

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ELZONRIS 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 1 mg tagraksofuspo. Kiekviename flakone yra 1 mg tagraksofuspo.

Tagraksofuspas yra difterijos toksino ir interleukino-3 (IL-3) suliejimo baltymas, pagamintas naudojant *Escherichia coli* pagal rekombinantinės DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 50 mg sorbitolio (E420)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis skystis. Gali būti nedaug baltų arba permatomų dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ELZONRIS yra skirtas monoterapijai kaip pirmos eilės vaistas suaugusiems, sergantiems blastine plazmocitoidine dendritinių ląstelių neoplazma (angl. BPDCN), gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ELZONRIS turėtų būti skiriamas prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties su priešvėžiniais vaistiniais preparatais. Šalia turėtų būti prieinama atitinkama gaivinimo įranga.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 12 µg/kg tagraksofuspo, skiriama intravenine infuzija per 15 minučių kartą per dieną 1-5 ciklo dienomis (21 dienos ciklas). Dozavimo laikotarpį galima pratęsti atidedant dozę iki ciklo 10 dienos. Gydytą reikėtų tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo (žr. 4.4 skyrių).

Pirmasis gydymo ciklas

Pirmasis ELZONRIS ciklas turėtų būti skiriamas stacionare. Mažiausiai 24 valandas po paskutinės infuzijos pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo požymių ir simptomų arba kapiliarų pralaidumo sindromo (žr. 4.4 skyrių).

Kiti gydymo ciklai

ELZONRIS galima skirti stacionare arba tinkamoje ambulatorijoje, kurioje yra pacientų, sergančių hematopetinėmis piktybinėmis ligomis ir nuo jų gydomų, intensyvaus stebėjimo įranga.

Premedikacija

Apytiksliai 60 minučių prieš infuzijos pradžią pacientus reikia premedikuoti H1-histamino antagonistu (pvz., difenhidramino hidrochloridu), H2-histamino antagonistu, kortikosteroidu (pvz., 50 mg intraveniniu metilprednizolonu arba ekvivalentišku vaistiniu preparatu) ir paracetamoliu (žr. 4.4 skyrių).

Dozės koregavimas

Prieš kiekvieną ELZONRIS dozę reikia stebėti gyvybinius parametrus ir ištirti albuminą, transaminazes ir kreatinimą. Rekomenduojami dozių keitimai nurodyti 1 lentelėje, o kapiliarų pralaidumo sindromo (KPS) gydymo rekomendacijos – 2 lentelėje.

Leidžiant vaistinio preparato, reikia dažnai tikrinti gyvybinius parametrus.

1 lentelė. Rekomenduojami ELZONRIS dozavimo keitimai

Parametras	Sunkumo kriterijai	Dozės keitimas
Serumo albuminas	Serumo albuminas < 3,5 g/dl arba sumažėjimas $\geq 0,5$ g/dl nuo vertės, nustatytos prieš pradedant dabartinį ciklą	Žr. KPS gydymo rekomendacijas (2 lentelė)
Kūno masė	Kūno masės padidėjimas $\geq 1,5$ kg nuo buvusio dieną prieš gydymą	Žr. KPS gydymo rekomendacijas (2 lentelė)
Aspartataminotransferazė (AST) arba alaninaminotransferazė (ALT)	ALT arba AST padidėjimas > 5 kartų virš viršutinės normos ribos	Sustabdyti gydymą, kol transaminazių padidėjimas bus $\leq 2,5$ kartų virš viršutinės normos ribos.
Serumo kreatininas	Serumo kreatininas > 1,8 mg/dl (159 μ mol/l) arba kreatinino klirensas < 60 ml/min.	Sustabdyti gydymą, kol serumo kreatininas sumažės iki $\leq 1,8$ mg/dl (159 μ mol/l) arba kreatinino klirensas bus ≥ 60 ml/min.
Sistolinis kraujospūdis	Sistolinis kraujospūdis ≥ 160 mmHg arba ≤ 80 mmHg	Sustabdyti gydymą, kol sistolinis kraujospūdis bus < 160 mmHg arba > 80 mmHg.
Širdies susitraukimų dažnis	Širdies susitraukimų dažnis ≥ 130 k./min. arba ≤ 40 k./min.	Sustabdyti gydymą, kol širdies susitraukimų dažnis bus < 130 k./min. arba > 40 k./min.
Kūno temperatūra	Kūno temperatūra ≥ 38 °C	Sustabdyti gydymą, kol kūno temperatūra bus < 38 °C.
Padidėjusio jautrumo reakcijos	Lengvos arba vidutinio sunkumo	Sustabdyti gydymą, kol išnyks visos lengvos arba vidutinio sunkumo padidėjusio jautrumo reakcijos. Tęsti ELZONRIS skyrimą tokiu pačiu greičiu.

2 lentelė. KPS gydymo rekomendacijos

Pasireiškimo laikas	KPS požymis / simptomas	Rekomenduojamas veiksmas	ELZONRIS dozavimas
Prieš pirmąją 1 ciklo ELZONRIS dozę	Serumo albuminas < 3,2 g/dl	Skirti ELZONRIS, kai serumo albuminas $\geq 3,2$ g/dl	
Skiriant ELZONRIS	Serumo albuminas < 3,5 g/dl	Kas 12 valandų (arba dažniau, jeigu reikia) skirti po 25 g intraveninio albumino, kol serumo albuminas bus $\geq 3,5$ g/dl IR nemažės $\geq 0,5$ g/dl nuo	Sustabdyti gydymą, kol išnyks su KPS susiję požymiai

Pasireiškimo laikas	KPS požymis / simptomas	Rekomenduojamas veiksmas	ELZONRIS dozavimas
	Serumo albuminas sumažėjęs $\geq 0,5$ g/dl nuo albumino vertės, nustatytos prieš pradėdant dabartinio ciklo ELZONRIS dozę.	vertės, nustatytos prieš pradėdant dabartinio ciklo dozę.	/ simptomai ¹
	Kūno masė prieš dozę padidėjusi $\geq 1,5$ kg, palyginus su kūno mase dieną prieš dozę.	Skirti 25 g intraveninio albumino (kas 12 valandų arba dažniau, jeigu reikia) ir palaikyti skysčių būseną, kiek reikia pagal klinikinius požymius (pvz., dažniausiai intraveniniais skysčiais ir vazopresoriais hipotenzijos atveju arba diuretikais normotenzijos ir hipertenzijos atveju), kol kūno masė nebedidės (t. y. nedidės daugiau nei $\geq 1,5$ kg, nei buvusi dieną prieš dozę).	
	Edema, skysčių perteklius ir (arba) hipotenzija	Skirti 25 g intraveninio albumino (kas 12 valandų arba dažniau, jeigu reikia), kol serumo albuminas bus $\geq 3,5$ g/dl. Skirti 1 mg/kg metilprednizolono (arba ekvivalentiško vaistinio preparato) per parą, kol išnyks KPS požymiai / simptomai arba kol reikės kliniškai. Agresyvus skysčių būsenos koregavimas ir hipotenzijos, jeigu ji atsiranda, gydymas (gali apimti intraveninius skysčius ir (arba) diuretikus ar kitas kraujospūdžio koregavimo priemones), kol išnyks KPS požymiai / simptomai arba kol reikės kliniškai.	

¹ Jeigu sustabdoma ELZONRIS dozė:

- to paties ciklo ELZONRIS skyrimą galima atnaujinti, jeigu išnyko visi KPS požymiai / simptomai ir pacientui nereikia taikyti priemonių hemodinaminiam nestabilumui gydyti;
- skyrimą reikia sustabdyti likusį ciklą, jeigu KPS požymiai / simptomai neišnyksta arba pacientui reikia taikyti priemones hemodinaminiam nestabilumui gydyti (pvz., reikia skirti intraveninių skysčių ir (arba) vazopresorių hipotenzijai gydyti) (net jeigu simptomai išnyko).
- skyrimą galima atnaujinti tik kitą ciklą, jeigu visi KPS požymiai / simptomai išnyko ir pacientas yra hemodinamiškai stabilus.

Specialios populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Nėra duomenų apie pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Nėra duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Apskritai, vyresnių pacientų (≥ 65 metų amžiaus) ir jaunesnių nei 65 metų amžiaus pacientų, gydytų ELZONRIS, saugumas buvo panašus.

Vaikų populiacija

ELZONRIS saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

ELZONRIS skirtas leisti į veną.

