

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

ELZONRIS 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 1 mg tagraxofusp. Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af tagraxofuspi.

Tagraxofusp er barnaveikieiturs-interleukín-3 (IL-3) samrunaprótein framleitt með raðbrigða DNA-tækni í *Escherichia coli*.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus vökvi. Nokkrar hvítar eða hálfagnsæjar agnir geta verið til staðar.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

ELZONRIS er ætlað sem einlyfjameðferð til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með kímfrumuæxli með uppruna í plasmافرumulíkum angafrumum (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

ELZONRIS skal gefið undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja. Viðeigandi endurlífgunarbúnaður þarf að vera til staðar.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 12 míkróg/kg tagraxofusp gefinn sem innrennsli í bláæð á 15 mínútum, einu sinni á dag, á dögum 1-5 í 21-dags lotu. Skammtatímabilið má lengja með seinkun á skömmtum fram að degi 10 í lotunni. Halda skal meðferð áfram þangað til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturvekanir koma fram (sjá kafla 4.4).

#### *Fyrsta meðferðarlota*

Gefa skal fyrstu lotu ELZONRIS á sjúkrahúsi. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna um ofnæmi eða háráðalekaheilkenni (sjá kafla 4.4) í að minnsta kosti 24 klst. eftir síðasta innrennslið.

#### *Síðari meðferðarlotur*

ELZONRIS má gefa á sjúkrahúsi eða viðeigandi göngudeild þar sem hægt er að fylgjast náið með sjúklingum sem gangast undir meðferð við illkynja blóðsjúkdómum.

### Lyfjaforgjöf

Gefa skal sjúklingum lyfjaformeðferð með H1-histamínblokka (t.d. dífenhýdramínhýdróklóríði), H2-histamínblokka, barkstera (t.d. 50 mg af metýlprednisólóni í bláæð eða samsvarandi) og parasetamóli u.þ.b. 60 mínútum áður en innrennslið er hafð (sjá kafla 4.4).

### Skammtaaðlögun

Fylgjast skal með lífsmörkum og mæla albúmín, transamínasa og kreatínín fyrir blöndun á hverjum skammti af ELZONRIS. Sjá töflu 1 fyrir ráðlagðar skammtabreytingar og töflu 2 fyrir leiðbeiningar um meðhöndlun háráðalekaheilkennis.

Fylgjast skal oft með lífsmörkum meðan á skömmtun stendur.

**Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á skammtaáætlun ELZONRIS**

Breyta	Alvarleikaviðmið	Skammtabreyting
Albúmín í sermi	Albúmín í sermi < 3,5 g/dl eða lækkað ≥ 0,5 g/dl frá gildi sem mælt var fyrir upphaf núverandi lotu	Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun háráðalekaheilkennis (tafla 2)
Líkamsþyngd	Aukin líkamsþyngd ≥ 1,5 kg miðað við þyngd daginn fyrir fyrsta meðferðardag	Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun háráðalekaheilkennis (tafla 2)
Aspartat amínótransferasi (ASAT) eða alanín amínótransferasi (ALAT)	Hækkun á ALAT eða ASAT > 5-föld efri mörk eðlilegra gilda	Gerið hlé á meðferð þangað til hækkun transamínasa er ≤ 2,5-föld efri mörk eðlilegra gilda.
Kreatínín í sermi	Kreatínín í sermi > 1,8 mg/dl (159 míkromól/l) eða kreatínínúthreinsun < 60 ml/mínútu	Gerið hlé á meðferð þangað til kreatínín í sermi lækkar í ≤ 1,8 mg/dl (159 míkromól/l) eða kreatínínúthreinsun ≥ 60 ml/mínútu.
Slagbilsþrýstingur	Slagbilsþrýstingur ≥ 160 mmHg eða ≤ 80 mmHg	Gerið hlé á meðferð þangað til slagbilsþrýstingur er < 160 mmHg eða > 80 mmHg.
Hjartsláttartíðni	Hjartsláttartíðni ≥ 130 slög á mínútu eða ≤ 40 slög á mínútu	Gerið hlé á meðferð þangað til hjartsláttartíðni er < 130 slög á mínútu eða > 40 slög á mínútu.
Líkamshiti	Líkamshiti ≥ 38°C	Gerið hlé á meðferð þangað til líkamshiti er < 38°C.
Ofnæmisviðbrögð	Væg eða miðlungsmikil	Gerið hlé á meðferð þangað til væg eða miðlungsmikil ofnæmisviðbrögð hafa gengið til baka. Hefjið meðferð með ELZONRIS á ný með sama innrennslishraða.

**Tafla 2: Leiðbeiningar um meðhöndlun háráðalekaheilkennis**

Upphafstími einkenna	Háráðalekaheilkenni Teikn/einkenni	Ráðlögð aðgerð	Skammtastjórnun ELZONRIS
Fyrir fyrsta skammt af ELZONRIS í lotu 1	Albúmín í sermi < 3,2 g/dl	Gefið ELZONRIS þegar albúmín í sermi ≥ 3,2 g/dl	
Meðan á skömmtun ELZONRIS stendur	Albúmín í sermi < 3,5 g/dl	Gefið 25 g af albúminu í bláæð á 12 klukkustunda fresti (eða oftar eins og hentar) þangað til albúmín í sermi er ≥ 3,5 g/dl OG hefur ekki lækkað um	Gera skal hlé á skömmtun þangað til viðkomandi teikn/einkenni

Upphafstími einkenna	Háræðaleikaheilkenni Teikn/einkenni	Ráðlögð aðgerð	Skammtastjórnun ELZONRIS
	Albúmín í sermi lækkað um $\geq 0,5$ g/dl frá albúmingildinu sem mælt var fyrir upphaf skömmtunar ELZONRIS í núverandi lotu	$\geq 0,5$ g/dl frá gildinu sem mælt var fyrir upphaf skömmtunar í núverandi lotu	háræðaleikaheilkennis hafa gengið til baka <sup>1</sup>
	Líkamsþyngd fyrir skömmtun sem er aukin um $\geq 1,5$ kg miðað við þyngd daginn fyrir fyrstu skömmtun.	Gefið 25 g af albúminu í bláæð (á 12 klukkustunda fresti eða oftar eins og hentar) og meðhöndlið vökvaástand samkvæmt klínískri ábendingu (t.d. almennt með vökvagjöf í bláæð og æðapregilyfjum ef blóðþrýstingur er lágur og með þvagræsilyfjum ef blóðþrýstingur er eðlilegur eða hár), þar til aukningin á líkamsþyngd hefur gengið til baka (þ.e. aukningin er ekki lengur $\geq 1,5$ kg meiri en þyngdin daginn fyrir fyrstu skömmtun).	
	Bjúgur, vökvaofhleðsla og/eða lágþrýstingur	Gefið 25 g af albúminu í bláæð (á 12 klukkustunda fresti eða oftar eins og hentar) þangað til albúmín í sermi er $\geq 3,5$ g/dl.  Gefið 1 mg/kg af metýlprednisólóni (eða samsvarandi) á dag þangað til teikn/einkenni háráðaleikaheilkennis hafa gengið til baka eða eins og sjúkdómsástand gefur tilefni til.  Meðhöndlið vökvaástand og lágþrýsting kröftuglega ef hann er til staðar, sem gæti falið í sér vökvagjöf í bláæð og/eða þvagræsilyf eða annars konar meðhöndlun á blóðþrýstingi, þangað til viðkomandi teikn/einkenni háráðaleikaheilkennis hafa gengið til baka eða eins og sjúkdómsástand gefur tilefni til.	

<sup>1</sup> Ef gert er hlé á skömmtun ELZONRIS:

- Hefja má gjöf ELZONRIS á ný í sömu lotu ef öll teikn/einkenni háráðaleikaheilkennis hafa gengið til baka og ekki var nauðsynlegt að gera ráðstafanir til að meðhöndla blóðaflfræðilegan óstöðugleika hjá sjúklingnum.
- Gera skal hlé á lyfjagjöf það sem eftir er af lotunni ef teikn/einkenni háráðaleikaheilkennis hafa ekki gengið til baka eða ef nauðsynlegt var að gera ráðstafanir til að meðhöndla blóðaflfræðilegan óstöðugleika hjá sjúklingnum (t.d. með því að gefa vökva í bláæð og/eða æðapregilyf til að meðhöndla lágþrýsting) (jafnvel þótt hann hafi gengið til baka).
- Aðeins má hefja gjöf lyfsins á ný í næstu lotu ef öll teikn/einkenni háráðaleikaheilkennis hafa gengið til baka og sjúklingurinn er blóðaflfræðilega stöðugur.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrastarfsemi*

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2). Almennt var öryggi svipað hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) og sjúklingum yngri en 65 ára sem fengu meðferð með ELZONRIS.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ELZONRIS hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1).

Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

ELZONRIS er til notkunar í bláæð.

Gefa skal blandaða skammtinn af þynntu ELZONRIS með innrennslisdælu (infusion syringe pump) á 15 mínútum. Stjórna skal innrennslistímanum með því að nota innrennslisdælu til að gefa allan skammtinn og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn á innan við 15 mínútum.

Ekki má gefa ELZONRIS sem stakan skammt (bolus) í bláæð. Það á að gefa í gegnum sérstaka bláæðarslöngu og ekki má blanda því við önnur lyf (sjá kafla 6.2).

Áður en innrennslíð er hafið skal koma á bláæðaraðgangi og viðhalda honum með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og gjöf lyfsins.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Háræðalekaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um háráðalekaheilkenni, þar með talin lífshættuleg og banvæn tilfelli, þar sem flest tilvikin komu fyrir á fyrstu fimm dögum fyrstu meðferðarlotunnar. Algengustu teikn og einkenni háráðalekaheilkennis voru meðal annars þyngdaraukning, blóðalbúmínlækkun og lágþrýstingur. Tíðni þyngdaraukningar, blóðalbúmínlækkunar, lágþrýstings og hækkunar á alkalískum fosfatasu í blóði er meiri hjá sjúklingum sem fengu háráðalekaheilkenni samanborið við sjúklinga sem ekki fengu háráðalekaheilkenni. Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun og bráðan nýrnaskaða í kjölfar háráðalekaheilkennis hjá tveimur sjúklingum með BPDCN og hjá einum sjúklingi með brátt mergfrumuhvítblæði (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð er hafin skal ganga úr skugga um að hjartastarfsemi sjúklingsins sé nægilega góð og albúmín í sermi sé  $\geq 3,2$  g/dl. Meðan á meðferð stendur skal fylgjast reglulega með magni albúmíns í sermi fyrir gjöf á hverjum skammti eða oftar eins og sjúkdómsástand gefur tilefni til. Þar að auki skal meta sjúklinga m.t.t. annarra teikna/einkenna háráðalekaheilkennis, þ.m.t. þyngdaraukningar, nýtilkomins eða versnandi bjúgs, þ.m.t. lungnabjúgs og lágþrýstings, þ.m.t. blóðaflfræðilegs óstöðugleika (sjá töflu 2).

Gera skal sjúklingum grein fyrir einkennum háráðalekaheilkennis og hvenær þeir skuli tafarlaust leita læknis. Nauðsynlegt gæti verið að gefa albúmín í bláæð og gera hlé á skömmtun (sjá kafla 4.2).

#### Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð við notkun ELZONRIS. Viðbrögð sem oft er tilkynnt um eru meðal annars útbrot (útbreidd/dröfnuörðu), öngljóð, kláði, ofsabjúgur, þroti í andliti og andlitsroði (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum m.t.t. ofnæmisviðbragða meðan á meðferð stendur. Gera skal tímabundið hlé á meðferðinni og halda henni áfram eftir að einkennin hafa gengið til baka, byggt á alvarleika og nauðsynlegum inngripum (sjá kafla 4.2).

### Blóðfræðileg frávik

Tilkynnt hefur verið um blóðflagnafæð og daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem fá einlyfjameðferð með ELZONRIS (sjá kafla 4.8). Í meirihluta tilvika voru þau tilkynnt í meðferðarlotum 1 og 2, urðu ekki til þess að takmarka þyrfti skammta og endurtóku sig ekki í síðari lotum. Fylgjast skal reglulega með sjúklingum og veita þeim meðferð eins og sjúkdómsástand gefur tilefni til.

### Æxlislýsuheilkenni

ELZONRIS getur valdið æxlislýsuheilkenni sem getur verið banvænt vegna hraðrar verkunar þess gegn æxlum (sjá kafla 4.8).

Greina skal æxlislýsuheilkenni á grundvelli klínískrar birtingarmyndar og einkenna, þ.m.t. bráðrar nýrnabilunar, blóðkalíumhækkunar, blóðkalsíumlækkunar, þvagsýrudreyra eða blóðfosfathækkunar vegna æxlislýsu. Meðhöndla skal sjúklinga sem taldir eru í mikilli hættu á að fá æxlislýsuheilkenni vegna mikillar æxlisbyrði eins og sjúkdómsástand gefur tilefni til, þ.m.t. með því að leiðrétta frávik í blóðsöltum, hafa eftirlit með nýrnastarfsemi og vökvajafnvægi og veita stuðningsmeðferð.

### Eiturverkun á lifur

Meðferð með ELZONRIS hefur verið tengd hækkun á lifrarensíumum (sjá kafla 4.8). Tilkynnt hefur verið um bráða lifrabilun og lifrarheilakvilla hjá sjúklingi sem fékk meðferð með stórum skammti af ELZONRIS (16 míkróg/kg). Meðan á meðferð stendur skal fylgjast reglulega með ALAT og ASAT gildum áður en hver skammtur er gefinn. Gera skal tímabundið hlé á meðferð ef transamínasar hækka í meira en 5-föld efri mörk eðlilegra gilda og hefja meðferð á ný þegar transamínasahækkunin er  $\leq 2,5$ -föld efri mörk eðlilegra gilda (sjá kafla 4.2).

### Meinsemdir í æðuflækju (choroid plexus)

Bólga í æðuflækju greindist í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3). Þrátt fyrir að slíkt hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum, er mælt með fullri klínískri skoðun og heilaskönnun, að meðtalinni augnspeglun og segulómsskoðun á heila, ef klínísk einkenni eða teikn benda til skemmda á miðtaugakerfi.

### BPDCN í miðtaugakerfi

Flutningur tagraxofusp í gegnum blóðheilapröskuldinn er ekki þekktur. Íhuga skal aðra meðferðarkosti ef sjúkdómur í miðtaugakerfi er til staðar.

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri þurfa að sýna fram á neikvætt þungunarpróf innan 7 daga fyrir upphaf meðferðar. Nota skal örugga getnaðarvörn fyrir gjöf á fyrsta skammti og í að minnsta kosti eina viku eftir gjöf á síðasta skammti.

### Arfgengt frúktósaóþol

Ekki má gefa sjúklingum með arfgengt frúktósaóþol lyfið nema brýna nauðsyn beri til.

Taka þarf nákvæma sögu varðandi einkenni arfgengs frúktósaóþols hjá hverjum sjúklingi áður en lyfið er gefið.

### Næmi fyrir natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn

Konur á barneignaraldri þurfa að sýna fram á neikvætt þungunarpróf innan 7 daga fyrir upphaf meðferðar. Nota skal örugga getnaðarvörn fyrir gjöf á fyrsta skammti og í að minnsta kosti eina viku eftir gjöf á síðasta skammti.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ELZONRIS á meðgöngu. Dýrarannsóknir á æxlun hafa ekki verið gerðar með tagraxofuspi (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota ELZONRIS á meðgöngu nema meðferð með tagraxofuspi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tagraxofusp/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með ELZONRIS stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn.

### Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi gerðar með tagraxofuspi (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tagraxofusps á frjósemi manna.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

ELZONRIS hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Alvarlegasta aukaverkunin sem getur komið fyrir við meðferð með ELZONRIS er háráðalekaheilkenni (sjá kafla 4.2 og 4.4) sem tilkynnt var um hjá 18% sjúklinga með miðgildistíma fram að upphafi háráðalekaheilkennis sem var 6 dagar.

Aukaverkanir sem komu fram hjá  $\geq 20\%$  sjúklinga sem fengu meðferð með ELZONRIS voru blóðalbúmínlækkun, hækkun transamínasa, blóðflagnafæð, ógleði, þreyta og hiti.

Aukaverkanir af stigi 3 og hærra samkvæmt almennri íðorðanotkun varðandi aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse events, CTCAE) sem komu fram hjá  $> 5\%$  sjúklinga voru hækkaðir transamínasar, blóðflagnafæð og blóðleysi.

### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skráð samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC) og kjörheitum. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem hér segir: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

Aukaverkanirnar sem lýst er í þessum kafla komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma (N=176), þar á meðal hjá 89 sjúklingum með (BPDCN. Í þessum rannsóknum var ELZONRIS gefið sem einlyfjameðferð í skömmtum sem námu 7 míkróg/kg (12/176, 7%), 9 míkróg/kg (9/176, 5%) og 12 míkróg/kg (155/176, 88%). Tíðni og alvarleiki aukaverkana hjá sjúklingum með BPDCN var svipað og hjá öllum öðrum sjúklingahópum sem rannsakaðir voru.

