ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8

1. NOME DO MEDICAMENTO

ELZONRIS 1 mg/mL concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg tagraxofusp. Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de tagraxofusp.

Tagraxofusp é uma proteína de fusão da toxina da difteria interleucina 3(IL-3) produzida pela tecnologia de DNA recombinante em *Escherichia coli*.

Excipiente(s) com efeitos conhecidos

Cada frasco contém 50 mg de sorbitol (E420)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Líquido transparente, incolor. Algumas partículas brancas a translúcidas podem estar presentes.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ELZONRIS é indicado como monoterapia para o tratamento, em primeira linha de doentes adultos com neoplasia blástica das células dendríticas, plasmocitóides(BPDCN) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

ELZONRIS deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente na utilização de medicamentos antineoplásicos. Deve estar disponível equipamento de reanimação adequado.

Posologia

A dose recomendada é de 12 µg/kg de tagraxofusp, administrada como perfusão intravenosa, durante 15 minutos, uma vez por dia, nos dias 1-5 de um ciclo de 21-dias O período de administração pode ser alargado para atrasos na administração até ao dia 10 do ciclo. O tratamento deve continuar até à evolução da doença ou toxicidade inaceitável (ver seção 4.4).

Primeiro ciclo de tratamento
O primeiro ciclo de ELZONRIS deve ser administrado num contexto de internamento hospitalar. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de hipersensibilidade ou síndrome do derrame capilar (ver secção 4.4) até, pelo menos, 24 horas após a última perfusão.

Ciclos de tratamento posteriores

ELZONRIS pode ser administrado num contexto de internamento hospitalar ou num contexto adequado de consultas externas que esteja equipado com monitorização intensiva de doentes com neoplasias malignas hematopoiéticas submetidas a tratamento.

Pré-medicação
Os doentes devem ser pré-medicados com um antagonista da histamina - H1 (por exemplo, hidrocloreto de difenidramina), um antagonista da histamina - H2, um corticosteróide (por exemplo, 50 mg de metilprednisolona intravenosa ou equivalente) e paracetamol aproximadamente 60 minutos antes do início da perfusão (ver secção 4.4).

Ajustes de dose

Os sinais vitais devem ser controlados e a albumina, transaminases e creatinina verificadas antes de preparar cada dose de ELZONRIS. Ver o Quadro 1 para as modificações de dose recomendadas e o Quadro 2 para as indicações de tratamento da síndrome do derrame capilar (CLS)

Os sinais vitais devem ser controlados frequentemente durante a administração.

Quadro 1: Modificações recomendadas para o regime de administração de ELZONRIS

Parâmetro	**Critérios de gravidade**	**Modificação de dose**
Albumina sérica	Albumina sérica < 3,5 g/dL ou reduzida ≥ 0.5 g/dL a partir do valor medido antes do início do ciclo atual	Ver Indicações de Tratamento de CLS (Quadro 2)
Peso corporal	Aumento do peso corporal ≥ 1,5 kg sobre o peso em pré-tratamento no dia anterior ao tratamento	Ver Indicações de Tratamento de CLS (Quadro 2)
Aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT)	Aumento de ALT ou AST > 5 vezes o limite superior do normal	Suspender o tratamento até que as elevações das transaminases sejam ≤ 2,5 vezes o limite superior do normal.
Creatinina plasmática	Creatinina plasmática > 1,8 mg/dL (159 micromol/L) ou depuração da creatinina < 60 mL/minuto	Suspender o tratamento até que a creatinina plasmática diminua para ≤ 1,8 mg/dL (159 micromol/L) ou depuração da creatinina ≥ 60 mL/minuto
Tensão arterial sistólica	Tensão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou ≤ 80 mmHg	Suspender o tratamento até que a tensão arterial sistólica < 160 mmHg ou >80 mmHg.
Frequência cardíaca	Frequência cardíaca ≥ 130 bpm ou ≤ 40 bpm	Suspender o tratamento até que a frequência cardíaca < 130 bpm ou >40 bpm.
Temperatura corporal	Temperatura corporal ≥ 38 °C	Suspender o tratamento até que a temperatura corporal seja < 38 °C.
Reações de hipersensibilidade	Ligeira ou moderada	Suspender o tratamento até à resolução de qualquer reação de hipersensibilidade ligeira ou moderada. Continuar ELZONRIS na mesma taxa para perfusão

