljati krvne pretrage kako bi bio siguran da je davanje ovog lijeka sigurno za Vas. Ako imate bilo kakve probleme, liječenje se može privremeno prekinuti i ponovno započeti kad se budete osjećali bolje.

Djeca i adolescenti

ELZONRIS se ne preporučuje osobama mlađim od 18 godina. Razlog je činjenica da su informacije o njegovoj djelotvornosti u toj dobnoj skupini ograničene.

Drugi lijekovi i ELZONRIS

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete koristiti ovaj lijek ako ste trudni osim ako Vi i Vaš liječnik donesete odluku da koristi za Vas nadmašuju mogući rizik po nerođeno dijete.

Ne smijete dobiti za vrijeme liječenja lijekom ELZONRIS te još najmanje tjedan dana nakon zadnje doze. Nije poznato izlučuje li se ELZONRIS u majčino mlijeko.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, obaviti ćete test na trudnoću otprilike tjedan dana prije početka liječenja lijekom ELZONRIS.

Trebate nastaviti uzimati kontracepciju još najmanje tjedan dana nakon zadnje doze lijeka ELZONRIS. Posavjetujte se s liječnikom o najboljoj kontracepciji za Vas, kao i prije nego prestanete uzimati kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će tagraksofusp utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

ELZONRIS sadrži sorbitol (E420) i natrij

Sorbitol predstavlja izvor fruktoze. Ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijedak genetski poremećaj, ne smijete primati ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu, što može izazvati ozbiljne nuspojave.

Morate obavijestiti svog liječnika prije nego primite ovaj lijek ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako više ne možete konzumirati slatkiše ili slatke napitke zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva..

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po mililitru, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se ELZONRIS primjenjuje

ELZONRIS ćete primati u bolnici ili klinici pod nadzorom liječnika.

Otpriblike sat vremena prije početka liječenja dobit ćete lijekove za sprječavanje alergijske reakcije, uključujući antihistaminike, kortikosteroid i paracetamol.

Količina lijeka ELZONRIS koju ćete primiti ovisi o Vašoj tjelesnoj težini i izračunat će je liječnik. Preporučena dnevna doza iznosi 12 mikrograma po kilogramu tjelesne težine. Lijek ćete primiti putem 15-minutne infuzije u venu (intravenske infuzije), jednom dnevno, tijekom prvih 5 dana 21-dnevnog ciklusa.

Prvi ciklus ćete primiti u bolnici. Bit ćete pod nadzorom za slučaj pojave nuspojava tijekom liječenja te najmanje 24 sata nakon zadnje doze.

Obično ćete primiti više od jednog ciklusa liječenja. Vaš će liječnik odlučiti koliko ciklusa ćete primiti.

Ako Vam prvi ciklus ne izazove problematične nuspojave, naredni ciklus liječenja možete primiti u klinici. Bit ćete pod nadzorom tijekom liječenja.

Ako propustite dozu lijeka ELZONRIS

Jako je važno da dolazite na sve termine za primanje lijeka ELZONRIS. Ako propustite termin, pitajte liječnika kada trebate zakazati uzimanje naredne doze.

Ako prestanete primjenjivati ELZONRIS

Nemojte prekidati liječenje lijekom ELZONRIS bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Prekidanje liječenja može dovesti do pogoršanja Vašeg stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se jave sljedeće nuspojave jer Vam može biti potrebna hitna liječnička pomoć:

- bilo koja pojedinačna nuspojava ili njihova kombinacija: povećanje tjelesne težine, oticanje ili natečenost, što može biti povezano s rjeđim mokrenjem, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj nadutosti te opći osjećaj umora. Ovi simptomi obično se javljaju naglo. Mogu predstavljati simptome stanja koje se zove „sindrom kapilarnog curenja“ koje izaziva curenje krvi iz malih krvnih žila u tijelo i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Ostale nuspojave:

Obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- abnormalni rezultati krvnih pretraga (smanjen broj trombocita [trombocitopenija]; crvenih krvnih stanica [anemija]; smanjena razina albumina u krvi [hipoalbuminemija])
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- mučnina, povraćanje
- vrućica (pireksija)
- zimica
- umor
- oticanje udova i/ili zglobova (periferni edem)

- abnormalni rezultati testova funkcije jetre (povišena aspartat aminotransferaza; povišena alanin aminotransferaza)
- povećanje tjelesne težine