**Tafla 3: Tafla yfir aukaverkanir samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni á öllum CTCAE stigum	Tíðni á CTCAE stigi 3 og hærra
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<b>Algengar</b> Húðbeðsbólga <b>Sjaldgæfar</b> Lungnabólga Þvagfærasýking Tannholdsbólga	Engar
Blóð og eitlar	<b>Mjög algengar</b> Blóðflagnafæð Blóðleysi <b>Algengar</b> Daufkyrmingafæð með hita Daufkyrmingafæð Hvítfrumnafæð Hvítfrumnafjölgun Eitilfrumnafæð	<b>Mjög algengar</b> Blóðflagnafæð <b>Algengar</b> Daufkyrmingafæð með hita Blóðleysi Daufkyrmingafæð Hvítfrumnafæð Eitilfrumnafæð <b>Sjaldgæfar</b> Hvítfrumnafjölgun
Ónæmiskerfi	<b>Algengar</b> Cýtókinlosunarheilkenni	<b>Sjaldgæfar</b> Cýtókinlosunarheilkenni
Efnaskipti og næring	<b>Mjög algengar</b> Blóðalbúmínlækkun <b>Algengar</b> Minnkuð matarlyst Æxlislýsuheilkenni Blóðsykurshækkun Þvagsýrudreyri Blóðkalsíumlækkun Blóðmagnesíumlækkun Blóðnatríumlækkun Blóðkalíumlækkun Blóðkalíumhækkun Blóðfosfathækkun <b>Sjaldgæfar</b> Blóðfosfatlækkun Mjólkursýrublóðsýring Blóðsýring	<b>Algengar</b> Æxlislýsuheilkenni Blóðsykurshækkun Blóðalbúmínlækkun Blóðnatríumlækkun <b>Sjaldgæfar</b> Þvagsýrudreyri Blóðkalsíumlækkun Blóðkalíumlækkun Mjólkursýrublóðsýring Blóðsýring
Geðræn vandamál	<b>Algengar</b> Ringlunarástand <b>Sjaldgæfar</b> Kvíði Þunglyndi Svefnleysi Breytingar á andlegu ástandi	Engar
Taugakerfi	<b>Algengar</b> Yfirlið Höfuðverkur Sundl <b>Sjaldgæfar</b> Heilakvilli Efnaskiptaheilakvilli Heilablóðfall Andlitslömum Bragðtruflun Bakslag MS-sjúkdóms Svefndrungi Náladofi Lyktarglöp Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyntaugakvilli	<b>Algengar</b> Yfirlið <b>Sjaldgæfar</b> Heilablóðfall Efnaskiptaheilakvilli



MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni á öllum CTCAE stigum	Tíðni á CTCAE stigi 3 og hærra
Augu	<b>Algengar</b> Þokusýn <b>Sjaldgæfar</b> Blæðing í tárú Blóðsókn í auga Augngrugg	Engar
Hjarta	<b>Algengar</b> Vökvi í gollurshúsi Hraðtaktur Skútahraðtaktur <b>Sjaldgæfar</b> Sleglatif Ofanslegilsaukaslög Gáttatif Hægsláttur Hjartadrep	<b>Sjaldgæfar</b> Sleglatif Vökvi í gollurshúsi Skútahraðtaktur Hjartadrep
Æðar	<b>Mjög algengar</b> Háræðalekaheilkenni Lágþrýstingur <sup>a</sup> <b>Algengar</b> Andlitsroði <b>Sjaldgæfar</b> Háþrýstingur Margúll	<b>Algengar</b> Háræðalekaheilkenni Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<b>Algengar</b> Súrefnisskortur Lungnabjúgur Mæði Blóðnasir Fleiðruvökvi Hósti <b>Sjaldgæfar</b> Öndunarbílun Önghljóð Verkur í munnkoki Más	<b>Algengar</b> Súrefnisskortur Lungnabjúgur <b>Sjaldgæfar</b> Öndunarbílun Mæði
Meltingarfæri	<b>Mjög algengar</b> Ógleði Uppköst <b>Algengar</b> Kyngingartregða Niðurgangur Munnbólga Meltingartruflun Munnþurrkur Hægðatregða <b>Sjaldgæfar</b> Þaninn kviður Kviðverkur Blæðing úr tannholdi Blöðrur á tungu Margúll á tungu	<b>Sjaldgæfar</b> Ógleði
Lifur og gall	<b>Algengar</b> Gallrauðadreyri	Engar
Húð og undirhúð	<b>Algengar</b> Kláði Útbrot <sup>b</sup> Ofsvitnun Depilblæðingar <b>Sjaldgæfar</b>	<b>Sjaldgæfar</b> Ofsabjúgur Útbrot

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni á öllum CTCAE stigum	Tíðni á CTCAE stigi 3 og hærra
	Ofsabjúgur Þroti í andliti Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome) Ofsakláði Hármissir Verkur í húð Stöðuhúðbólga Kaldur sviti Þurr húð	
Stoðkerfi og bandvefur	<b>Algengar</b> Bakverkur Beinverkir Vöðvaþrautir Liðverkir Verkur í útlím Vöðvaslappleiki <b>Sjaldgæfar</b> Stoðkerfisverkir Rófuverkur Vöðvakrampar Rákvöðvalýsa	<b>Sjaldgæfar</b> Bakverkur Liðverkir Rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	<b>Algengar</b> Bráður nýrnaskaði <b>Sjaldgæfar</b> Nýrnabilun Þvagteppa Verkur í þvagfærum Tíð þvaglát (pollakiuria) Próteinmiga	<b>Sjaldgæfar</b> Bráður nýrnaskaði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<b>Mjög algengar</b> Sóthiti Kuldahrollur Þreyta <sup>c</sup> Bjúgur í útlímum <sup>d</sup> <b>Algengar</b> Flensulíkur sjúkdómur Brjóstverkur Verkur Lasleiki <b>Sjaldgæfar</b> Lyfjaóþol Ofkæling Altækt bólgusvörunarheilkenni	<b>Algengar</b> Þreyta <b>Sjaldgæfar</b> Sóthiti Kuldahrollur Bjúgur í útlímum Lyfjaóþol
Rannsóknaniðurstöður	<b>Mjög algengar</b> Hækkaðir transamínasar <sup>c</sup> Þyngdaraukning <b>Algengar</b> Lenging á QT-bili á hjartalínuriti Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði Hækkað kreatínín í blóði Hækkaður laktatdehýdrógenasi í blóði Hækkaður kreatínínasi í blóði Lenging á aPTT (activated partial thromboplastin time) Hækkað INR (international normalised ratio) <b>Sjaldgæfar</b> Lækkað fibrínógen Jákvætt bakteríupróf Þyngdartap	<b>Mjög algengar</b> Hækkaðir transamínasar <b>Sjaldgæfar</b> Lenging á QT-bili á hjartalínuriti Hækkaður laktatdehýdrógenasi í blóði Jákvætt bakteríupróf

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni á öllum CTCAE stigum	Tíðni á CTCAE stigi 3 og hærra
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	<b>Algengar</b> Innrennslistengd viðbrögð Mar	<b>Sjaldgæfar</b> Innrennslistengd viðbrögð

<sup>a</sup> Felur í sér lágþrýsting í tengslum við meðferð (procedural hypotension), réttstöðuprýstingsfall

<sup>b</sup> Felur í sér graftarbólútbrot, dröfnuörðuútbrot, roðahúðútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot

<sup>c</sup> Felur í sér þróttleysi, svefnhöfða

<sup>d</sup> Felur í sér útbreiddan bjúg, bjúg, útvefjaþrota, vökvauppsöfnun, vökvaofhleðslu, bjúg umhverfis augu, ofdreyra

<sup>e</sup> Felur í sér hækkun á ALAT/ASAT, hækkuð lifrarpróf, hækkuð lifrarendím

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Háræðalekaheilkenni*

Tilkynnt var um háráðalekaheilkenni hjá 18% (32/176) sem var af stigi 2 hjá 12% (21/176), stigi 3 hjá 3% (6/176), stigi 4 hjá 1% (2/176) og banvænt hjá 1,7% (3/176). Aðeins einn af sjúklingunum 25 sem hófu meðferð að nýju eftir að hafa fengið háráðalekaheilkenni fékk endurkomu háráðalekaheilkennis. Miðgildistíminn fram að upphafi háráðalekaheilkennis var stuttur (6 dagar) og allir nema tveir sjúklingar fengu fyrstu einkenni háráðalekaheilkennis í lotu 1. Enginn sjúklingur fékk fyrstu einkenni háráðalekaheilkennis eftir lotu 2. Heildartíðni háráðalekaheilkennis var svipuð hjá sjúklingum með BPDCN (20%, 18/89), þ.m.t. af stigi 2 hjá 12% (11/89), stigi 3 hjá 2% (2/89), stigi 4 hjá 2% (2/89) og 3 banvæn tilvik (3%). Sjúklingar þurfa að vera með fullnægjandi hjartastarfsemi áður en þeim er gefið ELZONRIS (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Eiturverkun á lifur*