Quadro 2: Indicações de tratamento de CLS

Tempo de apresentação	**CLS Sinal/Sintoma**	**Recomendado Ação**	**ELZONRIS Gestão de dosagem**
Antes da primeira dose de ELZONRIS no ciclo 1	Albumina sérica < 3,2 g/dL	Administrar ELZONRIS quando albumina sérica ≥ 3,2 g/dL	

<table>
<tr><th>Tempo de apresentação</th><th>CLS
Sinal/Sintoma</th><th>Recomendado
Ação</th><th>ELZONRIS
Gestão de dosagem</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Durante a dosagem com ELZONRIS</td><td>Albumina sérica < 3,5 g/dL</td><td rowspan="2">Administrar 25 g de albumina intravenosa a intervalos de 12 horas (ou mais frequentemente quando for praticável) até a albumina sérica atingir ≥ 3,5 g/dL E não reduzir em ≥ 0,5 g/dL a partir do valor medido antes do início da administração do ciclo atual.</td><td rowspan="4">Mantenha a dosagem até se resolverem os sinais/sintomas de CLS [1]</td></tr>
<tr><td>Albumina sérica reduzida em ≥ 0.5 g/dL a partir do valor de albumina medida antes do início da administraçãode ELZONRIS do ciclo atual</td></tr>
<tr><td>Um peso corporal pré-dose que aumentou ≥ 1,5 kg em relação ao peso pré-dose do dia anterior</td><td>Administrar 25 g de albumina intravenosa (a intervalos de 12 horas ou mais frequentemente quando for praticável) e gerir o estado dos líquidos, conforme for indicado clinicamente (por exemplo, geralmente com líquidos intravenosos e vasopressores se hipotensores e com diuréticos se normotensos ou hipertensos), até que o aumento de peso corporal esteja resolvido (ou seja, o aumento deixou de ser ≥ 1,5 kg superior ao peso da pré-dose do dia anterior).</td></tr>
<tr><td>Edema, sobrecarga de fluidos e/ou hipotensão</td><td>Administrar 25 g de albumina intravenosa (a intervalos de 12 horas, ou mais frequentemente se for praticável) até a albumina sérica seja ≥ 3,5 g/dL.

Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona (ou um equivalente) por dia, até à resolução do sinal/sintoma CLS ou como indicado clinicamente.

Tratamento agressivo do estado dos líquidose, se houver hipotensão, que pode incluir líquidos intravenosos e/ou diuréticos ou outro tratamento da tensão arterial, até à resolução do sinal/sintoma de CLS ou conforme for clinicamente indicado.</td></tr>
</table>

[1] Se for mantida a dose de ELZONRIS:

- A administração de ELZONRIS pode continuar no mesmo ciclo se todos os sinais/sintomas de CLS se resolverem e o doente não precisar de medidas para tratar a instabilidade hemodinâmica.
- A administração deve ser mantida no restante do ciclo se os sinais/sintomas de CLS não se resolverem ou o doente precisar de medidas para tratar a instabilidade hemodinâmica (por exemplo, administração necessária de fluidos intravenosos e vasopressores para tratar a hipotensão) (mesmo se resolvido).
- A administração só pode continuar no próximo ciclo se todos os sinais/sintomas de CLS se tiverem resolvido, e o doente estiver hemodinamicamente estável.

<u>Populações especiais</u>

Compromisso renal
Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2)

Compromisso hepático
Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2)

População pediátrica
A segurança e eficácia de ELZONRIS em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.1).

Idosos
Não são necessários ajustes de dosagem para doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2) Em geral, a segurança foi semelhante entre os doentes idosos (≥ 65 anos de idade) e doentes com idade inferior a 65 anos tratados com ELZONRIS.

Modo de administração

ELZONRIS é indicado para via intravenosa.