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- kožna infekcija (celulitis)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica bez vrućice / s vrućicom (neutropenija, leukopenija, limfopenija; febrilna neutropenija)
- komplikacije izazvane raspadom stanica raka (sindrom tumorske lize)
- reakcija na liječenje [uključujući vrućicu, osjećaj mučnine, glavobolju, osip, ubrzane otkucaje srca] (sindrom oslobađanja citokina)
- abnormalni rezultati krvnih pretraga [povišena razina bijelih krvnih stanica (leukocitoza), povišena mokraćna kiselina u krvi (hiperuricemija); smanjena razina kalcija u krvi (hipokalcijemija); smanjena razina magnezija u krvi (hipomagnezijemija); smanjena razina natrija u krvi (hiponatrijemija); smanjena razina kalija u krvi (hipokalijemija), povišena razina kalije u krvi (hiperkalijemija), povišena razina fosfata u krvi (hiperfosfatemija), povišena razina žučnog pigmenta u krvi (hiperbilirubinemija), povišena razina šećera u krvi (hiperglikemija), produljeno vrijeme zgrušavanja krvi (produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povećanje međunarodnog normaliziranog omjera)]
- smanjen apetit
- osjećaj zbunjenosti
- padanje u nesvijest (sinkopa)
- glavobolja
- omaglica
- zamućen vid
- tekućina oko srca (perikardijalni izljev)
- abnormalan ili ubrzan rad srca (tahikardija, sinusna tahikardija)
- crvenilo (naleti crvenila)
- smanjena razina kisika u krvi (hipoksija)
- tekućina u plućima (plućni edem)
- nakupljanje tekućine oko pluća što može dovesti do nedostatka zraka (pleuralni izljev)
- otežano disanje (dispneja)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- kašalj
- otežano gutanje (disfagija)
- proljev
- zatvor
- suha usta ili otečena usta s ranicama (stomatitis)
- probavne smetnje (dispepsija)
- svrbež kože (pruritus)
- kožni osipi
- prekomjerno znojenje (hiperhidroza)
- vrlo male ružičaste, crvene ili smeće točkice na koži (petehije)
- bol u ramenima, vratu, ručnim zglobovima, nogama i/ili rukama (bol u ekstremitetu), prsima, leđima, zglobovima (artralgija), mišićima (mialgija) ili kostima.
- slabost mišića
- iznenadan prestanak rada bubrega (akutna ozljeda bubrega) i/ili abnormalni rezultati testova funkcije bubrega (povišen kreatinin u krvi)
- simptomi slični gripi kao što su bolovi, vrućica i drhtavica
- bol u prsima
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- abnormalan srčani ritam (produljenje QT intervala na elektrokardiogramu)
- povišene razine enzima u krvi vidljive na krvnim pretragama (laktat dehidrogenaza, alkalna fosfataza i kreatin fosfokinaza)
- naleti crvenila, drhtavica, napadaji, vrućica, problemi s disanjem, nizak krvni tlak, ubrzani otkucaji srca, iznenadno oticanje lica, jezika ili problemi s gutanjem tijekom infuzije ili nakon infuzije prvog dana liječenja (reakcija povezana s infuzijom)