Tilkynnt var um hækkun á ALAT sem aukaverkun hjá 47% (83/176) og hækkun á ASAT hjá 46% (81/176) sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með ELZONRIS. Tilkynnt var um hækkun á ALAT af  $\geq$  stigi 3 hjá 23% (40/176) og hækkun á ASAT  $\geq$  stigi 3 hjá 23% (40/176). Hjá meirihluta sjúklinganna varð hækkunin í lotu 1 og gekk til baka eftir að gert var hlé á skömmtun (sjá kafla 4.4). Svipaður upphafstími og tíðni komu fram hjá sjúklingum með BPDCN, þar sem 51% (45/89) sjúklinga fengu aukaverkunina ALAT og ASAT hækkun sem með stigi  $\geq$  3 hjá ALAT og ASAT tilkynnt hjá 28% (25/89) og 29% (26/89) í sömu röð. Tveir sjúklingar með BPDCN stóðust rannsóknarstofuviðmið Hy lögmálsins (Hy's Law); í báðum tilfellum komu rannsóknarstofufrávikin fram í lotu 1.

### *Blóðfræðileg frávik*

Tilkynnt var um blóðflagnafæð hjá 30% (53/176) sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með ELZONRIS og hjá 35% (31/89) sjúklinga með BPDCN. Tilkynnt var um blóðflagnafæð af stigi  $\geq$  3 hjá 23% (40/176) sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með ELZONRIS og hjá 26% (23/89) sjúklinga með BPDCN. Tilkynnt var um flest tilvik blóðflagnafæðar í 1. og 2. lotu meðferðarinnar. Tilkynnt var um daukfyrringafæð hjá 9% (15/176) sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með ELZONRIS og hjá 11% (10/89) sjúklinga með BPDCN, tilkynnt var um tilvik af stigi  $\geq$  3 hjá 6% (11/176) og 8% (7/89), talið upp í sömu röð.

### *Ofnæmi*

Tilkynnt var um viðbrögð sem voru dæmigerð fyrir ofnæmi hjá 19% (33/176) sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með ELZONRIS og hjá 17% (15/89) sjúklinga með BPDCN, með tilvik af stigi  $\geq$  3 hjá 3% (6/176) og 4% (4/89), talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.4).

### *Mótefnamyndun*

Mótefnamyndun var metin með því að meta sermisbindandi svörun við tagraxofusp (mótefni gegn lyfinu) og hlutleysandi mótefni með hindrun á virkni. Ónæmissvörun var metin með því að nota tvær ónæmismæliaðferðir. Fyrri mæliðaðferðin greindi svörun sem beint var gegn tagraxofusp (mótefni gegn lyfinu) og hin mælingin greindi viðbrögð við interleukín-3 (IL-3) hluta tagraxofusp. Tvær mæliðaðferðir byggðar á frumum voru notaðar til að kanna hvort hlutleysandi mótefni væru til staðar með hömlun á virkni sem byggðist á frumum.

Hjá 190 sjúklingum sem fengu meðferð með ELZONRIS í fjórum klínískum rannsóknum:

- Staðfest var að 94% (176/187) sjúklinga sem hægt var að meta hvort hefðu mót efni gegn lyfinu í upphafi fyrir meðferð voru jákvæðir en 27% voru jákvæðir fyrir tilvist hlutleysandi mótefna. Gert var ráð fyrir þessari háu tíðni mótefna gegn lyfinu í upphafi rannsóknar vegna bólusetningar gegn barnaveiki.
- 100% (N=170) sjúklinga sem hægt var að meta hvort hefðu mót efni sem komu fram við meðferð gegn lyfinu mældust jákvæðir og flestir sjúklingar sýndu aukningu á lyfjamótefnatíttra í lok meðferðarlotu 2 með ELZONRIS.
- 92% (155/169) sjúklinga sem voru jákvæðir fyrir lyfjamótefnum og hægt var að meta hvort hefðu hlutleysandi mót efni eftir meðferð voru jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum.
- 75% (129/171) sjúklinga sem hægt var að meta hvort hefðu mót efni gegn IL-3 sem komu fram við meðferð mældust jákvæðir og flestir sjúklingar mældust jákvæðir fyrir lok meðferðarlotu 3 með ELZONRIS.
- 74% (93/126) sjúklinga sem mældust jákvæðir fyrir mótefnum gegn IL-3 og hægt var að meta hvort hefðu hlutleysandi mót efni voru jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmun við notkun ELZONRIS. Í tilviki ofskömmunar á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir og hefja tafarlaust viðeigandi einkenameðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf.  
ATC-flokkur: L01XX67

#### Verkunarháttur

Tagraxofusp er frumueitur sem beinist að CD123 og samanstendur af raðbrigða manna interleukín-3 (IL-3) og stýfðu barnaveikieiturs (diphtheria toxin, DT) samrunapróteini sem miðar á frumur sem tjá CD123. Tagraxofusp hamlar próteinmyndun markfrumna á óafturkræfan hátt með því að gera lengingarþátt 2 (EF2) óvirkan, sem veldur stýrðum frumudauða.

#### Verkun og öryggi

Rannsókn STML-401-0114 var fjölþrepa (skammtahækkun á stigi 1, útvíkkun á stigi 2, staðfesting á stigi 3, áframhaldandi aðgangur á stigi 4), óslembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn á ELZONRIS. ELZONRIS var gefið 65 fullorðnum sjúklingum með BPDCN samkvæmt WHO-flokkuninni sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 19 fullorðnum sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og fengu 12 míkrog/kg skammt á dögum 1-5 í mörgum 21-dags lotum (tafla 4). Sjúklingar með þekkt virkt hvítblæði í miðtaugakerfi eða ef grunur lék á slíku voru ekki teknir með í rannsóknina. Aðalendapunkturinn var hlutfall fullrar svörunar (complete response, CR; sjúkdómur gengur til baka að fullu)/fullrar klínískrar svörunar (clinical complete response, CRc; full svörun með eftirstöðvar af afbrigðileika í húð sem eru ekki til marks um virkan sjúkdóm). Hjá öllum 65 sjúklingunum sem ekki höfðu fengið meðferð áður leiddi meðferð með ELZONRIS til þess að

hlutfall CR/CRc var 56,9% (95% CI: 44,0; 69,2), þetta innifól 13 sjúklinga í þýði til staðfestingar á verkun (confirmatory efficacy cohort) þar sem hlutfall CR/CRc var 53,8% (95% CI: 25,1; 80,8). (Tafla 5).

Eiginleikar sjúklinga í upphafi rannsóknar eru gefnir upp í töflu 4 og helstu verkunarmælingar í töflu 5.

**Tafla 4: Lýðfræðilegar upplýsingar um sjúklinga með BPDCN við upphaf rannsóknar, sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu meðferð með 12 míkróg/kg af ELZONRIS**

Breyta	Sjúklingar með BPDCN sem ekki höfðu fengið meðferð áður N=65
Kyn, N (%)	
Karl	52 (80)
Kona	13 (20)
Kynþáttur, N(%)	
Hvítur	57 (88)
Annar	8 (12)
Aldur (ár)	
Miðgildi	68
Lágmark, hámark	22; 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN við upphafsgildi, N (%)	
Húð	60 (92)
Beinmergur	32 (49)
Útlægt blóð	17 (26)
Eitlar	33 (51)
Innyfli	10 (15)

**Tafla 5: Verkunarmælingar hjá sjúklingum með BPDCN sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu meðferð með 12 míkróg/kg af ELZONRIS**

Breyta	Staðfestingarþýði N=13	Sjúklingar með BPDCN sem ekki höfðu fengið meðferð áður N=65
<b>Svörunartíðni</b>		
CR/CRc* hlutfall, N (%) (95% CI)	7 (54) (25,1; 80,8)	37 (57) (44,0; 62,9)
Tímalengd CR/CRc (mánuðir)**		
Miðgildi	NE***	7,3
Lágmark, hámark	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Heildarsvörunartíðni, N (%) (95% CI)	10 (77) (46,2; 95,0)	49 (75) (63,1; 85,2)
<b>Brúunarmeðferð að stofnfrumuígræðslu</b>		
Tíðni, N (%) (95% CI)	6 (46) (19,2; 74,9)	21 (32) (21,2; 45,1)

Breyta	Staðfestingarþýði N=13	Sjúklingar með BPDCN sem ekki höfðu fengið meðferð áður N=65
<b>Heildarlifun</b>		
Miðgildi	18,9 (5,2; NE)	12,3 (9,3; 35,9)
Lágmark, hámark	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12 mánaða lifun, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18 mánaða lifun, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24 mánaða lifun, % (95% CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

\* CRc er skilgreint sem full svörun með eftirstöðvar af afbrigðileika í húð sem eru ekki til marks um virkan sjúkdóm.

