

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg tagraksofuspa. Ena viala vsebuje 1 mg tagraksofuspa.

Tagraksofusp je fuzijski protein, sestavljen iz difterijskega toksina in interlevkina-3 (IL-3), proizveden s tehnologijo rekombinantne DNA iz bakterije *Escherichia coli*.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 50 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Bistra, brezbarvna tekočina. Lahko je prisotnih nekaj belih do prosojnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ELZONRIS je indicirano kot monoterapijo za zdravljenje prve izbire odraslih bolnikov z neoplazmo blastnih plazmacitoidnih dendritičnih celic (BPDCN, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo ELZONRIS je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Na voljo mora biti ustrezna oprema za oživljanje.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 12 µg/kg tagraksofuspa, ki se daje enkrat na dan v obliki 15-minutne intravenske infuzije na 1.-5. dan 21-dnevnega cikla. Obdobje odmerjanja se lahko podaljša, če je treba zadržati odmerjanje, do 10. dne v ciklu. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

Prvi cikel zdravljenja

Prvi cikel zdravila ELZONRIS se bolniku da v bolnišničnem okolju. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov ali preobčutljivosti ali sindroma kapilarnega prepuščanja (glejte poglavje 4.4) še najmanj 24 ur po zadnjem infundiranju.

Sledeči cikli zdravljenja

Zdravilo ELZONRIS se lahko aplicira v bolnišničnem okolju ali v ustreznem ambulantnem okolju, kjer je na voljo oprema za intenzivno spremljanje zdravljenih bolnikov s hematopoetskimi malignostmi.

Premedikacija

Bolnike je treba premedicirati z antagonistom histaminskih receptorjev H1 (npr. difenhidraminijevim kloridom), antagonistom histaminskih receptorjev H2, kortikosteroidom (npr. 50 mg intravenskega metilprednizolona ali enakovredno) in paracetamolom približno 60 minut pred začetkom infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerka

Pred vsako pripravo odmerka zdravila ELZONRIS je treba spremljati vitalne znake in preveriti vrednosti albumina, transaminaz in kreatinina. Glejte preglednico 1 za priporočeno prilagajanje odmerka in preglednico 2 za smernice za obvladovanje sindroma kapilarne prepustnosti (CLS, capillary leak syndrome).

Med odmerjanjem je treba pogosto spremljati vitalne znake.

Preglednica 1: Priporočene spremembe režima odmerjanja zdravila ELZONRIS

Parameter	Merilo resnosti	Prilagajanje odmerka
Serumski albumin	Serumski albumin < 3,5 g/dl ali znižanje za $\geq 0,5$ g/dl glede na vrednost, izmerjeno pred uvedbo trenutnega cikla.	Glejte smernice za obvladovanje CLS (preglednica 2)
Telesna masa	Povečanje telesne mase za $\geq 1,5$ kg glede na telesno maso na dan pred zdravljenjem	Glejte smernice za obvladovanje CLS (preglednica 2)
Aspartat aminotransferaza (AST) ali alanin aminotransferaza (ALT)	Zvišanje vrednosti ALT ali AST na > 5-kratnik zgornje meje normale	Zadržite zdravljenje, dokler ni zvišanje transaminaz $\leq 2,5$ -kratnika zgornje meje normale.
Serumski kreatinin	Serumski kreatinin > 1,8 mg/dl (159 mikromolov/l) ali očistek kreatinina < 60 ml/minuto	Zadržite zdravljenje, dokler ni serumski kreatinin $\leq 1,8$ mg/dl (159 mikromolov/l) ali očistek kreatinina ≥ 60 ml/minuto.
Sistolični krvni tlak	Sistolični krvni tlak ≥ 160 mmHg ali ≤ 80 mmHg	Zadržite zdravljenje, dokler ni sistolični krvni tlak < 160 mmHg ali > 80 mmHg.
Srčni utrip	Srčni utrip ≥ 130 utripov/min. ali ≤ 40 utripov/min.	Zadržite zdravljenje, dokler ni srčni utrip < 130 utripov/min. ali > 40 utripov/min.
Telesna temperatura	Telesna temperatura ≥ 38 °C	Zadržite zdravljenje, dokler ni telesna temperatura < 38 °C.
Preobčutljivostne reakcije	Blage ali zmerne	Zadržite zdravljenje, dokler blage ali zmerne preobčutljivostne reakcije ne izzvenijo. Dajanje zdravila ELZONRIS nadaljujte z enako hitrostjo infundiranja.

Preglednica 2: Smernice za obvladovanje CLS

Čas pojava	CLS Znak/simptom	Priporočljivi ukrep	ELZONRIS Upravljanje odmerjanja
Pred prvim odmerkom zdravila ELZONRIS	Serumski albumin < 3,2 g/dl	Zdravilo ELZONRIS dajte, ko je serumski albumin $\geq 3,2$ g/dl	

Čas pojava	CLS Znak/simptom	Priporočljivi ukrep	ELZONRIS Upravljanje odmerjanja
Med odmerjanjem zdravila ELZONRIS	Serumski albumin < 3,5 g/dl	Dajte 25 g intravenskega albumina (vsakih 12 ur ali pogosteje, kot je izvedljivo), dokler ni vrednost serumskega albumina $\geq 3,5$ g/dl IN znižanje ni več za $\geq 0,5$ g/dl večje od vrednosti, izmerjene pred začetkom odmerjanja v trenutnem ciklu.	Odmerjanje zadržite, dokler zadevni znaki/simptomi CLS ne izzvenijo ¹
	Serumski albumin znižan za $\geq 0,5$ g/dl glede na vrednost albumina, izmerjeno pred uvedbo odmerjanja zdravila ELZONRIS v trenutnem ciklu.		
	Telesna masa pred odmerkom, povečana za $\geq 1,5$ kg glede na telesno maso pred odmerkom na predhodni dan.	Dajte 25 g intravenskega albumina (vsakih 12 ur ali pogosteje, kot je izvedljivo), in obvladajte tekočinski status, kot je klinično indicirano (npr. na splošno z intravenskimi tekočinami in vazopresorji za hipotenzijo in z diuretiki pri normotenzivnih ali hipertenzivnih bolnikih), dokler se povečana telesna masa ne razreši (tj. povečanje ni več za $\geq 1,5$ kg večje od telesne mase pred odmerkom na predhodni dan).	
	Edem, tekočinska preobremenitev in/ali hipotenzija	Dajte 25 g intravenskega albumina (vsakih 12 ur ali pogosteje, kot je izvedljivo), dokler ni serumski albumin $\geq 3,5$ g/dl. Dajte 1 mg/kg metilprednizolona (ali ustrezno drugo zdravilo) na dan, dokler znaki/simptomi CLS ne izzvenijo ali kot je klinično indicirano. Agresivno obvladovanje tekočinskega statusa in hipotenzija, če je prisotna, kar lahko vključuje intravenske tekočine in/ali diuretike ali druge načine obvladovanja krvnega tlaka, dokler znaki/simptomi CLS ne izzvenijo ali kot je klinično indicirano.	

¹ Pri zadržanju odmerjanja zdravila ELZONRIS:

- Dajanje zdravila ELZONRIS se lahko nadaljuje v istem ciklu, če so vsi znaki/simptomi CLS izzveneli in bolnik ne potrebuje dodatnih ukrepov za zdravljenje hemodinamske nestabilnosti.
- Dajanje zdravila ELZONRIS je treba ustaviti za preostanek cikla, če znaki/simptomi CLS niso izzveneli ali če je bolnik potreboval ukrepe za zdravljenje hemodinamske nestabilnosti (npr. intravensko dajanje tekočine in/ali vazopresorjev za zdravljenje hipotenzije) (tudi če izzvenijo).
- Dajanje se lahko nadaljuje v naslednjem ciklu le, če so vsi znaki/simptomi CLS izzveneli in je bolnik hemodinamsko stabilen.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Podatkov pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Podatkov pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Prilaganje odmerka pri bolnikih, starih več kot 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Na splošno je bila varnost pri starejših bolnikih (≥ 65 let) podobna tisti pri bolnikih, starih manj kot 65 let, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ELZONRIS pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo ELZONRIS je za intravensko uporabo.