Praskiesto ELZONRIS paruoštą dozę reikia suleisti infuzine švirkštine pompa per 15 minučių. Bendrą infuzijos laiką reikia kontroliuoti infuzijos švirkštine pompa ir suleisti visą dozę ir 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą per 15 minučių.

ELZONRIS negalima leisti boliusu. Jį reikia suleisti tam skirta intravenine sistema ir jo negalima maišyti su kitais vaistiniaisiais preparatais (žr. 6.2 skyrių).

Prieš infuziją reikia punktuoti veną ir prieigą į veną palaikyti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Vaistinio preparato ruošimo ir leidimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Pranešta apie kapiliarų pralaidumo sindromą (KPS), įskaitant gyvybei grėsmingus ir mirtinus atvejus, kurių dauguma pasireiškė per pirmojo ciklo pirmąsias penkias gydymo dienas. KPS dažniausiai požymiai ir simptomai buvo svorio padidėjimas, hipoalbuminemija ir hipotenzija. Svorio padidėjimas, hipoalbuminemija, hipotenzija ir kraujo šarminės fosfatazės padidėjimas dažniau pasireiškė pacientams, kuriems išsivystė KPS, palyginus su pacientais, kuriems neišsivystė KPS. Inkstų nepakankamumas ir ūminis inkstų pažeidimas pasireiškė dviem pacientams, sergantiems BPDCN, ir vienam pacientui, sergančiam antrine ŪML dėl KPS (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą reikia įsitikinti, kad paciento širdies funkcija yra gera ir serumo albuminas yra $\geq 3,2$ g/dl. Gydymo metu bei prieš kiekvieną dozę arba dažniau, jeigu reikia kliniškai, reikia reguliariai stebėti serumo albumino kiekį. Be to, vertinti paciento būklę, ar nėra kitų KPS požymių ar simptomų, pvz., svorio didėjimo, naujų ar pablogėjusių edemų, įskaitant plaučių edemą, ir hipotenzijos, įskaitant hemodinaminį nestabilumą (žr. 2 lentelę).

Pacientai turėtų žinoti, kaip atpažinti KPS simptomus ir kada nedelsiant kreiptis į gydytojus pagalbos. Gali reikėti papildomai skirti intraveninio albumino ir nutraukti vaistinio preparato skyrimą (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vartojant ELZONRIS buvo pranešta apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas. Dažniausiai stebėtos reakcijos buvo išbėrimas (generalizuotas, makulopapulinis), švokštimas, niežėjimas, angioneurozinė edema, veido tinimas ir veido išraudimas (žr. 4.8 skyrių). Gydymo metu reikia stebėti pacientus, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo reakcijų. Priklausomai nuo sunkumo ir būtinų intervencijų, laikinai gali reikėti nutraukti gydymą ir atnaujinti simptomams išnykus (žr. 4.2 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

ELZONRIS monoterapija gydomiems pacientams buvo stebėta trombocitopenija ir neutropenija (žr. 4.8 skyrių). Dauguma reiškinų buvo registruoti gydymo 1 ir 2 ciklų metu, dažniausiai dozės mažinti

nereikėjo ir kitų ciklų metu šie reiškiniai nesikartojo. Pacientus reikia nuolat stebėti ir gydyti, kai tai kliniškai būtina.

Naviko irimo sindromas

Dėl jo greito priešvėžinio aktyvumo ELZONRIS gali sukelti naviko irimo sindromą (NIS), kuris gali būti mirtinas (žr. 4.8 skyrių).

NIS galima atpažinti pagal klinikinį pasireiškimą ir simptomus, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, hiperkalemiją, hipokalcemiją, hiperurikemiją ar hiperfosfatemiją dėl naviko irimo. Pacientai, kurie priskiriami didelei NIS atsiradimo rizikai dėl didelio auglio, turėtų būti gydomi, kai tai kliniškai indikuotina, įskaitant elektrolitų sutrikimų korekciją, inkstų funkcijos ir skysčių balanso stebėjimą bei palaikomąjį gydymą.

Hepatotoksiškumas

Gydymas ELZONRIS buvo susijęs su kepenų fermentų padidėjimu (žr. 4.8 skyrių). Didesnėmis ELZONRIS dozėmis (16 µg/kg) gydytiems pacientams pasireiškė ūminis kepenų nepakankamumas ir hepatinė encefalopatija. Gydymo metu prieš kiekvieną dozę reikia reguliariai stebėti ALT ir AST kieki. Gydymą laikinai nutraukti, jeigu transaminazės virš viršutinės normos ribos padidėja daugiau nei 5 kartus, ir gydymą atnaujinti, kai transaminazių padidėjimas yra $\leq 2,5$ karto virš viršutinės normos ribos (žr. 4.2 skyrių).

Gyslinio rezginio pažeidimai

Ikiklinikinių tyrimų metu buvo nustatytas gyslinio rezginio uždegimas (žr. 5.3 skyrių). Nors klinikinių tyrimų metu šio sutrikimo nepastebėta, tačiau, jei atsiranda centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimo klinikinių simptomų ar požymių, rekomenduojama atlikti išsamų klinikinį ir neurovizualinį ištyrimą, įskaitant akių dugno apžiūrą ir smegenų magnetinio rezonanso tomografiją.

BPDCN su CNS pažeidimu

Nežinoma, ar tagraksofusas praeina pro hematoencefalinį barjerą. Reikia apsvarstyti kitas gydymo alternatyvas, jeigu yra CNS liga.

Galinčios pastoti moterys/ kontracepcija

Galinčioms pastoti moterims per 7 dienas iki gydymo pradžios atliktas nėštumo testas turi būti neigiamas. Prieš skiriant pirmąją dozę ir mažiausiai vieną savaitę po paskutinės dozės reikia naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus.

Igimtas fruktozės netoleravimas

Pacientams, kuriems yra igimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima, nebent tai būtų neabejotinai būtina.

Prieš skiriant šio vaistinio preparato, būtina sužinoti išsamią kiekvieno paciento anamnezę dėl IFN.

Jautrumas natriui

Šio vaistinio preparato 1 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Galinčios pastoti moterys/ kontracepcija

Galinčioms pastoti moterims per 7 dienas iki gydymo pradžios atliktas nėštumo testas turi būti neigiamas. Prieš skiriant pirmąją dozę ir mažiausiai vieną savaitę po paskutinės dozės reikia naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus.

Nėštumas

Duomenų apie ELZONRIS vartojimą nėštumo metu nėra.
Tagraksofuso reprodukciniai tyrimai su gyvūnais nebuvo atlikti (žr. 5.3 skyrių).

ELZONRIS nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti tagraksofusu.

Žindymas

Nežinoma, ar tagraksofusas/ metabolitai išsiskiria į motinos pieną.
Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo ELZONRIS metu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Tagraksofuso vaisingumo tyrimai nebuvo atlikti (žr. 5.3 skyrių). Nėra duomenų apie tagraksofuso poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ELZONRIS gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, kurios gali pasireikšti gydymo ELZONRIS metu, yra KPS (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių), kuris buvo stebėtas 18 % pacientų, vidutinis laikas iki KPS pradžios buvo 6 dienos.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ≥ 20 % ELZONRIS gydytų pacientų, buvo hipoalbuminemija, padidėjęs transaminazių kiekis, trombocitopenija, pykinimas, nuovargis ir karščiavimas.

3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pagal nepageidaujamų poveikių bendrosios terminologijos kriterijus (CTCAE) ir pasireiškimą > 5 % pacientų buvo padidėjęs transaminazių kiekis, trombocitopenija ir anemija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis pateiktas pagal MedDRA organų sistemų klases pageidaujamo termino lygiu. Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos hematologinėmis piktybinėmis ligomis sergančių pacientų klinikiniuose tyrimuose (N=176), įskaitant 89 pacientus, sergančius BPDCN. Šiuose tyrimuose ELZONRIS buvo skiriamas monoterapija 7 $\mu\text{g/kg}$ (12/176, 7 %), 9 $\mu\text{g/kg}$ (9/176, 5 %) ir 12 $\mu\text{g/kg}$ (155/176, 88 %) dozėmis. BPDCN sergančių pacientų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas ir sunkumas buvo panašus į visos tyrimo populiacijos.