- modrice (kontuzije)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- infekcija pluća (upala pluća)
- infekcija mokraćnih puteva
- oboljenje desni (gingivitis) uključujući krvarenje desni
- abnormalni rezultati krvnih pretraga [smanjena razina fosfata u krvi (hipofosfatemija), povišena mliječna kiselina u krvotoku (laktacidoza/acidoza), smanjene razine proteina za zgrušavanje krvi (smanjenje fibrinogena u krvi)]
- neuobičajene promjene raspoloženja uključujući depresiju i tjeskobu
- problemi sa spavanjem (nesanica)
- poremećaji funkcije mozga (encefalopatija / metabolička encefalopatija)
- moždani udar
- gubitak pokreta lica (paraliza lica)
- dugotrajan loš okus u ustima (disgeuzija)
- pogoršanje multiple skleroze (relaps)
- omamljenost (somnia) (somnolencija)
- trnci ili utrnulost (parestezija, periferna senzorna neuropatija)
- slabost mišića (periferna motorna neuropatija)
- krvarenje bjeloočnice (konjunktivalno krvarenje)
- crvenilo oka (očna hiperemija)
- „mušice“ u oku („mušice“ u staklastom tijelu)
- nepravilan rad srca koji može dovesti do prekida rada srca (supraventrikularne ekstrasistole, fibrilacija ventrikula, fibrilacija atrijs)
- usporen puls (bradikardija)
- srčani udar (infarkt miokarda)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- pluća ne rade pravilno, što dovodi do nedostatka daha (respiratorno zatajenje)
- glasno disanje (piskanje)
- bol u ustima i/ili grlu (orofaringealni bol)
- brzo disanje (tahipneja)
- nadutost trbuha i bol u trbuhu
- mjehurići po jeziku
- krvavi mjehurić na jeziku (hematom na jeziku)
- oticanje lica, jezika, udova ili zglobova (angioedem)
- crvenilo, oticanje i bol dlanova šaka i/ili tabana stopala sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije)
- koprivnjača (urtikarija)
- ispadanje kose (alopecija)
- bol u koži
- suha, crvena koža koja svrbi i/ili ranice na potkoljenicama (stazis dermatitis)
- hladan znoj
- suha koža
- bolovi u zglobovima, mišićima i/ili kostima, uključujući trtičnu kost (mišićnokoštani bolovi, kokcudinija)
- grčevi mišića
- bol u mišićima, slabost, tamna ili smeđa mokraća (rabdomioliza)
- zatajenje bubrega
- otežano mokrenje
- bol u križima / trbuhu i/ili bolno mokrenje (bol u mokraćnim putevima)
- često mokrenje tijekom dana (polakisurija)
- abnormalni rezultati pretraga mokraće [povišeni proteini (proteinurija)]
- nepodnošenje nuspojava ovog lijeka (nepodnošenje lijeka)
- niska tjelesna temperatura (hipotermija)

- vrućica ili niska tjelesna temperatura, ubrzan puls, ubrzano disanje (sindrom sistemskog upalnog odgovora)
- produljeno vrijeme potrebno za zgrušavanje krvi (vidljivo na krvnim pretragama)
- pozitivan test na bakterije
- smanjena tjelesna težina

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ELZONRIS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica: Čuvati i prevoziti zamrznuto (-20 °C±5 °C).

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina: upotrijebiti odmah ili čuvati na temperaturi ispod 25 °C i upotrijebiti unutar 4 sata. Nakon što se jednom odmrzne, lijek se ne smije ponovno zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ELZONRIS sadrži

- Djelatna tvar je tagraksofusp. Jedna bočica sadrži 1 mg tagraksofuspa u 1 ml koncentrata.
- Drugi sastojci su trometamol, natrijev klorid, sorbitol (E420) i voda za injekcije (pogledajte dio 2. „ELZONRIS sadrži sorbitol (E420) i natrij“).

Kako ELZONRIS izgleda i sadržaj pakiranja

ELZONRIS koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra, bezbojna tekućina. Može biti prisutno nekoliko bijelih do prozirnih čestica.

Veličina pakiranja je 1 staklena bočica po kutiji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Opće mjere

Potrebno je pridržavati se postupaka za pravilno rukovanje, uključujući postupke koji se odnose na osobnu zaštitnu opremu (npr. rukavice) i odlaganje lijeka protiv raka.

Otopinu za infuziju treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom odgovarajuće aseptičke tehnike za vrijeme rukovanja ovim lijekom.

Priprema i primjena

Priprema infuzije

Prije odmrzavanja lijeka ELZONRIS pripremite sljedeći pribor potreban za pripremu i primjenu doze:

- jedna infuzijska pumpa sa štrcaljkom
- jedna prazna sterilna bočica od 10 ml
- 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekciju
- tri sterilne štrcaljke od 10 ml
- jedna sterilna štrcaljka od 1 ml
- jedan mini dvostruki (engl. *bifuse*) Y priključak
- cjevčica malog promjera (engl. *microbore*)
- jedan linijski filter od polietersulfona s porama od 0,2 µm i niskim vezanjem proteina

Koristiti samo ako je otopina bistra i bezbojna ili sadrži mali broj bijelih do prozirnih čestica. Ostaviti bočicu da se odmrzne na temperaturi od 25 °C ili nižoj tijekom sat vremena u kutiji. Nakon što je jednom odmrzne, bočica se ne smije ponovno zamrzavati.