\*\* Tímalengd CR/CRc innifelur sjúklinga sem fengu brúunarméðferð að stofnfrumuigræðslu.

\*\*\* NE = Ekki metið (not estimated)

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ELZONRIS hjá öllum undirhópum barna við BPDCN (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tagraxofusp hafa verið metin hjá 43 sjúklingum með BPDCN. Flestir sjúklingar (n=38) voru þegar með lyfjamótefni gegn barnaveikieitri (DT) vegna fyrri bólusetningar. Lyfjamótefnin sem þegar voru til staðar leiddu til aukinnar úthreinsunar og lægri þéttni tagraxofusp. Meðan á meðferð stóð fengu allir sjúklingar háa lyfjamótefnistíttra og magn frís tagraxofusp lækkaði verulega (sjá hér að neðan). Allar upplýsingar sem vísað er til hér fyrir neðan eru byggðar á þéttni frís tagraxofusp hjá sjúklingum með BPDCN sem ekki voru fyrir með lyfjamótefni (n=5) í fyrstu meðferðarlotunni. Meðfylgjandi eru lýsandi upplýsingar um sjúklinga með BPDCN sem voru fyrir með lyfjamótefni (n=38).

### Dreifing

Eftir gjöf ELZONRIS 12 míkrog/kg með 15 mínútna innrennsli hjá sjúklingum með BPDCN sem ekki voru fyrir með lyfjamótefni (N=5) var meðaltal (staðalfrávik) óbundins svæðis undir tímaferli fyrir þéttni lyfs í plasma ( $AUC_{0-24}$ ) fyrir frítt tagraxofusp á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu 230 (123) klst.\*míkrog/l og óbundin hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) 162 (58,1) míkrog/l.

Meðaltal (staðalfrávik) dreifingarrúmmáls frís tagraxofusp á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu var 5,1 (1,9) l hjá 4 sjúklingum með BPDCN sem ekki voru fyrir með lyfjamótefni.

### Brotthvarf

Gert er ráð fyrir að tagraxofusp brotni niður í peptíð og aminosýruhluta þess með próteinsundrun án þátttöku CYP eða flutningspróteina.

Meðalúthreinsun (staðalfrávik) fyrir frítt tagraxofusp á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu var 7,1 (7,2) l/klst. hjá 4 sjúklingum með BPDCN sem voru ekki fyrir með lyfjamótefni og meðaltals (staðalfrávik) lokahelmingunartími tagraxofusp var 0,7 (0,3) klukkustundir.

### Myndun lyfjamótefna sem hefur áhrif á lyfjahvörf

Sjúklingar sem voru fyrir með lyfjamótefni höfðu lægri óbundna plasmaþéttni tagraxofusp ( $AUC$  og  $C_{max}$ ) á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu heldur en sjúklingar sem ekki höfðu lyfjamótefni fyrir. Vegna takmarkana á lífgreiningaraðferðinni í viðurvist lyfjamótefna er ekki hægt að ákvarða meginlegar breytur fyrir lyfjahvörf hjá þessum sjúklingum.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Upplýsingar sem safnað var í lotu 3 sýndu hækkaða lyfjamótefnatíttra og verulega lækkaða þéttni frís tagraxofusp. Samt hefur verið sýnt fram á klíniska verkun eftir lotu 1 þrátt fyrir þessa minnkuðu útsetningu. Vegna takmarkana á lífgreiningaraðferðinni er notagildi mælinga á þéttni frís tagraxofusp til að spá fyrir um svörun takmarkað.

#### Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Vegna takmarkana á lífgreiningaraðferðinni er lítið svo á að lyfjahlvörf tagraxofusp hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi og áhrif líkamsþyngdar, aldurs og kyns séu ekki þekkt.

#### *Börn*

Lyfjahlvörf tagraxofusp hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eitruverkunum á erfðaeefni hafa ekki verið gerðar með tagraxofuspi. Tagraxofusp er raðbrigða prótein og því er ekki búist við að það hafi beina víxlverkun við DNA.

Í skömmtum sem eru stærri en eða jafngildir 1,6-földum ráðlögðum skammti handa mönnum miðað við líkamsyfirborð kom í ljós alvarleg hrörnun/drep í nýrnapiplum hjá krabbaloðöpum (cynomolgus). Í skömmtum sem jafngilda ráðlögðum skammti handa mönnum kom í ljós hrörnun/drep í æðuflækju í heila hjá krabbaloðöpum. Þessar niðurstöður komu almennt fram eftir daglega skömmtun í 5 daga. Afturkræfni þessarar niðurstöðu var ekki metin við lægri skammta, en niðurstaðan var óafturkræf og varð sífellt alvarlegri við skammta sem jafngilda 1,6-földum ráðlögðum skammti handa mönnum, 3 vikum eftir að skömmtun var hætt. Líklegt er talið að þessar niðurstöður varðandi nýru og æðuflækju eigi einnig við í klínískum aðstæðum.

Engar frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar með tagraxofusp. Áhættumat byggt á heimildum bendir til þess að útsetning fyrir utanaðkomandi IL-3 eða hindrun IL-3-merkja geti haft fósturskemmandi áhrif á blóðfrumumyndun fósturs og þroska fósturvísis og fósturs. Áhrif útsetningar fyrir barnaveikieitri á þroska fylgju og fósturvísis og fósturs eru óþekkt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Trómetamól  
Natríumklóríð  
Sorbitól (E420)  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

#### Órofið hettuglas

3 ár.

#### Eftir opnun

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal þynna lyfið og gefa það tafarlaust með innrennsli þegar það hefur verið opnað.

#### Eftir blöndun innrennslislyfs, lausnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 4 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað strax, er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið frosið ( $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ ).

Frystið ekki á ný eftir þíðingu.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### 6.5 Gerð fláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I plus með bútýlgúmmítappa og smelluloki úr áli/plasti, sem inniheldur 1 ml af þykkni.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

#### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

##### Almennar varúðarráðstafanir

Fylgja skal aðferðum við rétta meðhöndlun, þ.m.t. hvað varðar notkun persónuhlífa (t.d. hanska) og förgun krabbameinslyfja.

Heilbrigðisstarfsmaður sem notar rétta smitgátartækni við alla meðhöndlun lyfsins á að blanda innrennslislyfið, lausnina.

##### Blöndun og lyfjagjöf

##### Blöndun innrennslisins

Tryggið að eftirfarandi búnaður sem nauðsynlegur er fyrir blöndun og gjöf á skammti sé til staðar áður en ELZONRIS er þítt:

- Ein innrennslisdæla (infusion syringe pump)
- Eitt tómt 10 ml sæft hettuglas
- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- Þrjár 10 ml sæfðar sprautur
- Ein 1 ml sæfð sprauta
- Eitt mini-bifuse Y-tengi
- Grönn (microbore) innrennslisslanga
- Ein 0,2 µm pólyetersúlfón slöngusía með lítilli próteinbindingu

Notið aðeins ef lausnin er tær og litlaus eða með nokkrum hvítum eða hálfagnsægjum ögnum.

Leyfið hettuglösunum að þiðna við  $25^{\circ}\text{C}$  eða lægri hita í allt að 1 klukkustund í ytri öskjunni. Ekki má frysta hettuglas á ný eftir að það hefur verið þítt.

##### Ákvörðun skammtamagns

Útreikningur til að ákvarða heildarskammtinn af ELZONRIS (ml) sem gefa á (sjá kafla 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS skammtur (míkróg/kg)} \times \text{líkamsþyngd sjúklings (kg)}}{\text{Þéttni í þynntu hettuglasi (100 míkróg/ml)}} = \text{Heildarskammtur (ml) sem gefa skal}$$

Tveggja þrepa ferli er nauðsynlegt til að blanda lokaskammtinn af ELZONRIS:

#### **Skref 1 - Blandið 10 ml af 100 míkróg/ml ELZONRIS**



- Notið sæfða 10 ml sprautu, færið 9 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn yfir í tómt sæft 10 ml hettuglas.
- Hringsnúðið ELZONRIS hettuglasinu varlega til að blanda innihaldið, fjarlægjið lokið og notið sæfða 1 ml sprautu til að draga 1 ml af þíðu ELZONRIS úr hettuglasinu.
- Færið 1 ml af ELZONRIS yfir í 10 ml hettuglasið sem inniheldur 9 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Hvolfið hettuglasinu varlega a.m.k. 3 sinnum til að blanda innihaldinu saman. Hristið ekki kröftuglega.
- Eftir þynningu er lokapéttni ELZONRIS 100 míkróg/ml.