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų pagal MedDRA organų sistemų klases sąrašas lentelėje

MedDRA organų sistemų klasė	Visų CTCAE laipsnių dažnis	3 ir aukštesnio laipsnio CTCAE dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Dažni Celiulitas Nedažni Pneumonija Šlapimo organų infekcija Gingivitas	Nėra

MedDRA organų sistemų klasė	Visų CTCAE laipsnių dažnis	3 ir aukštesnio laipsnio CTCAE dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni Trombocitopenija Anemija Dažni Febrilinė neutropenija Neutropenija Leukopenija Leukocitozė Limfopenija	Labai dažni Trombocitopenija Dažni Febrilinė neutropenija Anemija Neutropenija Leukopenija Limfopenija Nedažni Leukocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni Citokinų išsiskyrimo sindromas	Nedažni Citokinų išsiskyrimo sindromas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni Hipoalbuminemija Dažni Suprastėjęs apetitas Naviko irimo sindromas Hiperglikemija Hiperurikemija Hipokalcemija Hipomagnezemija Hiponatremija Hipokalemija Hiperkalemija Hiperfosfatemija Nedažni Hipofosfatemija Pieno rūgšties acidozė Acidozė	Dažni Naviko irimo sindromas Hiperglikemija Hipoalbuminemija Hiponatremija Nedažni Hiperurikemija Hipokalcemija Hipokalemija Pieno rūgšties acidozė Acidozė
Psichikos sutrikimai	Dažni Sumišimo būseną Nedažni Nerimas Depresija Nemiga Protinės būsenos pakitimai	Nėra
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni Alpimas Galvos skausmas Galvos svaigimas Nedažni Encefalopatija Metabolinė encefalopatija Smegenų kraujagyslių sutrikimas Veido paralyžius Skonio sutrikimas Išsėtinės sklerozės atkrytis Mieguistumas Parestezija Parosmija Periferinė motorinė neuropatija Periferinė sensorinė neuropatija	Dažni Alpimas Nedažni Smegenų kraujagyslių sutrikimas Metabolinė encefalopatija
Akių sutrikimai	Dažni Neryškus regėjimas Nedažni Junginės kraujavimas Akių hiperemija „Skraidančios muselės“	Nėra
Širdies sutrikimai	Dažni Skystis perikarde	Nedažni Skilvelių virpėjimas

MedDRA organų sistemų klasė	Visų CTCAE laipsnių dažnis	3 ir aukštesnio laipsnio CTCAE dažnis
	Tachikardija Sinusinė tachikardija Nedažni Skilvelių virpėjimas Supraventrikulinės ekstrasistolės Prieširdžių virpėjimas Bradikardija Miokardo infarktas	Skystis perikarde Sinusinė tachikardija Miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni Kapiliarų pralaidumo sindromas Hipotenzija ^a Dažni Veido paraudimas Nedažni Hipertenzija Hematoma	Dažni Kapiliarų pralaidumo sindromas Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni Hipoksija Plaučių edema Dusulys Kraujavimas iš nosies Skystis pleuroje Kosulys Nedažni Kvėpavimo nepakankamumas Švokštimas Burnos-ryklės skausmas Tachipnėja	Dažni Hipoksija Plaučių edema Nedažni Kvėpavimo nepakankamumas Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni Pykinimas Vėmimas Dažni Disfagija Viduriavimas Stomatitas Dispepsija Burnos sausumas Vidurių užkietėjimas Nedažni Pilvo pūtimas Pilvo skausmas Kraujavimas iš dantenų Pūslės ant liežuvio Liežuvio hematoma	Nedažni Pykinimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni Hiperbilirubinemija	Nėra
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni Niežėjimas Išbėrimas ^b Intensyvus prakaitavimas Petechijos Nedažnos Angioneurozinė edema Veido prakaitavimas Dėmų-padų eritrodisezijos sindromas Dilgėlinė Alopecija Odos skausmas Stazinis dermatitas Šaltas prakaitas	Nedažni Angioneurozinė edema Išbėrimas

MedDRA organų sistemų klasė	Visų CTCAE laipsnių dažnis	3 ir aukštesnio laipsnio CTCAE dažnis
	Sausa oda	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni Juosmens skausmas Kaulų skausmas Raumenų skausmas Sąnarių skausmas Galūnių skausmas Raumenų silpnumas Nedažni Raumenų - skeleto skausmas Kokcidiinija Raumenų spazmas Rabdomiolizė	Nedažni Juosmens skausmas Sąnarių skausmas Rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni Ūminis inkstų sutrikimas Nedažnos Inkstų nepakankamumas Šlapimo susilaikymas Šlapimo organų skausmas Polakiurija Proteinurija	Nedažni Ūminis inkstų sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni Pireksija Drebulys Nuovargis ^c Periferinė edema ^d Dažni Į gripą panašus susirgimas Skausmas krūtinėje Skausmas Nuovargis Nedažni Vaistinio preparato netoleravimas Hipotermija Sisteminio uždegiminio atsako sindromas	Dažni Nuovargis Nedažni Pireksija Drebulys Periferinė edema Vaistinio preparato netoleravimas
Tyrimai	Labai dažni Padidėjęs transaminazių kiekis ^c Padidėjęs svoris Dažni Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje Padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje Pailgėjęs aktyvinto dalinio tromboplastino laikas Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis Nedažni Sumažėjęs fibrinogeno kiekis kraujyje Teigiamas bakterinis tyrimas Sumažėjęs svoris	Labai dažni Padidėjęs transaminazių kiekis Nedažni Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje Padidėjęs laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje Teigiamas bakterinis tyrimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažni Su infuzija susijusios reakcijos Sumišimas	Nedažni Su infuzija susijusios reakcijos

^a Apima procedūros hipotenziją, ortostatinę hipotenziją

^b Apima pustulinį, makulopapulinį, eriteminį, generalizuotą, makulinį išbėrimą

^c Apima asteniją, letargiją

^d Apima generalizuotą edemą, edemą, periferinį patinimą, skysčių susilaikymą, skysčių perkrovą, periorbitinę edemą, hipervolemiją

^e Apima ALT/AST padidėjimą, kepenų tyrimų rodiklių padidėjimą, kepenų fermentų kiekio padidėjimą

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Kapiliarų pralaidumo sindromas buvo registruotas 18 % (32/176) pacientų, iš jų 12 % (21/176) buvo 2 laipsnio, 3 % (6/176) - 3 laipsnio, 1 % (2/176) - 4 laipsnio ir mirtinas – 1,7 % (3/176). Iš 25 pacientų, kuriems gydymas buvo atnaujintas po pasireiškusio KPS, tik 1 pacientui KPS atsinaujino. Vidutinis laikas iki KPS pasireišimo buvo trumpas (6 dienos) ir visiems, išskyrus 2 pacientus, pirmą kartą KPS pasireiškė 1 ciklo metu. Nei vienas pacientas pirmojo KPS epizodo nepatyrė po 2 ciklo. Bendras KPS pasireiškimas buvo panašus į BPDCN sergančiųjų pacientų (20 %, 18/89), įskaitant 12 % (11/89) 2 laipsnio, 2 % - 3 laipsnio (2/89), 2 % - 4 laipsnio (2/89) ir 3 mirtinus atvejus (3 %). Būtina, kad prieš skiriant ELZONRIS, pacientų širdies funkcija būtų nesutrikusi (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Hepatotoksiškumas

ALT ir AST padidėjimas kaip nepageidaujama reakcija buvo registruotas atitinkamai 47 % (83/176) ir 46 % (81/176) pacientų, kurie buvo gydyti ELZONRIS monoterapija. ≥ 3 laipsnio ALT ir AST padidėjimas buvo registruotas 23 % (40/176) ir 23 % (40/176) pacientų, atitinkamai. Kepenų fermentų kiekis daugumai pacientų padidėjo 1 ciklo metu ir buvo grįžtamas nutraukus dozavimą (žr. 4.4 skyrių). Panašus atsiradimo laikas ir dažnis buvo stebėtas BPDCN sergantiems pacientams, kai 51 % (45/89) pacientų patyrė nepageidaujamą ALT ir AST padidėjimą ir ≥ 3 laipsnio ALT ir AST padidėjo atitinkamai 28% (25/89) ir 29% (26/89). Du pacientai, sergantys BPDCN, atitiko laboratorinius Hy Law kriterijus. Abiem atvejais laboratoriniai pakitimai buvo registruoti 1 ciklo metu.

Hematologiniai sutrikimai

Trombocitopenija buvo registruota 30 % (53/176) pacientų, gydytų ELZONRIS monoterapija, ir 35 % (31/89) pacientų, sergančių BPDCN. > 3 laipsnio trombocitopenija buvo registruota 23 % (40/176) pacientų, gydytų ELZONRIS monoterapija, ir 26 % (23/89) pacientų, sergančių BPDCN. Dauguma trombocitopenijos atvejų buvo registruoti gydymo 1 ir 2 ciklo metu. Neutropenija buvo registruota 9 % (15/176) pacientų, gydytų ELZONRIS monoterapija, ir 11 % (10/89) pacientų, sergančių BPDCN, o ≥ 3 laipsnio įvykiai buvo registruoti 6 % (11/176) ir 8 % (7/89), atitinkamai.

Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio jautrumo reakcijos buvo registruotos 19 % (33/176) pacientų, gydytų ELZONRIS monoterapija, ir 17 % (15/89) pacientų, sergančių BPDCN, o ≥ 3 laipsnio įvykiai buvo registruoti 3 % (6/176) ir 4 % (4/89), atitinkamai (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškumas

Imuninis atsakas buvo tirtas vertinant serumo jungimosi reaktyvumą prieš tagraksofuspą (antikūnai prieš vaistinį preparatą, ADA) ir neutralizuojančius antikūnus, slopinant funkcinį aktyvumą. Imuninis atsakas buvo vertintas dviem imunofermentiniais tyrimais. Pirmuoju tyrimu nustatomas reaktyvumas, nukreiptas prieš tagraksofuspą (ADA), o antruoju tyrimu nustatomas reaktyvumas prieš interleukino-3 (IL-3) tagraksofuso dalį. Buvo taikomi du ląsteliniai tyrimai, skirti ištirti neutralizuojančių antikūnų buvimą, slopinant ląstelinį funkcinį aktyvumą.

ELZONRIS gydytiems 190 pacientų keturiuose tyrimuose:

- iš 94 % (176/187) pacientų, kurie buvo tiriami dėl ADA buvimo pradiniam lygyje prieš gydymą, 27 % buvo patvirtintas neutralizuojančių antikūnų buvimas. Numanoma, kad didelis ADA dažnis pradiniam lygyje buvo dėl difterijos imunizacijos.

- 100 % (N=170) pacientų, kurie buvo tiriami dėl gydymo metu atsiradusio ADA, tyrimas buvo teigiamas. Daugumai pacientų ADA titras iki ELZONRIS 2 ciklo pabaigos padidėjo.
- 92 % (155/169) ADA teigiamų pacientų, kurie buvo vertinami, ar neturi neutralizuojančių antikūnų po gydymo, turėjo neutralizuojančių antikūnų.
- 75 % (129/171) pacientų, tirtų dėl gydymo metu atsiradusių anti-IL-3 antikūnų, tyrimas buvo teigiamas. Daugumai pacientų tyrimas buvo teigiamas iki ELZONRIS 3 ciklo pabaigos.
- 74 % (93/126) pacientų, kurių anti-IL-3 antikūnų tyrimas buvo teigiamas, ir kurie buvo vertinami, ar neturi neutralizuojančių antikūnų, turėjo neutralizuojančių antikūnų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nebuvo registruota ELZONRIS perdozavimo atvejų. Perdozavimo atveju pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, kiti neoplastiniai vaistiniai preparatai
ATC kodas – L01XX67

Veikimo mechanizmas

Tagraksofuspas yra CD123 veikiantis citotoksikas, kurį sudaro rekombinantinis žmogaus interleukinas-3 (IL-3) ir sutrumpinto difterijos toksino jungiamasis baltymas, kuris veikia CD123 ekspresuojančias ląsteles. Tagraksofuspas negrįžtamai slopiną tikslinių ląstelių baltymų sintezę, inaktyvindamas elongacijos faktorių 2 (EF2) ir sukeldamas apoptozę (ląstelių mirtį).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

STML-401-0114 tyrimas buvo daugiaetapis (1 dozės didinimo etapas, 2 didinimo etapas, 3 sutvirtinimo etapas, 4 tolesnio naudojimo etapas), neatsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris ELZONRIS tyrimas. ELZONRIS buvo skiriamas 65 anksčiau negydytiems ir 19 anksčiau gydytų suaugusiųjų pacientų, sergančių BPDCN pagal PSO klasifikaciją, kurie gavo 12 µg/kg dozę kelių 21 dienos trukmės ciklų 1-5 dieną (4 lentelė). Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems diagnozuota ar įtariama CNS leukemija. Pirminis vertinimo kriterijus buvo visiško klinikinio atsako (KA; visiško pasveikimo) dažnis, klinikinis visiškas atsakas (KA_v, KA su likusiais odos pakitimais, kurie nereiškia aktyvios ligos). Iš visų 65 anksčiau negydytų pacientų ELZONRIS KA/KAV santykis buvo 56,9 % (95 % PI: 44,0, 69,2), tai apima 13 pacientų veiksmingumo patvirtinimo kohortoje, kur KA/KAV santykis buvo 53,8 % (95 % PI: 25,1, 80,8) (5 lentelė).

Pacientų pradinės charakteristikos pateiktos 4 lentelėje, o pagrindiniai veiksmingumo vertinimai – 5 lentelėje.

4 lentelė. Anksčiau negydyta BPDCN sergančių pacientų, gydytų 12 µg/kg ELZONRIS, pradiniai demografiniai duomenys

Parametras	Anksčiau negydyta BPDCN N=65
Lytis, N (%)	
Vyrai	52 (80)
Moterys	13 (20)
Rasė, N (%)	
Baltaodis	57 (88)
Kita	8 (12)
Amžius (metai)	
Vidutinis	68
Mažiausias, didžiausias	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN pradinio lygio metu, N (%)	
Oda	60 (92)
Kaulų čiulpai	32 (49)
Periferinis kraujas	17 (26)
Limfmazgiai	33 (51)
Vidaus organai	10 (15)

5 lentelė. Anksčiau negydyta BPDCN sergančių pacientų, gydytų 12 µg/kg ELZONRIS, veiksmingumo vertinimai

Parametras	Patvitinimo kohorta N=13	Anksčiau negydyta BPDCN N=65
Atsako dažnis		
KA/KA _v * dažnis, N (%)	7 (54)	37 (57)
(95 % PI)	(25,1; 80,8)	(44,0; 62,9)
KA/KA _v trukmė (mėnesiai)**		
Vidutinis	Nevertinta	7,3
Mažiausias, didžiausias	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Bendras atsako dažnis, N (%)	10 (77)	49 (75)
(95 % PI)	(46,2; 95,0)	(63,1; 85,2)
Tarpinė priemonė iki kamieninių ląstelių transplantacijos		
Dažnis, N(%)	6 (46)	21 (32)
(95 % PI)	(19,2; 74,9)	(21,2; 45,1)
Bendras išgyvenamumas		
Vidutinis	18,9 (5,2; Nevertinta)	12,3 (9,3; 35,9)
Mažiausias, didžiausias	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12 mėnesiu išgyvenamumas, % (95 % CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18 mėnesiu išgyvenamumas, % (95 % CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24 mėnesiu išgyvenamumas, % (95% CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* KAv yra apibūdinamas kaip visiškas atsakas su likusiais odos pakitimais, kurie nereiškia aktyvios ligos.

**KA/KAv trukmė apima pacientus iki kamieninių ląstelių transplantacijos

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ELZONRIS tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis BPDCN sergančių vaikų populiacijoje (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tagraksofuso farmakokinetika buvo vertinta 43 pacientams, sergantiems BPDCN. Dauguma pacientų (n=38) turėjo ADA antikūnų prieš difterijos toksino (DT) komponentą dėl ankstesnės vakcinacijos. Dėl esamų ADA tagraksofuso klirensas buvo didesnis ir buvo mažesnė koncentracija. Gydomo metu visiems pacientams atsirado dideli ADA titrai ir dėl to sumažėjo laisvo tagraksofuso kiekis (žr. toliau). Visi toliau pateikti duomenys pagrįsti laisvo tagraksofuso koncentracijomis BPDCN sergantiems pacientams, kuriems pirmojo gydymo ciklo metu nebuvo pradinių antikūnų prieš vaistinį preparatą (ADA, n=5). Papildoma informacija pateikta BPDCN sergančių pacientų, kurie turi ADA (n=38), skyriuje.

Pasiskirstymas

Paskyrus ELZONRIS po 12 µg/kg 15 minučių infuzija pacientams, sergantiems BPDCN ir kuriems pradžioje nėra antikūnų prieš vaistinį preparatą (ADA, N=5), vidutinis (SD, standartinis nuokrypis, angl. *standard deviation*) laisvo tagraksofuso pirmojo gydymo ciklo 1 dieną (C1D1) vaistinio preparato plotas po koncentracijos per laiką kreivę ($AUC_{unbound}$) buvo 230 (123) val.* µg/l, ir didžiausia prie plazmos neprisijungusio vaistinio preparato koncentracija (C_{max}) buvo 162 (58,1) µg/l.