Pripravljeni odmerek razredčenega zdravila ELZONRIS se daje z infuzijsko črpalko na brizgo v obdobju 15 minut. Skupni čas infundiranja je treba nadzorovati z infuzijsko črpalko na brizgo in dostaviti celotni odmerek in 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje v 15 minutah.

Zdravila ELZONRIS se ne sme dati v obliki hitre intravenske ali bolusne infuzije. Daje se skozi intravensko linijo, ki je namenjena samo temu zdravilu, in se ga ne sme mešati z drugimi zdravili (glejte poglavje 6.2).

Pred infundiranjem je treba zagotoviti venski dostop in ga ohranjati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Sindrom kapilarnega prepuščanja

Poročali so o sindromu kapilarnega prepuščanja (CLS), vključno z življenje ogrožajočimi in smrtnimi primeri; večina dogodkov se je pojavila v prvih petih dneh prvega cikla zdravljenja. Najpogostejši znaki in simptomi CLS so vključevali povečanje telesne mase, hipoalbuminemijo in hipotenzijo. Incidenca povečane telesne mase, hipoalbuminemije, hipotenzije in zvišanja ravni alkalne fosfataze v krvi je večja med bolniki, ki so imeli CLS, v primerjavi z bolniki, ki niso imeli CLS. Pri dveh bolnikih z BPDCN in pri enem bolniku z AML po CLS so poročali o odpovedi ledvic in akutni okvari ledvic (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo zdravljenja zagotovite, da je srčna funkcija bolnika ustrezna in da je vrednost serumskega albumina $\geq 3,2$ g/dl. Med zdravljenjem redno spremljajte ravni serumskega albumina, pred uvedbo vsakega odmerka ali pogosteje, kot je klinično indicirano. Bolnike je treba dodatno oceniti glede drugih znakov/simptomov CLS, vključno s povečanjem telesne mase, novim pojavom ali poslabšanjem edema, vključno s pljučnim edemom, in hipotenzijo, vključno s hemodinamsko nestabilnostjo (glejte preglednico 2).

Bolnike je treba ozavestiti glede prepoznavanja simptomov CLS in kdaj naj poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč. Morda bo potrebno dodajanje intravenskega albumina in prekinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivostne reakcije

V povezavi z zdravilom ELZONRIS so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah. Neželeni učinki, o katerih so poročali pogosto, vključujejo izpuščaj (generalizirani/makulo-papularni); sopenje; pruritus; angioedem; oteklost obraza in pordelost (glejte poglavje 4.8). Bolnike med zdravljenjem spremljajte glede preobčutljivostnih reakcij. Glede na resnost in potrebne intervencije začasno zadržite zdravljenje in nadaljujte, ko simptomi izzvenijo (glejte poglavje 4.2).

Hematološke nenormalnosti

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS kot monoterapijo, so poročali o trombocitopeniji in nevtropeniji (glejte poglavje 4.8). O večini dogodkov so poročali v 1. in 2. ciklu zdravljenja in zaradi njih niso omejili odmerka, prav tako se niso ponovno pojavili v naslednjih ciklih. Bolnike je treba rutinsko spremljati in zdraviti, kot je klinično indicirano.

Sindrom tumorske lize

Zdravilo ELZONRIS lahko povzroči sindrom tumorske lize (TLS, tumour lysis syndrome), ki je lahko smrten, kot posledica hitre protitumorske aktivnosti (glejte poglavje 4.8).

TLS določite na podlagi kliničnih znakov in simptomov, vključno z akutno ledvično odpovedjo, hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperurikemijo ali hiperfosfatemijo zaradi tumorske lize. Bolnike, pri katerih velja, da je tveganje za TLS zelo veliko zaradi velikega tumorskega bremena, je treba obravnavati, kot je klinično indicirano, vključno s korekcijo nenormalnosti v elektrolitih, spremljanjem delovanja ledvic in tekočinskega ravnovesja, in jim nuditi podporno nego.

Hepatotoksičnost

Zdravljenje z zdravilom ELZONRIS je bilo povezano z zvišanjem ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Pri bolniku, zdravljenem z velikim odmerkom zdravila ELZONRIS (16 µg/kg), so poročali o akutni jetrni odpovedi in jetrni encefalopatiji. Med zdravljenjem je treba redno spremljati ravni ALT in AST pred uvedbo vsakega odmerka. Začasno zadržite zdravljenje, če se vrednost transaminaz poveča na več kot 5-kratnik zgornje meje normale, nato pa zdravljenje nadaljujte, ko so transaminaze povečane za $\leq 2,5$ -kratnik zgornje meje normale (glejte poglavje 4.2).

Lezije horoidnega pleteža

Med predkliničnimi študijami so identificirali horoidni pleksitis (glejte poglavje 5.3). Čeprav tega v kliničnih študijah niso opazili, se priporoča celovit klinični pregled in nevrološko slikanje, vključno s fundoskopijo in slikanjem možganov z magnetno resonanco, če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na poškodbe centralnega živčnega sistema (CŽS).

BPDCN s prizadetostjo OŽS

Ni znano, ali tagraksofusp prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. V prisotnosti bolezni CŽS je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pri ženskah v rodni dobi je treba v 7 dneh pred uvedbo zdravljenja pridobiti negativen test nosečnosti. Pred prvim danim odmerkom in še vsaj en teden po zadnjem odmerku je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dedna intoleranca za fruktozo

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo (HFI, hereditary fructose intolerance) tega zdravila ne smejo dobiti, razen če je to nujno potrebno.

Pri vsakem bolniku je treba pred dajanjem tega zdravila opraviti podrobno anamnezo simptomov HFI.

Občutljivost za natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pri ženskah v rodni dobi je treba v 7 dneh pred uvedbo zdravljenja pridobiti negativen test nosečnosti. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati pred prvim danim odmerkom in še vsaj en teden po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila ELZONRIS pri nosečnicah ni.

S tagraksofuspom niso izvedli študij razmnoževanja pri živalih (glejte poglavje 5.3).

Zdravila ELZONRIS ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje s tagraksofuspom nujno potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

Dojenje

Ni znano, ali se tagraksofusp/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom ELZONRIS in še vsaj en teden po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

S tagraksofuspom niso izvedli študij plodnosti (glejte poglavje 5.3). Ni podatkov o vplivu tagraksofuspa na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ELZONRIS nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj resen neželeni učinek, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z zdravilom ELZONRIS, je CLS (glejte poglavji 4.2 in 4.4), o katerem so poročali pri 18 % bolnikov, z mediano časa do nastopa CLS 6 dni.

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 20 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS, so bili hipoalbuminemija, zvišane ravni transaminaz, trombocitopenija, navzea, utrujenost in pireksija.

Neželeni učinki 3. in višje stopnje glede na terminološko poenotena merila za neželene učinke (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse events), ki so se pojavili pri > 5 % bolnikov, so bili zvišane ravni transaminaz, trombocitopenija in anemija.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnosti neželenih učinkov so navedene po organskih sistemih po MedDRA in na ravni prednostnega izraza. Pogostnosti pojava neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, so bili ugotovljeni v kliničnih študijah pri bolnikih s hematološkimi malignostmi (N = 176), vključno z 89 bolniki z BPDCN. V teh študijah so zdravilo ELZONRIS dajali kot monoterapijo v odmerkih 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (12/176, 7 %), 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (9/176, 5 %) in

12 µg/kg (155/176, 88 %). Incidenca in resnost neželenih učinkov pri bolnikih z BPDCN sta bili podobni kot pri celotni proučevani populaciji.