## **Skref 2 - Undirbúið ELZONRIS innrennslissettið.**

- Reiknið út nauðsynlegt magn af þynntu ELZONRIS (100 míkróg/ml) út frá þyngd sjúklingsins.
- Dragið upp nauðsynlegt magn í nýja sprautu. Ef þörf er á meira en 10 ml af þynntu ELZONRIS (100 míkróg/ml) fyrir reiknaðan skammt sjúklingsins skal endurtaka skref 1 með öðru hettuglasi af ELZONRIS. Merkið ELZONRIS sprautuna.
- Fyllið aðskilda sprautu með a.m.k. 3 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem nota á til að skola lyfjagjafarsettið þegar ELZONRIS skammturinn hefur verið gefinn.
- Merkið skolunarsprautuna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
- Tengjið skolunarsprautuna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn við annan arm Y-tengisins og tryggið að klemman sé lokuð.
- Tengjið sprautuna með lyfinu við hinn arm Y-tengisins og tryggið að klemman sé lokuð.
- Tengjið enda Y-tengisins við grönnu innrennslisslönguna.
- Fjarlægjið lokið af aðfærsluhlið 0,2 µm síunnar og festið hana við endann á grönnu innrennslisslöngunni.
- Losið klemmuna af armi Y-tengisins sem er tengdur við skolunarsprautuna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Fyllið Y-tengið að mótunum (ekki fylla allt innrennslissettið af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn). Festið klemmuna aftur á skolunarm Y-tengisins með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
- Fjarlægjið lokið af enda 0,2 µm síunnar og leggið það til hliðar. Losið klemmuna af armi Y-tengisins sem er tengdur við sprautuna með lyfinu og fyllið allt innrennslissettið, þar á meðal síuna. Setjið lokið aftur á síuna og festið klemmuna aftur á slöngu Y-tengisins lyfjamegin. Innrennslissettið er nú tilbúið til gjafar á lyfjaskammti.

Þynntu lausnina á nota tafarlaust þegar hún hefur verið blönduð.

### Lyfjagjöf

1. Komið á aðgangi að bláæð og haldið honum opnum með sæfðu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
2. Gefið blandaða ELZONRIS skammtinn með innrennslisdælu á 15 mínútum. Stjórníð innrennslistímanum með því að nota innrennslisdælu til að gefa allan skammtinn og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn á 15 mínútum.
3. Komið ELZONRIS sprautunni fyrir í innrennslisdælunni, opnið klemmuna á ELZONRIS hlið Y-tengisins og gefið blandaða skammtinn af ELZONRIS.
4. Þegar ELZONRIS sprautan hefur verið tæmd skal fjarlægja hana úr dælunni og koma skolunarsprautunni með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn fyrir í sprautudælunni.
5. Losið klemmuna á skolunarhlið Y-tengisins með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og haldið innrennslinu áfram með innrennslisdælunni með sama innrennslishraða til að þrýsta afgangnum af ELZONRIS skammtinum út úr innrennslisslöngunni og ljúka lyfjagjöfni.

### Förgun

ELZONRIS er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1504/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 07 janúar 2021

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu ELZONRIS í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi um innihald og uppsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og allir aðra þættir áætlunarinnar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að auka þekkingu heilbrigðisstarfsmanna á fyrstu teiknum og einkennum og sértækum aukaverkunum sem tengjast háráðalekaheilkenni.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að noti ELZONRIS í þeim aðildarríkjum þar sem ELZONRIS er markaðssett fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Öryggiskort sjúklings
- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:**
  - Lýsing á háráðalekaheilkenni sem getur komið fyrir við notkun ELZONRIS
  - Áður en meðferð með ELZONRIS er hafin skal kanna hjartastarfsemi og albúmín í sermi
  - Meðan á meðferð stendur skal fylgjast með albúmíni í sermi, þyngdaraukningu, nýjum eða versnandi bjúg, þ.m.t. lungnabjúg og lágþrýstingi, þ.m.t. blóðfræðilegum óstöðugleika
  - Upplýsið sjúklinginn um hættuna á háráðalekaheilkenni og hvernig þekkja megi einkenni háráðalekaheilkennis
  - Afhendið sjúklingum öryggiskort sjúklings
- **Öryggiskort sjúklings:**
  - Að meðferð með ELZONRIS geti hugsanlega aukið hættuna á háráðalekaheilkenni
  - Teikn og einkenni háráðalekaheilkennis
  - Sjúklingar sem fá háráðalekaheilkenni eða ef grunur leikur á því þurfa tafarlaust að hafa samband við lækinn sem ávísaði lyfinu
  - Tengiliðsupplýsingar um lækinn sem ávísaði ELZONRIS

#### **E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Til að safna megi frekari upplýsingum öryggi og verkun ELZONRIS, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður rannsóknar sem byggð er á skráningu hjá sjúklingum með BPDCN á grundvelli samþykkrar aðferðarlýsingar.	Skýrslur skulu lagðar fram sem hluti af árlega endurmatinu

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

ELZONRIS 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
tagraxofusp

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af tagraxofuspi í 1 ml af þykkni.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Trómetamól, natríumklóríð, sorbitól (E420), vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn  
1 mg/ml

1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1504/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MÍÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

ELZONRIS 1 mg/ml sæft þykkni  
tagraxofusp  
i.v. eftir þynningu.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 mg/ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### ELZONRIS 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn tagraxofusp

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ELZONRIS og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið ELZONRIS
3. Hvernig ELZONRIS er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ELZONRIS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um ELZONRIS og við hverju það er notað

ELZONRIS inniheldur virka efnið tagraxofusp. Tagraxofusp, sem er krabbameinslyf, er unnið úr tveimur próteinum af mismunandi uppruna. Annað próteinið getur drepið krabbameinsfrumur. Þetta prótein er flutt til krabbameinsfrumunnar fyrir tilstilli hins próteinsins.

ELZONRIS er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með kímfrumuæxli með uppruna í plasmafrumulíkum angafrumum (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN).

BPDCN er mjög sjaldgæft krabbamein í óþroskuðum ónæmisfrumum í beinmerg sem kallast „plasmafrumulíkar angafrumur“. Það getur haft áhrif á mörg líffæri, þar með talið húð, beinmerg og eitla.

#### 2. Áður en þér er gefið ELZONRIS

##### Ekki má nota ELZONRIS

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tagraxofuspi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en ELZONRIS er notað og meðan á meðferð stendur ef:

- þú þyngist skyndilega eftir að meðferð er hafin, ert með nýjan eða versnandi þrota í andlit, útlím eða lið (bjúgur) eða sundl (einkenni um lágan blóðþrýsting). Þetta geta verið merki um hugsanlega lífshættulegt ástand sem kallast háráðalekaheilkenni. Frekari upplýsingar má finna undir „Háráðalekaheilkenni“ í kafla 4.
- flautuhljóð heyrir við öndun (önghljóð) eða ef þú ert með öndunarerfiðleika, ofsakláða/útbrot, kláða eða þrota (merki um ofnæmisviðbrögð).
- þér hefur verið sagt að þú sért með lítið magn af blóðflögum í blóðinu (blóðflagnafæð).
- þér hefur verið sagt að þú sért með lítið magn af einni tegund hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar (daufkyrningafæð).

- þú ert með sundl, minnkuð þvaglát, ringlun, uppköst, ógleði, þrota, mæði eða breytingar á hjartslætti (merki um æxlislýsuheilkenni).
- þú færð óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum (hugsanlega merki um alvarlegan lifrarskaða).
- þú ert með arfgengt frúktósaóþol, sjaldgæfan erfðasjúkdóm sem þýðir að þú getur ekki brotið niður sykur í mat og drykk.
- þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.
- þú ferð að fá höfuðverk eða finnur fyrir ringlun eða syfju, eða byrjar að eiga í vandræðum með tal, sjón eða minni.
- þér hefur verið sagt að þú sért með krabbamein í miðtaugakerfinu. Þú gætir fengið annað lyf til að meðhöndla það.

Læknirinn mun fylgjast með þér og framkvæma reglulegar blóðrannsóknir til að ganga úr skugga um að óhætt sé fyrir þig að nota lyfið. Ef vandamál koma upp, er hugsanlegt að meðferðin verði stöðvuð tímabundið og hafin á ný þegar þér líður betur.