Laisvo tagraksofuso vidutinis (SD) pasiskirstymo tūris C1D1 metu buvo 5,1 (1,9) l 4 pacientams, sergantiems BPDCN, kurie neturėjo pradinių ADA.

Eliminacija

Tikimasi, kad tagraksofusas suyra į peptidus ir savo amino rūgštis proteolizės būdu nedalyvaujant CYP ar transporteriams.

Laisvo tagraksofuso vidutinis (SD) klirensas C1D1 metu buvo 7,1 (7,2) l/val. 4 pacientams, sergantiems BPDCN be pradinių ADA, o tagraksofuso vidutinis (SD) galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 0,7 (0,3) valandos.

Antikūnų prieš vaistinį preparatą susidarymas, turintis įtakos farmakokinetikai

Pacientų su pradiniais ADA buvo mažesnė neprijungto tagraksofuso koncentracija plazmoje (AUC ir C_{max}) C1D1 metu, nei pacientų be pradinių ADA. Dėl bioanalitinių metodų apribojimų esant ADA, negalima pateikti šių pacientų kiekybinių farmakokinetikos parametų.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

3 ciklo metu surinkti duomenys parodė padidėjusius ADA titrus ir iš esmės sumažėjusias laisvo tagraksofuso koncentracijas. Tačiau buvo nustatytas didesnis, nei 1 ciklo metu, klinikinis veiksmingumas, nepaisant sumažėjusios ekspozicijos. Dėl bioanalitinio metodo apribojimų laisvo tagraksofuso koncentracijų, kaip atsako prognostinio veiksnio, nauda yra menka.

Specialiųjų populiacijų farmakokinetika

Dėl bioanalitinio metodo apribojimų tagraksofuso farmakokinetika pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, bei kūno svorio, amžiaus ir lyties poveikis nežinomi.

Vaikų populiacija

Tagraksofuso farmakokinetika vaikų populiacijoje nebuvo tirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su tagraksofusu kancerogeniškumo ar genotoksiškumo tyrimų nebuvo atlikta. Tagraksofusas yra rekombinantinis baltymas, todėl tiesioginės sąveikos su DNR nesitikima.

Cynomolgus beždžionėms vartojant žmonėms ekvivalentines dozes, 1,6 karto didesnes nei rekomenduojamos dozės ar jai lygias pagal kūno paviršiaus plotą, buvo stebėta sunki inkstų kanalėlių degeneracija / nekrozė. Vartojant žmonėms ekvivalentines dozes, lygias rekomenduojamai dozei, cynomolgus beždžionėms buvo stebėta sunki gyslinio rezginio smegenyse degeneracija / nekrozė. Šie pakitimai apskritai buvo stebimi praėjus 5 dienoms po kasdienio dozavimo. Šių pakitimų grįžtamumas nebuvo vertintas skiriant mažesnes dozes, tačiau pakitimai buvo negrįžtami ir progresavo į sunkesnius, esant 1,6 karto didesnei nei rekomenduojamai žmonėms dozei, 3 savaites nustojus skirti vaistinio preparato. Šie pakitimai inkstuose ir gysliniame rezginyje laikomi reikšmingais klinikinei situacijai.

Tagraksofuso vaisingumo tyrimų nebuvo atlikta. Literatūra pagrįstas rizikos vertinimas rodo, kad egzogeninio IL-3 poveikis ar IL-3 signalinės sistemos blokada gali turėti embriotoksinį poveikį vaisiaus hematopoezei ir embriono-vaisiaus vystymuisi. Difterijos toksino poveikis placentos ir embriono-vaisiaus vystymuisi nežinomas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trometamolis
Natrio chloridas
Sorbitolis (E420)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
3 metai

Atidarius
Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius vaistinį preparatą reikėtų praskiesti ir suleisti nedelsiant.

Paruošus infuzinį tirpalą
Nustatyta, kad cheminis ir fizinis paruošto tirpalo stabilumas išlieka 4 valandas laikant 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą infuzinį tirpalą reikėtų vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nevartojamas iš karto po paruošimo, už jo laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (-20 °C ±5 °C temperatūroje).

Atšildžius užšaldyti negalima.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I plius stiklo tipo flakonas su butilo gumos kamščiu ir aliuminio / plastiko nuplėšiamu gaubteliu, kuriame yra 1 ml koncentrato.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

Reikia laikytis tinkamų vaistinio preparato ruošimo procedūrų, įskaitant asmens apsaugos priemones (pvz., pirštines), ir priešvėžinių vaistinių preparatų atliekų tvarkymo.

Infuzinį tirpalą turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas laikydamasis aseptikos reikalavimų visą šio vaistinio preparato ruošimo laiką.

Paruošimas ir vartojimas

Infuzijos paruošimas

Prieš atšildydami ELZONRIS įsitikinkite, ar turite komponentus, kurių reikia dozei paruošti ir suleisti:

- vieną infuzinę švirkstinę pompą,
- vieną tuščią 10 ml sterilų flakoną,
- 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo,
- tris 10 ml sterilius švirkštus,
- vieną 1 ml sterilų švirkštą,
- vieną mini dvipusę Y formos jungtį,
- „Microbore“ vamzdelį,
- vieną 0,2 µm mažo jungimosi prie baltymų polietersulfono sistemos filtrą.

Vartokite, tik jeigu tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba su nedaug baltų ar permatomų dalelių. Flakonus palikite atitirpti 25 °C arba žemesnėje temperatūroje iki 1 valandos išorinėje dėžutėje. Atšildžius, flakono užšaldyti negalima.

Dozės dydžio nustatymas

Skaiciai, skirti nustatyti bendrą ELZONRIS dozę (ml), kuri bus suleista (žr. 4.2 skyrių).

$$\frac{\text{ELZONRIS dozė (mikrogramai/kg)} \times \text{paciento kūno svoris (kg)}}{\text{Atskiesto flakono koncentracija (100 mikrogramų/ml)}} = \text{Bendra dozė, kuri turi būti suleista (ml)}$$

Galutinei ELZONRIS dozei paruošti būtini 2 etapai:

1 etapas – paruoškite 10 ml 100 mikrogramų/ml ELZONRIS

- Steriliu 10 ml švirkštu į tuščią sterilų 10 ml flakoną įpilkite 9 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- ELZONRIS flakoną atsargiai pasukiokite ir sumaišykite turinį, nuimkite dangtelį ir steriliu 1 ml švirkštu iš vaistinio preparato flakono pritraukite 1 ml atitirpinto ELZONRIS.
- 1 ml ELZONRIS perpilkite į 10 ml flakoną, kuriame yra 9 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Flakoną atsargiai apverskite mažiausiai 3 kartus ir sumaišykite turinį. Smarkiai nepurtykite.
- Praskiedus, ELZONRIS galutinė koncentracija yra 100 mikrogramų/ml.

2 etapas – paruoškite ELZONRIS infuzijos rinkinį.

- Pagal paciento svorį apskaičiuokite praskiesto ELZONRIS (100 mikrogramų/ml) reikiamą tūrį.
- Reikiamą tūrį pritraukite į naują švirkštą, jeigu apskaičiuotai paciento dozei reikia daugiau nei 10 ml praskiesto ELZONRIS (100 mikrogramų/ml), 1 etapą pakartokite su antru ELZONRIS flakonų. Ant ELZONRIS švirkšto priklijuokite etiketę.
- Paruoškite atskirą švirkštą su mažiausiai 3 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kuris bus naudojamas praskalauti leidimo sistemą baigus leisti ELZONRIS.
- Ant 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praskalavimo švirkšto užklijuokite etiketę.
- Prie Y formos jungties vienos šakos prijunkite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praskalavimo švirkštą ir įsitikinkite, ar spaustukas užspaustas.
- Švirkštą su vaistiniu preparatu prijunkite prie kitos Y formos jungties šakos ir įsitikinkite, ar spaustukas užspaustas.
- Y formos jungties kitą galą prijunkite prie „Microbore“ vamzdelio.
- Nuo 0,2 µm filtro tiekimo pusės nuimkite dangtelį ir jį uždėkite ant „Microbore“ vamzdelio galo.
- Atspauskite Y formos jungties šaką su prijungtu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praskalavimo švirkštu. Y jungtį užpildykite iki susikirtimo (visos infuzijos sistemos neužpildykite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu). Vėl užspauskite Y formos jungties šaką su prijungtu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praskalavimo švirkštu.
- Nuo 0,2 µm filtro galo nuimkite dangtelį ir jį padėkite į šalį. Atspauskite Y formos jungties šaką, prijungtą prie švirkšto su vaistiniu preparatu, ir užpildykite visą infuzijos sistemą, įskaitant filtrą. Vėl uždėkite filtro dangtelį ir vėl užspauskite Y formos jungtį vaistinio preparato pusės šaką. Dabar infuzijos sistema paruošta leisti dozę.