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice in po organskih sistemih po MedDRA

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE	Pogostnost 3. in višje stopnje po CTCAE
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti celulitis občasni pljučnica okužba sečil gingivitis	nič
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti trombocitopenija anemija pogosti febrilna nevtropenija nevtropenija levkopenija levkocitoza limfopenija	zelo pogosti trombocitopenija pogosti febrilna nevtropenija anemija nevtropenija levkopenija limfopenija občasni levkocitoza
Bolezni imunskega sistema	pogosti sindrom sproščanja citokinov	občasni sindrom sproščanja citokinov
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti hipoalbuminemija pogosti zmanjšan apetit sindrom tumorske lize hiperglikemija hiperurikemija hipokalcemija hipomagneziemija hiponatriemija hipokaliemija hiperkaliemija hiperfosfatemija občasni hipofosfatemija laktacidoza acidoza	pogosti sindrom tumorske lize hiperglikemija hipoalbuminemija hiponatriemija občasni hiperurikemija hipokalcemija laktacidoza acidoza
Psihiatrične motnje	pogosti stanje zmedenosti občasni tesnoba depresija nespečnost spremembe mentalnega stanja	nič
Bolezni živčevja	pogosti sinkopa glavobol omotica občasni encefalopatija presnovna encefalopatija cerebrovaskularni inzult obrazna paraliza disgevizija recidiv multiple skleroze somnia	pogosti sinkopa občasni cerebrovaskularni inzult presnovna encefalopatija

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE	Pogostnost 3. in višje stopnje po CTCAE
	parestezija parozmija periferna motorna nevropatija periferna senzorična nevropatija	
Očesne bolezni	pogosti zamegljen vid občasni krvavitev očesne veznice okularna hiperemija drobci v steklovini	nič
Srčne bolezni	pogosti perikardialni izliv ni izliv tahikardija sinusna tahikardija občasni ventrikularna fibrilacija supraventrikularne ekstrasistole atrijska fibrilacija bradikardija miokardni infarkt	občasni ventrikularna fibrilacija perikardialni izliv sinusna tahikardija miokardni infarkt
Žilne bolezni	zelo pogosti sindrom kapilarne krvavitve hipotenzija ^a pogosti pordelost občasni hipertenzija hematom	pogosti sindrom kapilarne krvavitve hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti hipoksija pljučni edem dispneja epistaksa plevralni izliv kašelj občasni dihalna odpoved sopenje orofaringealna bolečina tahipneja	pogosti hipoksija pljučni edem občasni dihalna odpoved dispneja
Bolezni prebavil	zelo pogosti navzea bruhanje pogosti disfagija driska stomatitis dispepsija suha usta zaprtje občasni abdominalna distenzija bolečine v trebuhu krvavitev dlesni mehurčki na jeziku hematom na jeziku	občasni navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti hiperbilirubinemija	nič

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE	Pogostnost 3. in višje stopnje po CTCAE
Bolezni kože in podkožja:	<p>pogosti pruritus izpuščaj^b hiperhidroza petehije občasni angioedem otekanje obraza sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske urtikarija alopecija boleča koža zastojni dermatitis hladen znoj suha koža</p>	<p>občasni angioedem izpuščaj</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>pogosti bolečine v hrbtu bolečine v kosteh mialgija artralgija bolečine v okončinah mišična oslabeledost občasni mišično-skeletne bolečine kokcidinija mišični spazmi rabdomioliza</p>	<p>občasni bolečine v hrbtu artralgija rabdomioliza</p>
Bolezni sečil	<p>pogosti akutna okvara ledvic občasni ledvična odpoved zastajanje urina bolečina sečil polakisurija proteinurija</p>	<p>občasni akutna okvara ledvic</p>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p>zelo pogosti pireksija mrzlica utrujenost^c periferni edem^d pogosti gripi podobna bolezen bolečine v prsnem košu bolečine splošno slabo počutje občasni neprenašanje zdravila hipotermija sindrom sistemskega vnetnega odziva</p>	<p>pogosti utrujenost občasni pireksija mrzlica periferni edem neprenašanje zdravila</p>
Preiskave	<p>zelo pogosti zvišanje ravni transaminaz^e povečanje telesne mase pogosti podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi zvišanje ravni kreatinina v krvi zvišanje ravni laktat dehidrogenaze v krvi</p>	<p>zelo pogosti zvišanje ravni transaminaz občasni podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu povečane ravni laktat dehidrogenaze v krvi pozitiven bakterijski preizkus</p>

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE	Pogostnost 3. in višje stopnje po CTCAE
	<p>zvišanje ravni kreatinin fosfokinaze v krvi</p> <p>podaljšanje aktiviranega delnega tromboplastinskega časa</p> <p>povečanje mednarodnega normaliziranega razmerja</p> <p>občasni</p> <p>zmanjšanje vrednosti fibrinogena v krvi</p> <p>pozitiven bakterijski preizkus</p> <p>zmanjšanje telesne mase</p>	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti reakcije, povezane z infundiranjem kontuzija	občasni reakcije, povezane z infundiranjem

^a Vključuje proceduralno hipotenzijo, ortostatsko hipotenzijo

^b Vključuje pustularni izpuščaj, makulo-papularni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makularni izpuščaj

^c Vključuje astenijo, letargijo

^d Vključuje generalizirani edem, edem, periferno oteklino, zastajanje tekočine, tekočinsko preobremenitev, periorbitalni edem, hipervolemijo

^e Vključuje zvišanje ravni ALT/AST, zvišanje ravni testov delovanja jeter, zvišanje ravni jetrnih encimov

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom kapilarnega prepuščanja

O sindromu kapilarnega prepuščanja so poročali pri 18 % (32/176) bolnikih, od tega pri 12 % (21/176) 2. stopnje, 3 % (6/176) 3. stopnje, 1 % (2/176) 4. stopnje in 1,7 % smrtnih primerov (3/176). Od 25 bolnikov, ki so zdravljenje po dogodku CLS nadaljevali, se je CLS ponovno pojavil pri le 1 bolniku. Mediani čas do nastopa CLS je bil kratek (6 dni), pri čemer so vsi razen 2 bolnikov prvi pojav CLS doživeli v 1. ciklu. Po 2. ciklu ni imel noben bolnik prvega pojava CLS. Celokupna incidenca CLS je bila podobna pri bolnikih z BPDCN podobna (20 %, 18/89), od tega pri 12 % (11/89) 2. stopnje, 2 % 3. stopnje (2/89), 2 % 4. stopnje (2/89) in 3 smrtnimi primeri (3 %). Pred dajanjem zdravila ELZONRIS morajo imeti bolniki ustrezno srčno funkcijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hepatotoksičnost

O povečanju vrednosti ALT in AST kot neželenih učinkih so poročali pri 47 % (83/176) oz. 46 % (81/176) bolnikih, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS kot monoterapijo. O povečanju vrednosti ALT oz. AST ≥ 3 . stopnje so poročali pri 23 % (40/176) oz. 23 % (40/176). Zvišanje ravni jetrnih encimov so se pri večini bolnikov pojavile v 1. ciklu in so bile po prekinitvi odmerjanja reverzibilne (glejte poglavje 4.4). Podoben čas začetka in podobno incidenco so opazili pri bolnikih z BPDCN, pri čemer je 51 % (45/89) bolnikov doživelo neželene učinke povečanja vrednosti ALT in AST, o povečanju vrednosti ALT oz. AST stopnje ≥ 3 so poročali pri 28% (25/89) oz. 29% (26/89). Dva bolnika z BPDCN sta izpolnjevala laboratorijske kriterije za Hyjev zakon; v obeh primerih so laboratorijske nenormalnosti opazili v 1. ciklu.