### **Börn og unglingar**

ELZONRIS er ekki ætlað neinum yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hversu vel það virkar hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða ELZONRIS**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Þú átt ekki að nota lyfið ef þú ert þunguð nema ef þú ákveður í samráði við lækninn að ávinningurinn fyrir þig vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir ófædda barnið.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með ELZONRIS stendur og í að minnsta kosti 1 mánuð eftir síðasta skammtinn. Ekki er þekkt hvort ELZONRIS berst í brjóstamjólk.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð, þarft þú að fara í þungunarpróf um það bil viku áður en meðferð með ELZONRIS er hafin.

Þú skalt halda áfram að nota getnaðarvörn í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn af ELZONRIS. Leitaðu ráða hjá læknum um bestu getnaðarvörnina fyrir þig og áður en þú hættir notkun getnaðarvarnar.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að tagraxofusp hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

### **ELZONRIS inniheldur sorbitól (E420) og natríum**

Sorbitól breytist í frúktósa (sykurtegund). Ef þú ert með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli, mátt þú ekki nota lyfið. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða ef þú getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig ELZONRIS er gefið**

Þér verður gefið ELZONRIS á sjúkrahúsi eða göngudeild undir eftirliti læknis.

Um það bil klukkustund fyrir upphaf meðferðarinnar færðu lyf til að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. andhistamín, barkstera og parasetamól.

Magn ELZONRIS sem þér er gefið er byggt á líkamsþyngd þinni og lækningin mun reikna það út. Ráðlagður dagskammtur er 12 míkrógrömm á hvert kíló líkamsþyngdar. Þú færð lyfið með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) í 15 mínútum, einu sinni á dag, fyrstu 5 dagana í 21 dags lotu.

Fyrsta lotan verður gefin á sjúkrahúsi. Fylgst verður með hvort þú fái aukaverkanir meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 24 klukkustundir eftir síðasta skammtinn.

Venjulega færðu fleiri en eina meðferðarlotu. Læknirinn ákveður hversu margar meðferðir þú færð.

Ef fyrsta lotan veldur engum óþægilegum aukaverkunum, gætir þú fengið næstu meðferðarlotu á göngudeild. Haft verður eftirlit með þér meðan á meðferðinni stendur.

#### **Ef skammtur af ELZONRIS gleymist**

Mjög mikilvægt er að þú mætir í alla bókaða tíma til að fá ELZONRIS. Ef þú missir af tíma, skaltu spyrja lækningin hvenær þú getir fengið næsta skammt.

#### **Ef hætt er að nota ELZONRIS**

Ekki má hætta meðferð með ELZONRIS án þess að ræða fyrst við lækningin. Ef þú hættir meðferðinni getur það valdið því að sjúkdómurinn versni.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Alvarlegar aukaverkanir:**

Láttu lækningin tafarlaust vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum, þar sem þú gætir þurft á tafarlausri lækningshjálp að halda:

- einhverju af eftirfarandi eða samsetningu af eftirfarandi: þyngdaraukningu, þrota eða bjúg sem getur tengst því að þú hefur sjaldnar þvagliát, öndunarferðleika, þaninn kvið og seddutilfinningu og almenna þreytutilfinningu. Þessi einkenni þróast yfirleitt hratt. Þetta geta verið einkenni sjúkdóms sem kallast „háráðalekaheilkenni“ sem veldur því að blóð lekur úr litlu æðunum inn í líkamann og krefst bráðrar lækningshjálp.

#### **Aðrar aukaverkanir:**

Láttu lækningin vita ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi aukaverkunum:

#### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- Óeðlilegar blóðrannsóknir (fækkun á blóðflögum, rauðum blóðkornum [blóðleysi], minnkað albúmín í blóði)
- Lágur blóðþrýstingur
- Ógleði eða uppköst
- Hiti
- Kuldahrollur
- Þreyta
- Þroti í útlimum og/eða liðum (bjúgur í útlimum)
- Óeðlileg lifrarpróf (hækkaður aspartatamínótransferasi, hækkaður alanínamínótransferasi)
- Þyngdaraukning

#### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- Sýking í húð (húðbeðsbólga)

- Fækkun hvítra blóðkorna með/án hita (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita)
- Fylgikvillar vegna niðurbrots krabbameinsfrumna (æxlislýsuheilkenni)
- Viðbrögð við meðferð [þ.m.t. hiti, ógleði, höfuðverkur, útbrot, hraður hjartsláttur] (cýtókinlosunarheilkenni)
- Óeðlilegar blóðrannsóknir [fjölgun hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun), aukin þvagsýra í blóði (þvagsýrudreyri); minnkað kalsíum í blóði; minnkað magnesíum í blóði; minnkað natríum í blóði; minnkað kalíum í blóði, aukið kalíum í blóði, aukið fosfat í blóði, aukið gallitarefni í blóði (gallrauðadreyri), aukið magn blóðsykurs, blóðið er lengur að storkna (lenging á aPTT (activated partial thromboplastin time), hækkað INR (international normalised ratio)]
- Minnkuð matarlyst
- Ringlunartilfinning
- Yfirlíð (aðsvif)
- Höfuðverkur
- Sundl
- Þokusýn
- Vökvi umhverfis hjartað (vökvi í gollurshúsi)
- Óeðlilegur eða hraður hjartsláttur (hraðtaktur, skútahraðtaktur)
- Roðnun (andlitsroði)
- Minnkað súrefnismagn í líkamanum
- Vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- Uppsöfnun á vökva umhverfis lungun sem getur valdið mæði (fleiðruvökvi)
- Erfiðleikar við öndun (mæði)
- Blóðnasir
- Hósti
- Erfiðleikar við kyngingu (kyngingartregða)
- Niðurgangur
- Hægðatregða
- Munnþurrkur eða þrúttinn og sár munnur (munnbólga)
- Meltingartregða (meltingarónot)
- Kláði í húð
- Útbrot í húð
- Mikil svitamyndun
- Mjög litlir fjólubláir, rauðir eða brúnir blettir á húðinni (depilblæðingar)
- Verkir í öxlum, hálsi, úlnliðum, fótleggjum og/eða handleggjum (verkir í útlimum), bringu, baki, liðum, vöðvum eða beinum.
- Vöðvaslappleiki
- Nýrun hætta skyndilega að virka (bráður nýrnaskaði) og/eða óeðlilegar mælingar á nýrnastarfsemi (hækkað kreatínín í blóði)
- Flensulík einkenni eins og verkir, hiti og skjálfti
- Brjóstverkur
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Óeðlilegur hjartsláttartaktur (QT-lenging á hjartalínuriti)
- Aukið magn ensíma í blóði sést í blóðþrúfum (laktatdehýdrógenasi, alkalískur fosfatasi og kreatínínasi)
- Andlitsroði, skjálfti, flog, hiti, öndunarferfiðleikar, lágur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, skyndilegur þroti í andliti, tungu eða kyngingarferfiðleikar meðan á innrennsli stendur eða eftir innrennsli á fyrsta degi meðferðar (innrennslistengd viðbrögð)
- Marblettir

### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- Sýking í lungum (lungnabólga)
- Þvagfærasýking
- Tannholdssjúkdómur (tannholdsbólga), þ.m.t. blæðing í tannholdi
- Óeðlilegar blóðrannsóknir [minnkað fosfat í blóði, aukin mjólkursýra í blóðrásinni (mjólkursýrublóðsýring/blóðsýring), minna magn blóðstorknunarpróteina (minnkað fibrínógen í blóði)]
- Óvenjulegar breytingar á skapi, þ.m.t. þunglyndi og kvíði