Praskiestą tirpalą reikia vartoti iš karto paruošus.

Leidimas

1. Punktuokite veną ir palaikykite prieigą steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
2. Paruoštą ELZONRIS dozę suleiskite per 15 minučių infuziją, naudodami infuzijos švirkštine pompą. Bendras infuzijos laikas bus kontroliuojamas infuzijos švirkštine pompa, kad visa dozė būtų suleista ir praskalauta 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu per 15 minučių.
3. ELZONRIS švirkštą įdėkite į infuzijos švirkštine pompą, atleiskite spaustuką Y formos jungties ELZONRIS pusėje ir suleiskite paruoštą ELZONRIS dozę.
4. Kai ELZONRIS švirkštas bus tuščias, jį išimkite iš pompos ir į infuzijos švirkštine pompą įdėkite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praplovimo švirkštą.
5. Atleiskite Y formos jungties 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo pusės spaustuką ir atnaujinkite infuziją infuzijos švirkštine pompa iš anksto nustatyta srove, kad likusią ELZONRIS dozę išstumtumėte iš infuzijos sistemos ir kad būtų suleista visa dozė.

Atliekų tvarkymas

ELZONRIS skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1504/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. sausio 07 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Atnaujintas RVP teikiamas iki {CHMP nustatytas laikotarpis}.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikiant ELZONRIS rinkai kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi susitarti dėl mokymo programos turinio ir formato, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokymo programa skirta sveikatos priežiūros specialistams, kad jie geriau suprastų ankstyvus konkrečių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kapiliarų pralaidumo sindromu (KPS), požymius ir simptomus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kur ELZONRIS yra tiekiamas rinkoje, visi sveikatos priežiūros specialistai, naudojantys ELZONRIS, gautų šį mokymų paketą:

- vadovą sveikatos priežiūros specialistams,
- paciento perspėjimų kortelę.
- **Vadovas sveikatos priežiūros specialistams:**
 - o KPS, kuris gali atsirasti skiriant ELZONRIS, apibūdinimas
 - o Prieš pradedant gydymą ELZONRIS, patikrinkite širdies funkciją ir serumo albuminą
 - o Gydymo metu stebėkite serumo albuminą, svorio didėjimą, naujai prasidedančias ir blogėjančias edemas, įskaitant plaučių edemą, ir hipotenziją, įskaitant hemodinaminį nestabilumą.
 - o Informuokite pacientą apie KPS pavojus ir kaip atpažinti KPS simptomus
 - o Pacientui duokite paciento perspėjimų kortelę
- **Paciento perspėjimų kortelė:**
 - o Gydymas ELZONRIS gali padidinti KPS riziką
 - o KPS požymiai ir simptomai
 - o Pacientai, kurie patiria ar įtaria KPS, turėtų nedelsiant kreiptis į savo gydytoją
 - o ELZONRIS paskyrusio gydytojo kontaktinė informacija

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Kad būtų surinkta daugiau duomenų apie ELZONRIS saugumą ir veiksmingumą, registruotojas turi pateikti tyrimų rezultatus, remiantis blastine plazmocitoidine dendritinių ląstelių neoplazma (BPDCN) sergančiųjų pacientų registrais pagal sutartą protokolą	Ataskaitos turi būti pateiktos kaip metinio vertinimo dalis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ELZONRIS 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
tagraksofuspas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 1 ml koncentrato yra 1 mg tagraksofuspas.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Trometamolis, natrio chloridas, sorbitolis (E420), injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 mg/ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1504/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ELZONRIS 1 mg/ml sterilus koncentratas
tagraksofuspas
i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 mg/ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ELZONRIS 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui tagraksofuspas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ELZONRIS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ELZONRIS
3. Kaip vartoti ELZONRIS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ELZONRIS
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ELZONRIS ir kam jis vartojamas

ELZONRIS sudėtyje yra veikliosios medžiagos tagraksofuspo. Tagraksofuspas, priešvėžinis vaistas, pagamintas iš dviejų baltymų iš skirtingų šaltinių. Vienas iš baltymų gali nužudyti vėžio ląsteles. Šis baltymas į vėžio ląstelę pristato antrasis baltymas.

ELZONRIS vartojamas gydyti suaugusius pacientus, sergančius blastine plazmocitoidine dendritinių ląstelių neoplazma (angl. BPDCN).

BPDCN yra nesubrendusių imuninės sistemos ląstelių, vadinamų „plazmocidinėmis dendritinėmis ląstelėmis“ reto tipo vėžys. Jis gali pažeisti daug organų, įskaitant odą, kaulų čiulpus ir limfmazgius.

2. Kas žinotina prieš vartojant ELZONRIS

ELZONRIS vartoti negalima

- jeigu yra alergija tagraksofusui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti ELZONRIS ir gydymo metu, jeigu:

- pradėjus gydymą staiga priaugote svorio, atsirado naujas arba pablogėjo esamas veido, galūnių ar sąnarių patinimas (edema), ar galvos svaigimas (žemo kraujospūdžio simptomai). Šie simptomai gali būti gyvybei pavojingos būsenos, vadinamos kapiliarų pralaidumo sindromu, požymiai. Daugiau informacijos žr. „Kapiliarų pralaidumo sindromas“ 4 skyriuje;
- atsirado švilpimo garsas jums kvėpuojant (švokštimas), dusulys, dilgėlinė, išbėrimas, niežulys ar patinimas (alerginės reakcijos požymiai);
- Jus informavo, kad jūsų kraujyje yra mažas kraujo plokštelių skaičius (trombocitopenija);

- Jus informavo, kad jūsų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius mažas (neutropenija);
- atsirado galvos svaigimas, sumažėjęs šlapinimasis, sumišimas, vėmimas, pykinimas, tinimas, dusulys ar širdies ritmo sutrikimai (naviko irimo sindromo požymiai);
- pakito kepenų tyrimo rezultatai (galimas sunkaus kepenų pažeidimo požymis);
- sergate įgimtu fruktozės netoleravimu (IFN), reta genetinė liga, kuri reiškia, kad jūsų organizmas negali suskaidyti cukraus maiste ir gėrimuose;
- turite inkstų ar kepenų problemų;
- prasidėjo galvos skausmas, jaučiatės sumišę, mieguisti arba turite kalbos, regos ar atminties problemų;
- Jums pasakė, kad sergate centrinės nervų sistemos (CNS) vėžiu. Tam gydyti jums gali būti skiriami kitokie vaistai.

Jūsų gydytojas stebės jus ir reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad įsitikintų, jog jums yra saugu šį vaistą vartoti. Jeigu jums atsirado problemų, jūsų gydymas gali būti laikinai sustabdytas ir vėl pradėtas, kai pasijusite geriau.

Vaikams ir paaugliams

ELZONRIS nerekomenduojamas jaunesniems nei 18 metų amžiaus asmenims. Taip yra dėl to, kad yra nedaug informacijos, kaip jis veikia šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir ELZONRIS

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jei esate nėščia, šio vaisto vartoti negalima, nebent jūs ir gydytojas nuspręstumėte, kad nauda jums yra didesnė už galimą riziką negimusiam kūdikiui.

Gydymo ELZONRIS metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės dozės neturėtumėte žindyti. Nežinoma, ar ELZONRIS išsiskiria į motinos pieną.

Jeigu esate galinti pastoti moteris, apie savaitę prieš pradedant gydymą ELZONRIS turite atlikti nėštumo testą.

Turėtumėte toliau naudoti savo kontraceptines priemones mažiausiai 1 savaitę po paskutinės ELZONRIS dozės. Pasitarkite su savo gydytoju apie geriausius kontracepcijos metodus bei prieš nutraukdamos jų naudojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nepanašu, kad tagraksofusas darytų įtaką gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

ELZONRIS sudėtyje yra sorbitolio (E420) ir natrio

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Prieš vartojant šio vaisto, turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums yra IFN arba Jūs daugiau negalite vartoti saldaus maisto ar gėrimų dėl atsirandančio pykinimo, vėmimo, ar nemalonaus poveikio (pilvo pūtimo, skrandžio dieglių ar viduriavimo).