Hematološke nenormalnosti

O trombocitopeniji so poročali pri 30 % (53/176) bolnikov, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS kot monoterapijo, in pri 35 % (31/89) bolnikov z BPDCN. O trombocitopeniji ≥ 3 . stopnje so poročali pri 23 % (40/176) bolnikov, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS kot monoterapijo, in pri 26 % (23/89) bolnikov z BPDCN. O večini dogodkov trombocitopenije so poročali v 1. ciklu in 2. ciklu zdravljenja. O nevtropeniji so poročali pri 9 % (15/176) bolnikov, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS kot monoterapijo, in pri 11 % (10/89) bolnikov z BPDCN, pri čemer so o dogodkih ≥ 3 . stopnje poročali pri 6 % (11/176) oz. 8 % (7/89).

Preobčutljivost

O reakcijah, povezane s preobčutljivostjo, so poročali pri 19 % (33/176) bolnikov, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS kot monoterapijo, in pri 17 % (15/89) bolnikov z BPDCN, pri čemer so o dogodkih ≥ 3 . stopnje poročali pri 3 % (6/176) oz. 4 % (4/98) (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

Imunski odziv so ovrednotili z oceno reaktivnosti serumske vezave proti tagraksofuspu (protitelesa proti zdravilu (ADA, anti-drug antibodies)) in nevtralizirajočih protiteles z zaviranjem funkcionalne aktivnosti. Imunski odziv so ocenili z dvema imunskima testoma. V prvem testu so zaznali reaktivnost, usmerjeno proti tagraksofuspu (ADA), in v drugem testu so zaznali reaktivnost proti interleukinu-3 (IL-3) kot komponenti tagraksofuspa. Za proučevanje prisotnosti nevtralizirajočih protiteles z zaviranjem funkcijske aktivnosti na podlagi celic so uporabili dva celična testa.

Pri 190 bolnikih, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS v štirih kliničnih študijah:

- 94 % (176/187) bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti prisotnost predhodno obstoječih ADA ob izhodišču pred zdravljenjem, je bilo potrjeno pozitivnih, pri čemer je bilo 27 % pozitivnih za prisotnost nevtralizirajočih protiteles. Visoka prevalenca ADA ob izhodišču je bila pričakovana zaradi imunizacije proti davici.
- Pri 100 % (N = 170) bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti ADA zaradi zdravljenja, je bil test pozitiven, pri čemer se je pri večini bolnikov pokazalo povečanje titra ADA ob koncu 2. cikla zdravljenja ELZONRIS.
- 92 % (155/169) bolnikov, pozitivnih za ADA, pri katerih je bilo mogoče oceniti prisotnost nevtralizirajočih protiteles po zdravljenju, so bili pozitivni za nevtralizirajoča protitelesa.
- Pri 75 % (129/171) bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti protitelesa proti-IL-3 zaradi zdravljenja, je bil test pozitiven, pri večini teh bolnikov je do tega prišlo do 3. cikla zdravljenja ELZONRIS.
- 74 % (93/126) bolnikov, pri katerih je bil test pozitiven za protitelesa proti-IL-3 in pri katerih je bilo mogoče oceniti prisotnost nevtralizirajočih protiteles, je bilo pozitivnih za nevtralizirajoča protitelesa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravilo ELZONRIS ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in takoj nuditi ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem proti novotvorbam; druga zdravila z delovanjem proti novotvorbam,
oznaka ATC: L01XX67

Mehanizem delovanja

Tagraksofusp je citotoksin, usmerjen proti CD123, sestavljen iz rekombinantnega humanega interleukina-3 (IL-3) in skrajšane fuzijske beljakovine difterijskega toksina (DT), ki cilja na celice, ki izražajo CD123. Tagraksofusp ireverzibilno zavira beljakovinsko sintezo ciljnih celic z inaktivacijo elongacijskega faktorja 2 (EF2), kar povzroči apoptozo (celično smrt).

Klinična učinkovitost in varnost

Študija STML-401-0114 je bila večstopenjska (1. stopnja z eskalacijo odmerka, 2. stopnja z ekspanzijo, 3. stopnja s potrditvijo, 4. stopnja z nadaljevanjem dostopa) nerandomizirana, odprta, multicentrična študija zdravila ELZONRIS. Zdravilo ELZONRIS so dali 65 predhodno nezdravljenim in 19 predhodno zdravljenim odraslim bolnikom z BPDCN v skladu z razvrstitvijo SZO, ki so prejeli odmerke 12 µg/kg na 1.-5. dan v več 21-dnevnih ciklih (preglednica 4). Bolniki z znano aktivno levkemijo OŽS ali sumom nanjo niso bili vključeni v študijo. Primarni opazovani dogodek je bila stopnja popolnega odziva (CR, complete response; celovito okrevanje od bolezni)/kliničnega popolnega odziva (CRc; CR z rezidualno kožno nenormalnostjo, ki ni znak aktivne bolezni). Pri vseh 65 predhodno nezdravljenih bolnikih je zdravilo ELZONRIS povzročilo stopnjo CR/CRc 56,9 % (95-% IZ: 44,0; 69,2), kar je vključevalo 13 bolnikov v kohorti za potrditev učinkovitosti, kjer je bila stopnja CR/CRc 53,8 % (95-% IZ: 25,1; 80,8). (Preglednica 5).

Značilnosti bolnikov ob izhodišču so predstavljene v preglednici 4, ključna merila učinkovitosti pa v preglednici 5.

Preglednica 4: Značilnosti bolnikov ob izhodišču s predhodno nezdravljenim BPDCN, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS 12 µg/kg

Parameter	Predhodno nezdravljen BPDCN N = 65
Spol, N (%)	
Moški	52 (80)
Ženski	13 (20)
Rasa, N (%)	
Belci	57 (88)
Drugi	8 (12)
Starost (v letih)	
Mediana	68
Najmanj, največ	22; 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN ob izhodišču, N (%)	
Koža	60 (92)
Kostni mozeg	32 (49)
Periferna kri	17 (26)
Bezgavke	33 (51)
Visceralno	10 (15)

Preglednica 5: Merila učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim BPDCN, zdravljenih z zdravilom ELZONRIS 12 µg/kg

Parameter	Potrditvena kohorta N = 13	Predhodno nezdravljen BPDCN N = 29
Delež odziva		
Stopnja CR/CRc*, N (%) (95-% IZ)	7 (54) (25,1; 80,8)	37 (57) (44,0; 62,9)
Trajanje CR/CRc (v mesecih)**		
Mediana	ND***	7,3
Najmanj, največ	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Celokupna stopnja odziva, N (%) (95-% IZ)	10 (77) (46,2; 95,0)	49 (75) (63,1; 85,2)
Premostitev do presaditve matičnih celic		
Stopnja, N (%) (95-% IZ)	6 (46) (19,2; 74,9)	21 (32) (21,2; 45,1)
Celokupno preživetje		
Mediana	18,9 (5,2; ND)	12,3 (9,3; 35,9)
Najmanj, največ	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12-mesečno preživetje, % (95-% IZ)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18-mesečno preživetje, % (95-% IZ)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24-mesečno preživetje, % (95-% IZ)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc je opredeljen kot popoln odziv z rezidualnimi kožnimi nenormalnostmi, ki niso znak aktivne bolezni.

** Trajanje CR/CRc vključuje bolnike s premostitvijo na presaditev matičnih celic.

*** ND – ni mogoče določiti

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ELZONRIS za vse podskupine pediatrične populacije z BPDCN (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko tagraksofuspa so ocenili pri 43 bolnikih z BPDCN. Večina bolnikov (n = 38) je imela zaradi predhodnega cepljenja že obstoječa protitelesa proti zdravilu (ADA) proti komponenti difterijskega toksina (DT). Obstoječa ADA so povzročila večji očistek in manjše koncentracije tagraksofuspa. Med zdravljenjem so se pri vseh bolnikih razvili veliki titri ADA, ki so znatno zmanjšali ravni prostega tagraksofuspa (glejte spodaj). Vsi spodnji podatki temeljijo na prostih koncentracijah tagraksofuspa pri bolnikih z BPDCN brez obstoječih protiteles proti zdravilu (ADA, n = 5) v prvem ciklu zdravljenja. Za bolnike z BPDCN z obstoječimi ADA (n = 38) so vključene opisne informacije.