- Svefnleysi
- Truflun á heilastarfsemi (heilakvilli/efnaskiptaheilakvilli)
- Heilaslag
- Hreyfitap í andliti (lömun í andliti)
- Viðvarandi óbragð í munni (bragðtruflun)
- Versnun á MS-sjúkdómi (bakslag)
- Syfja (svefnhöfgi)
- Stingir eða dofi (náladofi, útlægur skyntaugakvilli)
- Vöðvaslappleiki (úttaugakvilli)
- Blæðing í augnhvítu
- Roði í auga (blóðsókn í auga)
- Grugg í auga
- Óreglulegur hjartsláttur sem getur valdið því að hjartað stöðvast (ofanslegilsaukaslög, sleglatif, gáttatif)
- Hægur hjartsláttur
- Hjartaáfall (hjartadrep)
- Hár blóðþrýstingur
- Lungun virka ekki eins og þau eiga að gera sem veldur mæði (öndunarbílun)
- Hávær öndun (öngljóð)
- Verkur í munni og/eða hálsi (verkur í munnkoki)
- Hröð öndun (más)
- Uppblásinn magi og magaverkur
- Blöðrur á tungu
- Blóðblaðra á tungu (margúll á tungu)
- Þroti í andliti, tungu, útlimum eða liðum (ofsabjúgur)
- Roði, þroti og verkur í lófum og/eða iljum (handa- og fótaheilkenni)
- Ofsakláði
- Hármisur
- Verkur í húð
- Þurrkur, roði og kláði í húð og/eða sár á neðri hluta fótleggja (stöðuhúðbólga)
- Kaldur sviti
- Húðþurrkur
- Verkir í liðum, vöðvum og/eða beinum, þ.m.t. rófubeini (stoðkerfisverkir, rófuverkur)
- Vöðvakrampi (sinadráttur)
- Vöðvaverkur, slappleiki, dökkt eða brúnt þvag (rákvöðvalýsa)
- Nýrnabilun
- Erfiðleikar við þvaglát
- Verkur í mjóbaki/kvið og/eða sársaukafull þvaglát (verkur í þvagfærum)
- Tíð þvaglát yfir daginn
- Óeðlileg þvagprufa [hækkað prótein (próteinmiga)]
- Aukaverkanir lyfsins þolast ekki (lyfjaóþol)
- Lágur líkamshiti (ofkæling)
- Hiti eða lágur líkamshiti, aukinn hjartsláttur, aukin öndun (altækt bólgusvörunarheilkenni)
- Lenging á storknunartíma blóðs (kemur fram í blóðþrúfum)
- Jákvæð niðurstaða á bakteríuprófi
- Þyngdartap

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á ELZONRIS

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.



Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofið hettuglas: Geymið og flytjið frosið (-20°C±5°C)

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn: notið strax eða geymið við lægri hita en 25°C og notið innan 4 klukkustunda. Má ekki frysta á ný eftir þíðingu.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ELZONRIS inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tagraxofusp. Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af tagraxofuspi í 1 ml af þykkni.
- Önnur innihaldsefni eru trómetamól, natríumklóríð, sorbitól (E420) og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „ELZONRIS inniheldur sorbitól (E420) og natríum“).

### Lýsing á útliti ELZONRIS og pakkningastærðir

ELZONRIS innrennislýþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær, litlaus vökvi. Nokkrar hvítar eða hálfagnsæjar agnir geta verið til staðar.

Pakkningastærðin er 1 hettuglas úr gleri í hverri öskju.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien; България;  
Česká republika; Danmark; Eesti;  
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;  
Κύπρος; Latvija; Lietuva;  
Luxembourg/Luxemburg;  
Magyarország; Malta; Nederland;  
Norge; Polska; Portugal; România;  
Slovenija; Slovenská republika;  
Suomi/Finland; Sverige**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +44 (0)800 047 8675  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

### Deutschland

Stemline Therapeutics B.V.

### Italia

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

### Österreich

Stemline Therapeutics B.V.

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

### **España**

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

### **France**

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

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

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

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

## **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

## **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu **Error! Hyperlink reference not valid.**

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

-----  
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

### Almennar varúðarráðstafanir

Fylgja skal aðferðum við rétta meðhöndlun, þ.m.t. hvað varðar notkun persónuhlífa (t.d. hanska) og förgun krabbameinslyfja.

Heilbrigðisstarfsmaður sem notar rétta smitgátartækni við alla meðhöndlun lyfsins á að blanda innrennslislyfið, lausnina.

### Blöndun og lyfjagjöf

#### Blöndun innrennslisins

Tryggið að eftirfarandi búnaður sem nauðsynlegur er fyrir blöndun og gjöf á skammti sé til staðar áður en ELZONRIS er þítt:

- Ein innrennslisdæla (infusion syringe pump)
- Eitt tómt 10 ml sæft hettuglas
- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- Þrjár 10 ml sæfðar sprautur
- Ein 1 ml sæfð sprauta
- Eitt mini-bifuse Y-tengi
- Grönn (microbore) innrennslisslanga
- Ein 0,2 µm pólýetersúlfón slöngusía með lítilli próteinbindingu

Notið aðeins ef lausnin er tær og litlaus eða með nokkrum hvítum eða hálfagnsægjum ögnum.

Leyfið hettuglösunum að þiðna við 25°C eða lægri hita í allt að 1 klukkustund í ytri öskjunni. Ekki má frysta hettuglas á ný eftir að það hefur verið þítt.

### Ákvörðun skammtamagns

Útreikningur til að ákvarða heildarskammtinn af ELZONRIS (ml) sem gefa á (sjá kafla 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS skammtur (míkróg/kg)} \times \text{líkamsþyngd sjúklings (kg)}}{\text{Þéttni í þynntu hettuglasi (100 míkróg/ml)}} = \text{Heildarskammtur (ml) sem gefa skal}$$

Tveggja þrepa ferli er nauðsynlegt til að blanda lokaskammtinn af ELZONRIS:

#### **Skref 1 - Blandið 10 ml af 100 míkróg/ml ELZONRIS**

- Notið sæfða 10 ml sprautu, færið 9 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn yfir í tómt sæft 10 ml hettuglas.
- Hringsnúðið ELZONRIS hettuglasinu varlega til að blanda innihaldið, fjarlægjið lokið og notið sæfða 1 ml sprautu til að draga 1 ml af þíddu ELZONRIS úr hettuglasinu.
- Færið 1 ml af ELZONRIS yfir í 10 ml hettuglasið sem inniheldur 9 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Hvolfið hettuglasinu varlega a.m.k. 3 sinnum til að blanda innihaldinu saman. Hristið ekki kröftuglega.
- Eftir þynningu er lokapéttni ELZONRIS 100 míkróg/ml.

#### **Skref 2 - Undirbúið ELZONRIS innrennslissettið.**

- Reiknið út nauðsynlegt magn af þynntu ELZONRIS (100 míkróg/ml) út frá þyngd sjúklingsins.
- Dragið upp nauðsynlegt magn í nýja sprautu. Ef þörf er á meira en 10 ml af þynntu ELZONRIS (100 míkróg/ml) fyrir reiknaðan skammt sjúklingsins skal endurtaka skref 1 með öðru hettuglasi af ELZONRIS. Merkið ELZONRIS sprautuna.
- Fyllið aðskilda sprautu með a.m.k. 3 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem nota á til að skola lyfjagjafarsettið þegar ELZONRIS skammturinn hefur verið gefinn.
- Merkið skolunarsprautuna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
- Tengjið skolunarsprautuna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn við annan arm Y-tengisins og tryggið að klemman sé lokuð.
- Tengjið sprautuna með lyfinu við hinn arm Y-tengisins og tryggið að klemman sé lokuð.
- Tengjið enda Y-tengisins við grönnu innrennslisslönguna.
- Fjarlægjið lokið af aðfærsluhlið 0,2 µm síunnar og festið hana við endann á grönnu innrennslisslöngunni.
- Losið klemmuna af armi Y-tengisins sem er tengdur við skolunarsprautuna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Fyllið Y-tengið að mótunum (ekki fylla allt innrennslissettið af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn). Festið klemmuna aftur á skolunarm Y-tengisins með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
- Fjarlægjið lokið af enda 0,2 µm síunnar og leggið það til hliðar. Losið klemmuna af armi Y-tengisins sem er tengdur við sprautuna með lyfinu og fyllið allt innrennslissettið, þar á meðal síuna. Setjið lokið aftur á síuna og festið klemmuna aftur á slöngu Y-tengisins lyfjamegin. Innrennslissettið er nú tilbúið til gjafar á lyfjaskammti.

Þynntu lausnina á nota tafarlaust þegar hún hefur verið blönduð.

### Lyfjagjöf

1. Komið á aðgangi að bláæð og haldið honum opnum með sæfðu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
2. Gefið blandaða ELZONRIS skammtinn með innrennslisdælu á 15 mínútum. Stjórníð innrennslis tímanum með því að nota innrennslisdælu til að gefa allan skammtinn og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn á 15 mínútum.
3. Komið ELZONRIS sprautunni fyrir í innrennslisdælunni, opnið klemmuna á ELZONRIS hlið Y-tengisins og gefið blandaða skammtinn af ELZONRIS.
4. Þegar ELZONRIS sprautan hefur verið tæmd skal fjarlægja hana úr dælunni og koma skolunarsprautunni með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn fyrir í sprautudælunni.
5. Losið klemmuna á skolunarhlið Y-tengisins með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og haldið innrennslinu áfram með innrennslisdælunni með sama innrennslis hraða til að þrýsta afgangnum af ELZONRIS skammtinum út úr innrennslisslöngunni og ljúka lyfjagjöfinni.