Šio vaisto 1 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ELZONRIS

ELZONRIS jums bus suleidžiamas ligoninėje ar klinikoje prižiūrint gydytojui.

Apie valandą prieš pradėdant gydymą jums duos vaistų, kurie padės išvengti alerginės reakcijos, įskaitant antihistamininius vaistus, kortikosteroidą ir paracetamolį.

Jums leidžiama ELZONRIS dozė priklauso nuo jūsų kūno svorio, ją apskaičiuos jūsų gydytojas. Paros rekomenduojama dozė yra 12 mikrogramų kilogramui kūno svorio. Jis jums bus suleistas lašine į veną (intravenine infuzija) per 15 minučių kartą per parą 21 dienos trukmės ciklo pirmąsias 5 dienas.

Pirmasis ciklas jums bus leidžiamas ligoninėje. Gydymo metu ir kitas 24 valandas po paskutinės dozės Jus stebės, ar neatsirado šalutinių poveikių.

Paprastai turėsite kelis gydymo ciklus. Jūsų gydytojas nuspręs, kiek gydymo ciklų gausite.

Jeigu pirmą gydymo ciklą neatsiras sunkių šalutinių poveikių, kitą gydymo ciklą galima suleisti klinikoje. Gydymo metu jus stebės.

Pamiršus pavartoti ELZONRIS

Labai svarbu atvykti į visus susitikimus, skirtus ELZONRIS suleisti. Jeigu pamiršote susitikimą, teiraukitės savo gydytojo, kad suplanuotų kitą vizitą.

Nustojus vartoti ELZONRIS

Nenutraukite gydymo ELZONRIS prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Nutraukus gydymą jūsų būklė gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis:

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu atsirado šie šalutiniai poveikiai, nes jums gali reikėti skubios medicinos pagalbos:

- jeigu jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių arba jų derinys: padidėjęs svoris, patinimas ar paburkimas, kas gali būti susiję su retesniu šlapinimusi, dusuliu, pilvo patinimu ir pilnumo pojūčiu ir bendru nuovargiu. Šie simptomai paprastai atsiranda greitai. Tai gali būti būklės, vadinamos „kapiliarų pralaidumo sindromu“ simptomai, dėl ko kraujas prateka iš mažų kraujagyslių į audinius ir jums reikia skubios medicinos pagalbos.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui pastebėję vieną iš šių šalutinių reiškinių:

Labai dažni (gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių):

- nenormalūs kraujo tyrimai (sumažėjęs kraujo plokštelių (trombocitopenija), raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) skaičius, albumino (hipoalbuminemija) kiekis kraujyje),
- žemas kraujospūdis (hipotenzija),
- pykinimas ar vėmimas,
- karščiavimas,
- drebulys,
- nuovargis,
- galūnių ir (arba) sąnarių tinimas (periferinė edema),
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimai (padidėjęs aspartatoaminotransferazės, alaninaminotransferazės kiekis),

- svorio padidėjimas.

Dažni (gali pasireikšti rečiau negu 1 iš 10 žmonių):

- odos infekcija (celiulitas),
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius su karščiavimu ar be jo (neutropenija, leukopenija, limfopenija, febrilinė neutropenija),
- komplikacijos dėl vėžio ląstelių irimo (naviko irimo sindromas),
- reakcija į gydymą, įskaitant karščiavimą, pykinimą, galvos skausmą, išbėrimą, greitą širdies plakimą (citokinų atpalaidavimo sindromas),
- nenormalų kraujo tyrimai (padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukocitozė), padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje (hiperurikemija), sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje (hipokalcemija), sumažėjęs magnio kiekis kraujyje (hipomagnezemija), sumažėjęs natrio kiekis kraujyje (hiponatremija), sumažėjęs kalio kiekis kraujyje (hipokalemija), padidėjęs kalio kiekis kraujyje (hiperkalemija), padidėjęs fosfato kiekis kraujyje (hiperfosfatemija), padidėjęs tulžies pigmento kiekis kraujyje (hiperbilirubinemija), padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija), pailgėjęs krešėjimo laikas (pailgėjęs dalinis aktyvinto tromboplastino laikas, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis),
- suprastėjęs apetitas,
- sumišimo jausmas,
- alpimas (sinkopė),
- galvos skausmas,
- galvos svaigimas,
- neryškus matymas,
- skysti apie širdį (skystis perikardo ertmėje),
- nenormalus ar greitas širdies plakimas (tachikardija, sinusinė tachikardija),
- paraudimas (veido raudonis),
- sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje (hipoksija),
- skystis plaučiuose (plaučių edema),
- skystis aplink plaučius, galintis sukelti dusulį (skystis pleuroje),
- dusulys (dispnėja),
- sunkumas ryti (disfagija),
- kraujavimas iš nosies,
- kosulys,
- viduriavimas,
- vidurių užkietėjimas,
- burnos sausumas ar patinimas ir opos burnoje (stomatitas),
- nevirškinimas (dispepsija),
- niežtinti oda (niežulys),
- odos išbėrimai,
- intensyvus prakaitavimas (hiperhidrozė),
- labai maži, raudoni ar rudi taškai odoje (petechijos),
- pečių, sprando, riešų, kojų ir (arba) ar rankų (galūnių skausmas), krūtinės, nugaros, sąnarių (artralgija), raumenų (mialgija) ar kaulų skausmas,
- raumenų silpnumas,
- staigus inkstų veiklos sutrikimas (ūminis inkstų sutrikimas) ir (arba) nenormalūs inkstų funkcijos tyrimai (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje),
- į gripą panašūs simptomai, pvz., skausmas, karščiavimas ir drebulys,
- skausmas krūtinėje,
- bloga bendra savijauta (nuovargis),
- nenormalus širdies ritmas (pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje),
- fermentų (laktatdehidrogenazės, šarminės fosfatazės ir kreatinfosfokinazės) padidėjimas kraujo tyrimuose,
- paraudimas, drebulys, priepuoliai, karščiavimas, kvėpavimo sutrikimai, žemas kraujospūdis, greitas širdies plakimas, staigus veido, liežuvio patinimas ar rijimo sutrikimas infuzijos metu arba po jos (su infuzija susijusi reakcija pirmąją gydymo dieną,
- mėlynės (sumušimai).

Nedažni (gali pasireikšti rečiau negu 1 iš 100 žmonių)

- plaučių infekcija (pneumonija),
- šlapimo organų infekcija,
- dantenų uždegimas (gingivitas), įskaitant kraujavimą iš dantenų,
- nenormalūs kraujo tyrimai (sumažėjęs fosforo kiekis kraujyje (hipofosfatemija), padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje (pieno rūgšties acidozė/ acidozė), sumažėjęs kraujo krešėjimo baltymų kiekis (sumažėjęs kraujo fibrinogeno kiekis)),
- neprasti nuotaikos pokyčiai, įskaitant depresiją ir nerimą,
- miego sutrikimai (nemiga),
- smegenų funkcijos sutrikimai (encefalopatija/ metabolinė encefalopatija),
- insultas,
- veido judesių išnykimas (veido paralyžius),
- nuolatinis blogas skonio jausmas burnoje (disgusija),
- išsėtinės sklerozės pablogėjimas (atkryptis),
- mieguistumas,
- dilgčiojimas arba nutirpimas (parestезija, periferinė sensorinė neuropatija),
- raumenų silpnumas (periferinė motorinė neuropatija),
- akies baltosios dalies kraujavimas (junginės kraujavimas),
- akių paraudimas (akių hiperemija),
- „muselės akyse“,
- neritmiškas širdies plakimas, dėl ko gali sustoti širdis (supraventrikulinės ekstrasistolės, skilvelių virpėjimas, prieširdžių virpėjimas),
- retas širdies plakimas (bradikardija),
- širdies smūgis (miokardo infarktas),
- aukštas kraujospūdis (hipertenzija),
- plaučių funkcijos sutrikimas, dėl to atsiradęs dusulys (kvėpavimo nepakankamumas),
- triukšmingas kvėpavimas (švokštimas),
- burnos ir (arba) ryklės skausmas (orofaringinis skausmas),
- greitas kvėpavimas (tachipnėja),
- skrandžio pūtimas ir skrandžio skausmas,
- pūslelės ant liežuvio,
- krauju užpildytos pūslelės ant liežuvo (liežuvio hematoma),
- veido, liežuvio, galūnių ar sąnarių tinimas (angioneurozinė edema),
- delnų ir (arba) padų paraudimas, patinimas ir skausmas (delnų-padų eritrodisestezijos sindromas),
- dilgėlinė (urtikarija),
- plaukų slinkimas (alopecija),
- odos skausmas,
- sausa, raudona, niežtinti oda ir (arba) kojų opos (stazinis dermatitas),
- šaltas prakaitas,
- sausa oda,
- sąnarių, raumenų ir (arba) kaulų skausmas, įskaitant uodegikaulį (muskuloskeletinis skausmas, kokcidiinija),
- raumenų spazmas,
- raumenų skausmas, silpnumas, tamsus ar rudas šlapimas (rabdomiolizė),
- inkstų nepakankamumas,
- sunkumas pasišlapinti,
- juosmens/ pilvo skausmas ir (arba) skausmas šlapinantis (šlapimo organų skausmas),
- dažnas šlapinimasis dieną (polakiurija),
- nenormalūs šlapimo tyrimai (padidėjęs baltymo kiekis (proteinurija)),
- šio vaisto šalutinių poveikių netoleravimas (vaisto netoleravimas),
- žema kūno temperatūra (hipotermija),
- karščiavimas arba žema kūno temperatūra, padažnėjęs širdies plakimas, padažnėjęs kvėpavimas (sisteminio uždegiminio atsako sindromas),
- ilgesnis kraujo krešėjimo laikas (matomas kraujo tyrimuose),
- teigiamas bakterinis tyrimas,
- sumažėjęs svoris.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį tai pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ELZONRIS