Porazdelitev

Po dajanju zdravila ELZONRIS 12 µg/kg v obliki 15-minutnega infundiranja pri bolnikih z BPDCN brez obstoječih protiteles proti zdravilu (ADA, N = 5), je bilo povprečje (SD) nevezane površine pod krivuljo koncentracije zdravila v plazmi glede na čas (AUC_{unbound}) prostega tagraksofuspa na 1. dan prvega cikla zdravljenja (C1D1) 230 (123) uro*µg/l in največja nevezana koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila 162 (58,1) µg/l.

Povprečni (SD) volumen porazdelitve prostega tagraksofuspa na C1D1 je bil 5,1 (1,9) l pri 4 bolnikih z BPDCN brez obstoječih ADA.

Izločanje

Pričakuje se, da se tagraksofusp razgradi v peptide in svoje sestavne aminokisliline v postopku proteolize, brez sodelovanja CYP ali prenašalcev.

Poprečni (SD) očistek prostega tagraksofuspa na C1D1 je bil 7,1 (7,2) l/uro pri 4 bolnikih z BPDCN brez obstoječih ADA in povprečna (SD) končna razpolovna doba tagraksofuspa je bila 0,7 (0,3) ure.

Nastajanje protiteles proti zdravilu, ki vpliva na farmakokinetiko

Bolniki z obstoječimi ADA so imeli manjše koncentracije nevezanega tagraksofuspa v plazmi (AUC in C_{max}) na C1D1 kot bolniki brez obstoječih ADA. Zaradi omejenosti bioanalitičnih metod v prisotnosti ADA kvantitativnih farmakokinetičnih parametrov za te bolnike ni mogoče navesti.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Podatki, zbrani med 3. ciklom, so pokazali povečane titre ADA in znatno zmanjšane koncentracije prostega tagraksofuspa. Vendar pa je bila klinična učinkovitost kljub zmanjšani izpostavljenosti dokazana še po 1. ciklu. Zaradi omejenosti bioanalitičnih metod je uporabnost koncentracij prostega tagraksofuspa kot napovednika odziva omejena.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Zaradi omejenosti bioanalitičnih metod farmakokinetika tagraksofuspa pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter in učinkom telesne mase, starosti in spola ni znana.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike tagraksofuspa niso preučevali pri pediatrični populaciji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S tagraksofuspom niso opravili študij kancerogenosti ali genotoksičnosti. Tagraksofusp je rekombinantna beljakovina, zato se neposredna interakcija z DNA ne pričakuje.

Pri odmerkih, ki so večji ali enaki 1,6-kratniku priporočenega odmerka pri ljudeh na podlagi telesne površine, so pri opicah cynomolgus opazili resno degeneracijo/nekrozo ledvičnih tubulov. Pri odmerkih, ki so enaki priporočenim odmerkom pri ljudeh, so pri opicah cynomolgus opazili degeneracijo/nekrozo horoidnega pleteža v možganih. Te izsledke so načeloma opazili po 5 dneh vsakodnevnega odmerjanja. Reverzibilnosti teh izsledkov pri manjših odmerkih niso ocenili, vendar je bila sprememba nereverzibilna in se je še 3 tedne po ustavitvi odmerjanja progresivno slabšala, pri odmerku, ki je enak 1,6-kratniku priporočenega odmerka pri ljudeh. Velja, da so ti izsledki na ledvice in horoidni pletež verjetno pomembni za klinično situacijo.

Specifičnih študij o vplivu tagraksofuspa na sposobnost razmnoževanja niso izvedli. Ocena tveganja iz literature kaže, da izpostavljenost eksogenemu IL-3 ali blokada signaliziranja IL-3 lahko povzroči embriotoksične učinke na hematopoezo ploda in razvoj zarodka/ploda. Učinki izpostavitve difterijskemu toksinu na razvoj posteljice in razvoj zarodka/ploda niso znani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamol
natrijev klorid
sorbitol (E420)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leti.

Po odprtju

Z mikrobiološkega vidika je treba odprto zdravilo takoj razredčiti in infundirati.

Po pripravi raztopina za infundiranje

Kemična in fizična stabilnost za uporabo je bila dokazana 4 ure pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Za shranjevanje neporabljenega zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno (-20 °C ±5 °C).

Po odtajanju ne zamrzujte ponovno.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklena viala iz stekla tipa I plus z zamaškom iz butilne gume in aluminijasto/plastično dvižno zaporko, ki vsebuje 1 ml koncentrata.

Velikost pakiranja 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni varnostni ukrepi

Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravilom, vključno z uporabo zaščitne opreme (npr. rokavic), in odstranjevanje zdravil proti raku.

Raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveni delavec z upoštevanjem ustreznih aseptičnih tehnik ves čas ravnanja s tem zdravilom.

Priprava in dajanje

Priprava infuzije

Pred odtajanjem zdravila ELZONRIS zagotovite, da so na voljo naslednje sestavine, potrebne za pripravo in dajanje odmerka:

- ena infuzijska črpalka
- ena prazna 10-ml sterilna viala
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje
- tri 10-ml sterilne brizge
- ena 1-ml sterilna brizga
- en Y-priključek »mini-bifuse«
- cevje z mikro-odprtino (microbore)
- en polietersulfonski notranji filter s porami velikosti 0,2 µm z nizko vezavo beljakovin

Uporabite le, če je raztopina prozorna in brezbarvna ali vsebuje le malo belih do prosojnih delcev. Počakajte, da se vialo 1 uro v zunanji ovojnini odtajajo pri temperaturi 25 °C ali manj. Odmrznjene vialo ne zamrzujte ponovno.

Določanje količine odmerka

Izračun za določitev skupnega odmerka (v ml) zdravila ELZONRIS, ki se uporabi (glejte poglavje 4.2):

$$\frac{\text{Odmerek zdravila ELZONRIS } (\mu\text{g/kg}) \times \text{telesna masa bolnika (kg)}}{\text{Koncentracija razredčene vialo (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{skupni odmerek (ml), ki se uporabi}$$

Končni odmerek zdravila ELZONRIS se pripravi v 2 korakih:

1. korak – priprava 10 ml s 100 µg/ml zdravila ELZONRIS

- S sterilno 10-ml brizgo prenesite 9 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje v prazno sterilno 10-ml vialo.
- Vialo z zdravilom ELZONRIS nežno obračajte, da premešate vsebino, odstranite pokrovček in s sterilno 1-ml brizgo izvlecite 1 ml odtajanega zdravila ELZONRIS iz vialo z zdravilom.
- 1 ml zdravila ELZONRIS prenesite v 10-ml vialo, ki vsebuje 9 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje. Vialo vsaj 3-krat nežno obrnite, da vsebino premešate. Ne stresajte sunkovito.
- Po razredčitvi je končna koncentracija zdravila ELZONRIS 100 µg/ml.

2. korak – Priprava kompleta za infundiranje zdravila ELZONRIS.