Određivanje količine doze

Izračun za određivanje ukupne doze lijeka ELZONRIS (ml) koju treba primijeniti (vidjeti dio 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS doza (}\mu\text{g/kg)} \times \text{tjelesna težina bolesnika (kg)}}{\text{Razrijeđena koncentracija u bočici (100 }\mu\text{g/ml)}} = \text{Ukupna doza (ml) koju treba primijeniti}$$

Priprema konačne doze lijeka ELZONRIS sastoji se od dva koraka:

1 . korak – priprema 10 ml od 100 µg/ml lijeka ELZONRIS

- Sterilnom štrcaljkom od 10 ml prenesite 9 ml otopine natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml) u praznu sterilnu bočicu od 10 ml.
- Oprezno vrtite bočicu s lijekom ELZONRIS da izmiješate sadržaj u njoj, skinite čep i sterilnom štrcaljkom od 1 ml izvucite 1 ml odmrznutog lijeka ELZONRIS iz bočice s lijekom.
- Prenesite 1 ml lijeka ELZONRIS u bočicu od 10 ml koja sadrži 9 ml otopina natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml). Nježno preokrenite bočicu najmanje 3 puta da izmiješate sadržaj. Nemojte jako tresti.
- Nakon razrjeđivanja konačna koncentracija lijeka ELZONRIS iznosi 100 µg/ml.

2. – Priprema kompleta za infuziju lijeka ELZONRIS.

- Izračunajte potrebni volumen razrijeđenog lijeka ELZONRIS (100 µg/ml) na osnovu tjelesne težine bolesnika.
- Izvucite potrebni volumen u novu štrcaljku (ako je potrebno više od 10 ml razrijeđenog lijeka ELZONRIS (100 µg/ml) za izračunatu dozu za bolesnika, ponovite 1. korak s drugom bočicom lijeka ELZONRIS). Označite štrcaljku s lijekom ELZONRIS.
- Pripremite zasebnu štrcaljku s najmanje 3 ml otopine natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml) koja će se koristiti za ispiranje kompleta za primjenu nakon davanja doze lijeka ELZONRIS.
- Označite štrcaljku za ispiranje otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml).
- Spojite štrcaljku za ispiranje otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml) na jedan krak Y priključka i provjerite je li stezaljka zatvorena.
- Spojite štrcaljku s lijekom na drugi krak Y priključka i provjerite je li stezaljka zatvorena.
- Spojite terminalni kraj Y priključka na cjevčicu s malim promjerom.
- Skinite čep sa dolazne strane filtra od 0,2 µm i pričvrstite ga na terminalni kraj cjevčice s malim promjerom.
- Skinite stezaljku s kraka Y priključka koji je spojen na štrcaljku za ispiranje otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml). Ispirite Y priključak do spoja (ne ispirite cjelokupni komplet za infuziju otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml)).

Vratite stezaljku na cijev Y priključka na kraku za ispiranje otopinom natrijevog klorida za injekciju 0,9 % (9 mg/ml)

- Skinite čep s terminalnog kraja filtra od 0,2 µm i odložite ga na stranu. Skinite stezaljku s kraka Y priključka koji je spojen na štrcaljku s lijekom i isperite cijeli komplet za infuziju, uključujući filter. Vratite čep na filter, a zatim vratite stezaljku na cijev Y priključka na strani koja sadrži lijek. Komplet za infuziju sada je spreman za primjenu doze.

Razrijeđenu otopinu treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Primjena

1. Uspostavite venski pristup i održavajte ga sterilnom 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida.
2. Primijenite pripremljenu dozu lijeka ELZONRIS putem infuzije pomoću infuzijske pumpe sa štrcaljkom tijekom 15 minuta. Ukupno vrijeme infuzije treba kontrolirati pomoću infuzijske pumpe sa štrcaljkom kako bi se primijenila cijela doza i ispiranje 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju tijekom 15 minuta.
3. Umetnite štrcaljku s lijekom ELZONRIS u infuzijsku pumpu sa štrcaljkom, otvorite stezaljku na strani Y priključka na kojoj se nalazi lijek ELZONRIS i primijenite pripremljenu dozu lijeka ELZONRIS.
4. Nakon što se štrcaljka s lijekom ELZONRIS isprazni, izvadite je iz pumpe i postavite štrcaljku za ispiranje 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju u infuzijsku pumpu sa štrcaljkom.
5. Otvorite stezaljku na strani Y priključka na kojoj se nalazi 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekciju namijenjena za ispiranje i nastavite primjenu infuzijom putem infuzijske pumpe sa štrcaljkom pri unaprijed određenom protoku kako biste u potpunosti istisnuli preostalu količinu doze lijeka ELZONRIS iz cijevi za infuziju i tako primijenili dozu do kraja.