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytas flakonas: Laikyti ir transportuoti užšaldytą -20 °C ±5 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas tirpalas: vartoti nedelsiant arba laikyti žemesnėje nei 25 °C temperatūroje ir suvartoti per 4 valandas. Atitirpinus užšaldyti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ELZONRIS sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tagraksofusas. Kiekviename flakone 1 ml koncentrato yra 1 mg tagraksofuso.
- Pagalbinės medžiagos yra trometamolis, natrio chloridas, sorbitolis (E420) injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „ELZONRIS sudėtyje yra sorbitolio (E420) ir natrio“).

ELZONRIS išvaizda ir kiekis pakuotėje

ELZONRIS koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus, bespalvis skystis. Gali būti nedaug baltų ar permatomų dalelių.

Pakuotės dydis yra 1 stiklinis flakonas kartono dėžutėje.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;

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

**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
Menarini Stemline Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 0008974
EUmedinfo@menarinistemline.com

España
Menarini Stemline España, S.L.U.Tel:
+34919490327
EUmedinfo@menarinistemline.com

France
Stemline Therapeutics B.V.
Tél: +33 (0)800 991014
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Bendrosios atsargumo priemonės

Reikia laikytis tinkamų vaistinio preparato ruošimo procedūrų, įskaitant asmens apsaugos priemones (pvz., pirštines), ir priešvėžinių vaistinių preparatų atliekų tvarkymo. Infuzinį tirpalą turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas, laikydamasis aseptikos reikalavimų visą šio vaistinio preparato ruošimo laiką.

Paruošimas ir vartojimas

Infuzijos paruošimas

Prieš atšildydami ELZONRIS įsitikinkite, ar turite komponentus, kurių reikia dozei paruošti ir suleisti:

- vieną infuzinę švirkštinę pompą,
- vieną tuščią 10 ml sterilų flakoną,

- 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo,
- tris 10 ml sterilius švirkštus,
- vieną 1 ml sterilų švirkštą,
- vieną mini dvipusę Y formos jungtį,
- „Microbore“ vamzdelį,
- vieną 0,2 µm mažo jungimosi prie baltymų polietersulfono sistemos filtrą.

Vartokite, tik jeigu tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba su nedaug baltų ar permatomų dalelių. Flakonus palikite atitirpti 25 °C arba žemesnėje temperatūroje iki 1 valandos išorinėje dėžutėje. Atšildžius, flakono užšaldyti negalima.

Dozės dydžio nustatymas

Skaičiavimai, skirti nustatyti bendrą ELZONRIS dozę (ml), kuri bus suleista (žr. preparato charakteristikų santraukos, 4.2 skyrių).

$$\frac{\text{ELZONRIS dozė (mikrogramai/kg)} \times \text{paciento kūno svoris (kg)}}{\text{Atskiesto flakono koncentracija (100 mikrogramų/ml)}} = \text{Bendra dozė, kuri turi būti suleista (ml)}$$

Galutinei ELZONRIS dozei paruošti būtini 2 etapai:

1 etapas – paruoškite 10 ml 100 mikrogramų/ml ELZONRIS

- Steriliu 10 ml švirkštu į tuščią sterilų 10 ml flakoną įpilkite 9 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- ELZONRIS flakoną atsargiai pasukiokite ir sumaišykite turinį, nuimkite dangtelį ir steriliu 1 ml švirkštu iš vaistinio preparato flakono pritraukite 1 ml atitirpinto ELZONRIS.
- 1 ml ELZONRIS perpilkite į 10 ml flakoną, kuriame yra 9 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Flakoną atsargiai apverskite mažiausiai 3 kartus ir sumaišykite turinį. Smarkiai nepurtykite.
- Praskiedus, ELZONRIS galutinė koncentracija yra 100 mikrogramų/ml.

2 etapas – paruoškite ELZONRIS infuzijos rinkinį.

- Pagal paciento svorį apskaičiuokite praskiesto ELZONRIS (100 mikrogramų/ml) reikiamą tūrį.
- Reikiamą tūrį pritraukite į naują švirkštą, jeigu apskaičiuotai paciento dozei reikia daugiau nei 10 ml praskiesto ELZONRIS (100 mikrogramų/ml), 1 etapą pakartokite su antru ELZONRIS flakonu). Ant ELZONRIS švirkšto priklijuokite etiketę.
- Paruoškite atskirą švirkštą su mažiausiai 3 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kuris bus naudojamas praskalauti leidimo sistemą baigus leisti ELZONRIS.
- Ant 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praskalavimo švirkšto užklijuokite etiketę.
- Prie Y formos jungties vienos šakos prijunkite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praskalavimo švirkštą ir įsitikinkite, ar spaustukas užspaustas.
- Švirkštą su vaistiniu preparatu prijunkite prie kitos Y formos jungties šakos ir įsitikinkite, ar spaustukas užspaustas.
- Y formos jungties kitą galą prijunkite prie „Microbore“ vamzdelio.
- Nuo 0,2 µm filtro tiekimo pusės nuimkite dangtelį ir jį uždėkite ant „Microbore“ vamzdelio galo.
- Atspauskite Y formos jungties šaką su prijungtu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praskalavimo švirkštu. Y jungtį užpildykite iki susikirtimo (visos infuzijos sistemos neužpildykite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu). Vėl užspauskite Y formos jungties šaką su prijungtu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praskalavimo švirkštu.
- Nuo 0,2 µm filtro galo nuimkite dangtelį ir jį padėkite į šalį. Atspauskite Y formos jungties šaką, prijungtą prie švirkšto su vaistiniu preparatu, ir užpildykite visą infuzijos sistemą, įskaitant filtrą. Vėl uždėkite filtro dangtelį ir vėl užspauskite Y formos jungtį vaistinio preparato pusės šaką. Dabar infuzijos sistema paruošta leisti dozę.

Atskiestą tirpalą reikia sunaudoti iš karto paruošus.

Leidimas

1. Punktuokite veną ir palaikykite prieigą steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
2. Paruoštą ELZONRIS dozę suleiskite per 15 minučių infuziją, naudodami infuzijos švirkštinę pompą. Bendras infuzijos laikas bus kontroliuojamas infuzijos švirkštine pompa, kad visa dozė būtų suleista ir praskalauta 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu per 15 minučių.
3. ELZONRIS švirkštą įdėkite į infuzijos švirkštinę pompą, atleiskite spaustuką Y formos jungties ELZONRIS pusėje ir suleiskite paruoštą ELZONRIS dozę.
4. Kai ELZONRIS švirkštas bus tuščias, jį išimkite iš pompos ir į infuzijos švirkštinę pompą įdėkite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo praplovimo švirkštą.
5. Atleiskite Y formos jungties 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo pusės spaustuką ir atnaujinkite infuziją infuzijos švirkštine pompa iš anksto nustatyta srove, kad likusią ELZONRIS dozę išstumtumėte iš infuzijos sistemos ir kad būtų suleista visa dozė.