- Izračunajte potrebno količino razredčenega zdravila ELZONRIS (100 µg/ml) glede na bolnikovo telesno maso.
- Izvlecite potrebno količino v novo brizgo. Če je potrebnih več kot 10 ml razredčenega zdravila ELZONRIS (100 µg/ml) za izračunani odmerek za bolnika, ponovite 1. korak z drugo vialo zdravila ELZONRIS. Označite brizgo z zdravilom ELZONRIS.
- Pripravite ločeno brizgo z vsaj 3 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje, s katero boste izprali komplet za infundiranje, ko je odmerek zdravila ELZONRIS infundiran.
- Označite brizgo za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Priključite brizgo za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje na en vhod Y-priključka in se prepričajte, da je stišček zaprt.
- Priključite brizgo z zdravilom na drugi vhod Y-priključka in se prepričajte, da je stišček zaprt.
- Priključite terminalni konec Y-priključka na cevje z mikro-odprtino.
- Odstranite pokrovček z dovajalne strani 0,2-µm filtra in ga priključite na terminalni konec cevje z mikro-odprtino.
- Odstranite stišček z vhoda Y-priključka, povezanega z brizgo za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Napolnite Y-priključek do presečišča (ne napolnite vsega infuzijskega kompleta z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje). Ponovno namestite stišček na linijo Y-priključka za vhod za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Odstranite pokrovček na terminalnem koncu 0,2-µm filtra in ga shranite. Odstranite stišček z vhoda Y-priključka, priključenega na brizgo z zdravilom, in napolnite ves infuzijski komplet, vključno s filtrom. Na filter dajte pokrovček in ponovno namestite stišček na linijo Y-priključka na strani zdravila. Infuzijski komplet je sedaj pripravljen za apliciranje odmerka.

Razredčeno raztopino morate uporabiti takoj po pripravi.

Dajanje

1. Vzpostavite venski dostop in ga vzdržujte s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

2. Pripravljeni odmerek zdravila ELZONRIS dajte v obliki 15-minutne infuzije z infuzijsko črpalko. Skupni čas infundiranja se nadzoruje z infuzijsko črpalko na brizgo, tako da v 15-minutnem obdobju poteče vnos celotnega odmerka in izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
3. Brizgo zdravila ELZONRIS vstavite v infuzijsko črpalko na brizgo, odprite stišček Y-priključka na strani z zdravilom in vnesite pripravljeni odmerek zdravila ELZONRIS.
4. Ko je brizga zdravila ELZONRIS prazna, jo odstranite s črpalke in v infuzijsko črpalko vstavite brizgo za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
5. Odprite stišček Y-priključka na strani z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje (za izpiranje) in nadaljujte z infundiranjem z infuzijsko črpalko z vnaprej določenim pretokom, da potisnete preostali odmerek zdravila ELZONRIS iz infuzijske linije in tako dokončate dajanje zdravila.

Odstranjevanje

Zdravilo ELZONRIS je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1504/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. januar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila ELZONRIS na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o obliki in vsebini izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zdravstvenim delavcem za izboljšanje njihovega poznavanja zgodnjih znakov in simptomov specifičnih neželenih učinkov, povezanih s sindromom kapilarnega prepuščanja (CLS, capillary leak syndrome).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo ELZONRIS na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo ELZONRIS, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- vodnik za zdravstvene delavce
- opozorilno kartico za bolnika
- **Vodnik za zdravstvene delavce:**
 - Opis CLS, ki se lahko pojavi pri uporabi zdravila ELZONRIS.
 - Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ELZONRIS preverite delovanje srca in serumski albumin.
 - Med zdravljenjem spremljajte serumski albumin, povečanje telesne mase, nov pojav ali poslabšanje edema, vključno s pljučnim edemom in hipotenzijo, vključno s hemodinamično nestabilnostjo.
 - Bolnika obvestite o tveganju CLS in o prepoznavanju simptomov CLS.
 - Bolniku izročite opozorilno kartico za bolnika.
- **Opozorilna kartica za bolnika:**
 - Zdravljenje z zdravilom ELZONRIS lahko poveča možnost tveganja za CLS.
 - Znaki ali simptomi CLS.
 - Bolniki, ki CLS imajo ali sumijo, da jo imajo, se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal.
 - Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo ELZONRIS.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za zbiranje nadaljnjih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila ELZONRIS mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije na podlagi registra za bolnike z neoplazmo blastnih plazmacitoidnih dendritičnih celic (BPDCN) v skladu z dogovorjenim protokolom.	Poročila je treba predložiti kot del letne ponovne ocene

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
tagraksofusp

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 mg tagraksofuspa v 1 ml koncentrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Trometamol, natrijev klorid, sorbitol (E420), voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 mg/ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po razredčitvi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1504/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ELZONRIS 1 mg/ml sterilni koncentrat
tagraksofusp
i.v. po razredčitvi

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje tagraksofusp

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ELZONRIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo ELZONRIS
3. Kako se daje zdravilo ELZONRIS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ELZONRIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ELZONRIS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ELZONRIS vsebuje učinkovino tagraksofusp. Tagraksofusp, zdravilo proti raku, je proizvedeno iz dveh beljakovin iz različnih virov. Ena od beljakovin lahko ubije rakave celice. To beljakovino v rakavo celico vnese druga beljakovina.

Zdravilo ELZONRIS se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z neoplazmo blastnih plazmacitoidnih dendritičnih celic (BPDCN, blastična plazmacitoidna dendritična celica neoplazma).

BPDCN je redka vrsta raka nezrelih imunskih celic v kostnem mozgu, imenovanih 'plazmacitoidne dendritične celice'. Vpliva lahko na številne organe, vključno s kožo, kostnim mozgom in bezgavkami.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ELZONRIS

Ne uporabljajte zdravila ELZONRIS

- če ste alergični na tagraksofusp ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ELZONRIS in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, če

- se vam po začetku zdravljenja nenadoma poveča telesna masa, če na novo opazite ali se vam poslabša otekanje obraza, udov ali sklepov (edem) ali če ste omotični (simptom nizkega krvnega tlaka). To so lahko znaki potencialno življenjsko ogrožajočega stanja, ki se imenuje sindrom kapilarne prepuščanja. Za podrobnejše informacije glejte »sindrom kapilarne prepuščanja« v poglavju 4.

- opazite piskajoč zvok med dihanjem (sopenje) ali imate težave z dihanjem, koprivnico/izpuščaj, srbečico ali oteklino (znaki reakcije na infundiranje);
- so vam povedali, da imate majhno število trombocitov v krvi (trombocitopenija);
- so vam povedali, da imate majhno število vrste belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci (nevtropenija);
- se pojavijo omotica, zmanjšano izločanje urina, zmedenost, bruhanje, siljenje na bruhanje, oteklina, kratka sapa ali spremembe srčnega ritma (znaki sindroma tumorske lize);
- imate nenormalne rezultate jetrnih preiskav (možen znak resne okvare jeter);
- imate dedno intoleranco za fruktozo, ki je redka genetska bolezen in pomeni, da ne morete razgraditi sladkorjev iz hrane in pijače;
- imate težave z ledvicami ali jetri;
- začnete dobivati glavobole, se počutite zmedeno ali zaspano, imate težave z govorom, vidom ali pomnjenjem;
- so vam povedali, da imate raka osrednjega živčnega sistema. Morda boste za to prejeli drugo zdravilo.

Zdravnik vas bo spremljal in redno opravljal krvne preiskave, da se prepriča, ali lahko to zdravilo varno uporabljate. Če se pojavijo težave, bo morda vaše zdravljenje začasno prekinjeno in se bo nadaljevalo, ko se boste počutili boljše.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ELZONRIS se ne priporoča za nikogar, ki je star manj kot 18 let. To je zaradi tega, ker je podatkov o delovanju zdravila v tej starostni skupini malo.

Druga zdravila in zdravilo ELZONRIS

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Tega zdravila ne uporabljajte, če ste noseči, razen če zdravnik presodi, da so koristi za vas večje od možnega tveganja za nerojenega otroka.

Med zdravljenjem z zdravilom ELZONRIS in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo ELZONRIS prehaja v materino mleko.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, boste približno en teden pred začetkom zdravljenja z zdravilom ELZONRIS opravili test nosečnosti.

Kontracepcijo uporabljajte še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila ELZONRIS. O najboljši kontracepciji za vas ter tudi preden prenehate uporabljati kontracepcijo, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi tagraksofusp vplival na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo ELZONRIS vsebuje sorbitol (E420) in natrij

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če ne morete več uživati sladke hrane ali pijače, ker vam je po njej slabo, bruha ali imate težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se daje zdravilo ELZONRIS

Zdravilo ELZONRIS boste prejeli v bolnišnici ali ambulanti pod nadzorom izkušenega zdravnika.

Približno eno uro pred začetkom zdravljenja boste dobili zdravila, ki bodo pomagala preprečiti alergijsko reakcijo, vključno z antihistaminiki, kortikosteroidom in paracetamolom.

Količina zdravila ELZONRIS, ki jo boste dobili, temelji na vaši telesni masi in jo izračuna zdravnik. Priporočeni dnevni odmerek je 12 mikrogramov na kilogram vaše telesne mase. Zdravilo se daje v obliki kapalne (intravenske) infuzije v veno, ki traja 15 minut, enkrat na dan, prvih 5 dni 21-dnevnega cikla.

Prvi cikel boste prejeli v bolnišnici. Med zdravljenjem in še vsaj 24 ur po zadnjem odmerku vas bodo spremljali glede morebitnih neželenih učinkov.

Običajno boste prejeli več kot en cikel zdravljenja. Zdravnik se bo odločil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete.

Če vam prvi cikel ne bo povzročil težavnih neželenih učinkov, boste naslednji cikel zdravljenja lahko dobili v ambulanti. Med zdravljenjem vas bodo spremljali.

Če ste izpustili odmerek zdravila ELZONRIS

Zelo pomembno je, da pridete na vse dogovorjene termine, kjer boste prejeli zdravilo ELZONRIS. Če termin zamudite, se posvetujte z zdravnikom za načrtovanje naslednjega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ELZONRIS

Ne prenehajte se zdraviti z zdravilom ELZONRIS, ne da bi se pogovorili z zdravnikom. Prenehanje zdravljenja lahko povzroči poslabšanje vaše bolezni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Zdravniku **takoj** povejte, če se pojavi kateri od naštetih neželenih učinkov, saj morda potrebujete nujno medicinsko pomoč.

- če imate kar koli ali kombinacijo naslednjega: povečanje telesne mase, oteklost ali zabuhlost, ki je lahko povezana z redkejšim odvajanjem urina, težave z dihanjem, otekanje trebuha ali občutek polnosti in splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se običajno razvijejo hitro. To so lahko simptomi stanja, ki se imenuje »sindrom kapilarnega prepuščanja« in povzroči, da kri izteka iz majhnih krvnih žil v telo; to stanje zahteva njuno zdravniško obravnavo.

Drugi neželeni učinki:

Zdravniku povejte, če opazite naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni rezultati preiskav krvi (zmanjšano število trombocitov [trombocitopenija]; zmanjšano število rdečih krvničk [slabokrvnost]; znižana raven albumina v krvi [hipoalbuminemija])
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- zvišana telesna temperatura (pireksija)

- mrzlica
- izčrpanost (utrujenost)
- otekanje udov in/ali sklepov (periferni edem)
- nenormalne vrednosti jetrnih testov (zvišanje ravni aspartat aminotransferaze; zvišanje ravni alanin aminotransferaze)
- povečanje telesne mase

Pogosti (pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov):

- kožne okužbe (celulitis)
- zmanjšanje števila belih krvničk z zvišano telesno temperaturo ali brez nje (nevtropenija, levkopenija, limfopenija; febrilna nevtropenija)
- zapleti zaradi razgradnje rakavih celic (sindrom tumorske lize)
- reakcija na zdravljenje [vključno z zvišano telesno temperaturo, siljenjem na bruhanje, glavobolom, izpuščajem, hitrim srčnim utripom] (sindrom sproščanja citokinov)
- nenormalne vrednosti krvnih preiskav [povečano število belih krvnih celic (levkocitoza); povišana raven kisline v krvi (hiperurikemija); znižana raven kalcija v krvi (hipokalcemija); znižana raven magnezija v krvi (hipomagneziemija); znižana raven natrija v krvi (hiponatriemija); znižana raven kalija v krvi (hipokaliemija), povečana raven kalija v krvi (hiperkaliemija), povečana raven fosfata v krvi (hiperfosfatemija), povečanje žolčnega pigmenta v krvi (hiperbilirubinemia), povečana raven sladkorja v krvi (hiperglikemija), podaljšan čas strjevanja krvi (podaljšan aktivirani delni tromboplastinski čas, povečanje mednarodnega normaliziranega razmerja)]
- zmanjšanje apetita
- občutek zmedenosti
- omedlevica (sinkopa)
- glavobol
- omotica
- zamegljen vid
- tekočina okoli srca (perkardialni izliv)
- nenormalno hiter srčni utrip (tahikardija, sinusna tahikardija)
- pordelost
- zmanjšana raven kisika v krvi (hipoksija)
- tekočina v pljučih (pljučni edem)
- kopičenje tekočine okoli pljuč, ki lahko povzroči zasoplost (pljučni izliv)
- težave pri dihanju (dispneja)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- kašelj
- težave s požiranjem (disfagija)
- driska
- zaprtost
- suha usta ali otekla usta z razjedami (stomatitis)
- prebavne motnje (dispepsija)
- srbeča koža (pruritus)
- kožni izpuščaj
- pretirano znojenje (hiperhidroza)
- zelo majhne, rdeče ali rjave lise na koži (petehije)
- bolečine v ramenih, vratu, zapestjih, nogah in/ali rokah (bolečine v okončinah), prsnem košu, hrbtu, sklepih (artralgija), mišicah (mialgija) ali kosteh
- mišična oslabeledost
- nenadno prenehanje delovanja ledvic (akutna okvara ledvic) in/ali nenormalni rezultati preiskave delovanja ledvic (povečana vrednost kreatinina v krvi)
- gripi podobni simptomi, kot so nelagodje in bolečine, zvišana telesna temperatura in tresavica
- bolečine v prsnem košu
- splošno slabo počutje (splošno neugodje)
- nenormalen srčni ritem (podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu)
- povečane ravni encimov v krvi, kar pokažejo krvne preiskave (laktat dehidrogenaze, alkalne fosfataze in kreatin fosfokinaze)

- ordelost, tresavica, epileptični krči, zvišana telesna temperatura, težave z dihanjem, nizek krvni tlak, hiter srčni utrip, nenadno otekanje obraza, jezika ali težave s požiranjem med infundiranjem ali po infundiranju na prvi dan zdravljenja (reakcije, povezane z infundiranjem)
- nastajanje modric (kontuzij)

Občasni (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- okužba pljuč (pljučnica)
- okužba sečil
- bolezen dlesni (gingivitis), vključno s krvavitvijo iz dlesni
- nenormalni rezultati krvnih preiskav [zmanjšana raven fosfata v krvi (hipofosfatemija), povečana vrednost mlečne kisline v krvnem obtoku (laktacidoza/acidoza), zmanjšane ravni beljakovine za strjevanje krvi (zmanjšana raven fibrinogena v krvi)]
- neobičajne spremembe razpoloženja, vključno z depresijo in tesnobo
- nespečnost (insomnija)
- motnje delovanja možganov (encefalopatija/presnovna encefalopatija)
- možganska kap
- izguba gibljivosti obraza (obrazna paraliza)
- stalen slab okus v ustih (disgeuzija)
- poslabšanje multiple skleroze (relaps)
- zaspanost (somnia)
- mravljinčenje ali otrplost (parestezija, periferna senzorična nevropatija)
- šibkost mišic (periferna motorna nevropatija)
- krvavitev iz beločnice (očesne veznice)
- rdečina oči (okularna hiperemija)
- delci v očesih (delci v steklovini)
- nereden srčni utrip, ki lahko vodi v ustavitev srca (supraventrikularne ekstrasistole, ventrikularna fibrilacija, atrijska fibrilacija)
- počasen srčni utrip (bradikardija)
- srčni napad (miokardni infarkt)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- pljuča ne delujejo, kot morajo, kar povzroči zasoplost (dihalna odpoved)
- glasno dihanje (sopenje)
- bolečina v ustih in/ali žrelu (orofaringealna bolečina)
- hitro dihanje (tahipneja)
- napihnjen trebuh in bolečine v trebuhu
- mehurji na jeziku
- krvavi mehurji na jeziku (hematom na jeziku)
- otekanje obraza, jezika, udov ali sklepov (angioedem)
- rdečina, oteklost in bolečina dlani in/ali podplatov (sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije)
- koprivnica (urtikarija)
- izpadanje las (alopecija)
- boleča koža
- suha, rdeča, srbeča koža in/ali razjede na spodnjem delu nog (zastojni dermatitis)
- hladen znoj
- suha koža
- bolečine v sklepih, mišicah in/ali kosteh, vključno s trtico (mišično-skeletne bolečine, koksicidija)
- mišični spazem
- mišična bolečina, šibkost, temen ali rjav urin (rabdomioliza)
- ledvična odpoved
- težave z izločanjem urina
- bolečine v spodnjem delu hrbta/trebuhu in/ali boleče uriniranje (bolečina v sečilih)
- pogosto uriniranje čez dan (polakiurija)
- nenormalen rezultat preiskave urina [povečana raven beljakovin (proteinurija)]
- nezmožnost prenašanja neželenih učinkov tega zdravila (neprenašanje zdravila)
- nizka telesna temperatura (hipotermija)
- zvišana ali znižana telesna temperatura, hitrejši srčni utrip, hitrejše dihanje (sindrom sistemskega vnetnega odziva)

- povečanje časa, potrebnega za strjevanje krvi (to pokažejo krvne preiskave)
- pozitiven izvid bakterijskega testa
- zmanjšana telesna masa

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ELZONRIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprta viala: Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčena raztopina: uporabite takoj ali shranjujte pri temperaturi do 25 °C ter uporabite v 4 urah. Odmrznjenega zdravila ne zamrzujte ponovno.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Za odstranjevanje zdravila, ki ga ne uporabljate več, bo poskrbel zdravstveni delavec. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ELZONRIS

- Učinkovina je tagraksofusp. Ena viala vsebuje 1 mg tagraksofuspa v 1 ml koncentrata.
- Druge sestavine zdravila so trometamol, natrijev klorid, sorbitol (E420) in voda za injekcije (glejte poglavje 2 'Zdravilo ELZONRIS vsebuje sorbitol (E420) in natrij').

Izgled zdravila ELZONRIS in vsebina pakiranja

Zdravilo ELZONRIS koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra, brezbarvna tekočina. Lahko je prisotnih nekaj belih do prosojnih delcev.

Velikost pakiranja je 1 steklena viala v škatli.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34919490327
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

Italia
Menarini Stemline Italia S.r.l.
Tel: +39 800776814
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Splošni varnostni ukrepi

Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravilom, vključno z uporabo zaščitne opreme (npr. rokavic), in odstranjevanje zdravil proti raku.

Raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveni delavec z upoštevanjem ustreznih aseptičnih tehnik ves čas ravnanja s tem zdravilom.

Priprava in dajanje

Priprava infuzije

Pred odtajanjem zdravila ELZONRIS zagotovite, da so na voljo naslednje sestavine, potrebne za pripravo in dajanje odmerka:

- ena infuzijska črpalka
- ena prazna 10-ml sterilna viala
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje
- tri 10-ml sterilne brizge
- ena 1-ml sterilna brizga
- en Y-priključek »mini-bifuse«
- cevje z mikro-odprtino (microbore)
- en polietersulfonski notranji filter s porami velikosti 0,2 µm z nizko vezavo beljakovin

Uporabite le, če je raztopina prozorna in brezbarvna ali vsebuje le malo belih do prosojnih delcev. Počakajte, da se viala 1 uro v zunanji ovojnini odtajajo pri temperaturi 25 °C ali manj. Odmrznjene viala ne zamrzujte ponovno.

Določanje količine odmerka

Izračun za določitev skupnega odmerka (v ml) zdravila ELZONRIS, ki se uporabi (glejte poglavje 4.2):

$$\frac{\text{Odmerek zdravila ELZONRIS } (\mu\text{g/kg}) \times \text{telesna masa bolnika (kg)}}{\text{Koncentracija razredčene viala (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{skupni odmerek (ml), ki se uporabi}$$

Končni odmerek zdravila ELZONRIS se pripravi v 2 korakih:

1. korak – priprava 10 ml s 100 µg/ml zdravila ELZONRIS

- S sterilno 10-ml brizgo prenesite 9 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje v prazno sterilno 10-ml vialo.
- Vialo z zdravilom ELZONRIS nežno obračajte, da premešate vsebino, odstranite pokrovček in s sterilno 1-ml brizgo izvlecite 1 ml odtajanega zdravila ELZONRIS iz viala z zdravilom.
- 1 ml zdravila ELZONRIS prenesite v 10-ml vialo, ki vsebuje 9 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje. Vial vsaj 3-krat nežno obrnite, da vsebino premešate. Ne stresajte sunkovito.
- Po razredčitvi je končna koncentracija zdravila ELZONRIS 100 µg/ml.

2. korak – Priprava kompleta za infundiranje zdravila ELZONRIS.

- Izračunajte potrebno količino razredčenega zdravila ELZONRIS (100 µg/ml) glede na bolnikovo telesno maso.
- Izvlecite potrebno količino v novo brizgo. Če je potrebnih več kot 10 ml razredčenega zdravila ELZONRIS (100 µg/ml) za izračunani odmerek za bolnika, ponovite 1. korak z drugo vialo zdravila ELZONRIS. Označite brizgo z zdravilom ELZONRIS.
- Pripravite ločeno brizgo z vsaj 3 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje, s katero boste izprali komplet za infundiranje, ko je odmerek zdravila ELZONRIS infundiran.
- Označite brizgo za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Priključite brizgo za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje na en vhod Y-priključka in se prepričajte, da je stišček zaprt.
- Priključite brizgo z zdravilom na drugi vhod Y-priključka in se prepričajte, da je stišček zaprt.
- Priključite terminalni konec Y-priključka na cevje z mikro-odprtino.
- Odstranite pokrovček z dovajalne strani 0,2-µm filtra in ga priključite na terminalni konec cevje z mikro-odprtino.
- Odstranite stišček z vhoda Y-priključka, povezanega z brizgo za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Napolnite Y-priključek do presečišča (ne napolnite vsega infuzijskega kompleta z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje). Ponovno namestite stišček na linijo Y-priključka za vhod za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

- Odstranite pokrovček na terminalnem koncu 0,2- μ m filtra in ga shranite. Odstranite stišček z vhoda Y-priključka, priključenega na brizgo z zdravilom, in napolnite ves infuzijski komplet, vključno s filtrom. Na filter dajte pokrovček in ponovno namestite stišček na linijo Y-priključka na strani zdravila. Infuzijski komplet je sedaj pripravljen na apliciranje odmerka.

Razredčeno raztopino morate uporabiti takoj po pripravi.

Dajanje

1. Vzpostavite venski dostop in ga vzdržujte s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
2. Pripravljeni odmerek zdravila ELZONRIS dajte v obliki 15-minutne infuzije z infuzijsko črpalko. Skupni čas infundiranja se nadzoruje z infuzijsko črpalko na brizgo, tako da v 15-minutnem obdobju poteče vnos celotnega odmerka in izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
3. Brizgo zdravila ELZONRIS vstavite v infuzijsko črpalko na brizgo, odprite stišček Y-priključka na strani z zdravilom in vnesite pripravljeni odmerek zdravila ELZONRIS.
4. Ko je brizga zdravila ELZONRIS prazna, jo odstranite s črpalke in v infuzijsko črpalko vstavite brizgo za izpiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
5. Odprite stišček Y-priključka na strani z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje (za izpiranje) in nadaljujte z infundiranjem z infuzijsko črpalko z vnaprej določenim pretokom, da potisnete preostali odmerek zdravila ELZONRIS iz infuzijske linije in tako dokončate dajanje zdravila.