A dose preparada de ELZONRIS diluído deve ser administrado através de uma bomba de seringa para perfusão durante 15 minutos. O tempo total para perfusão deve ser controlado usando uma bomba de seringa para perfusão para administrar a totalidade da dose e a solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9 %) dentro de 15 minutos.

ELZONRIS não pode ser administrado como uma injeção intravenosa rápida nem bólus. Deve ser administrado através de uma linha intravenosa exclusiva e não pode ser misturado com outros medicamentos (ver secção 6.2).

Antes da perfusão, o acesso venoso deve ser estabelecido e mantido com uma solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0.9%) para injeção.

Para instruções acerca da preparação e administração do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Síndrome do derrame capilar
Foram notificados casos de síndrome do derrame capilar (CLS), incluindo casos fatais e com risco de vida, com a maioria dos acontecimentos a ocorrer durante os primeiros cinco dias do primeiro ciclo de tratamento. Os sinais e sintomas mais frequentes de CLS incluem aumento de peso, hipoalbuminemia e hipotensão. A incidência de aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensão e aumento da fosfatase alcalina no sangue, estão todos mais elevados entre doentes que sofreram de CLS em comparação com doentes que não sofreram de CLS. Foram notificados casos de insuficiência renal e lesão aguda do rim em dois doentes com BPDCN e um doente com AML secundário a CLS (ver secção 4.8).

Antes de iniciar a terapia, deve garantir-se que o doente tem função cardíaca adequada e albumina sérica ≥ 3,2 g/dL. Durante o tratamento, deve monitorizar-se regularmente os níveis de albumina sérica antes do início de cada dose, ou mais frequentemente conforme for clinicamente indicado. Além disso, deve avaliar-se os doentes para outros sinais/sintomas de CLS incluindo ganho de peso, edema ou agravamento do edema, incluindo edema pulmorar e a hipotensão incluindo instabilidade hemodinâmica (ver Quadro 2).

Os doentes devem estar atentos aos sintomas de CLS e quando procurar o médico imediatamente. Pode ser necessário fazer suplementação de albumina intravenosa e interrupções de dose (ver secção 4.2).

Reações de hipersensibilidade
Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves com ELZONRIS. As reações frequentemente notificadas incluem erupção da pele (generalizada / maculo-papular); pieira; prurido; angioedema; cara inchada; e rubor (ver secção 4.8). Controlar as reações de hipersensibilidade nos doentes durante o tratamento. Dependendo da gravidade e das intervenções necessárias, suspender o tratamento temporariamente e continuar depois de se resolverem os sintomas (ver secção 4.2).

Alterações hematológicas
Foram notificados casos de trombocitopenia e neutropenia em doentes tratados com ELZONRIS em monoterapia (ver secção 4.8). A maioria dos acontecimentos foram notificados no ciclo 1 e ciclo 2 do tratamento, não foram limitantes de dose e não se repetiram em ciclos posteriores. Os doentes devem ser regularmente monitorizados e tratados conforme indicação clínica.

Síndrome da lise tumoral
ELZONRIS pode causar síndrome da lise tumoral (TLS), que pode ser fatal como resultado da sua atividade anti-tumoral rápida (ver secção 4.8).

Identificar a TLS com base na apresentação clínica e sintomas, incluindo insuficiência renal aguda, hipercaliemia, hipocalcemia, hiperuricemia ou hiperfosfatemia devido a lise tumoral. Os doentes considerados de alto risco para TLS devido a alta carga tumoral devem ser tratados conforme indicação clínica, incluindo a correção de alterações eletrolíticas, controlo da função renal e equilíbrio de líquidos e administração de cuidados de suporte.

Hepatotixicidade
O tratamento com ELZONRIS tem sido associado a elevações das enzimas hepáticas (ver secção 4.8). Insuficiência hepática aguda e encefalopatia hepática foram notificadas num doente tratado com ELZONRIS numa dose mais elevada (16 µg/kg). Durante o tratamento, controlar regularmente os níveis de ALT e AST antes do início de cada dose. Suspender temporariamente o tratamento se as transaminases se elevarem mais do que 5 vezes o limite superior do normal e continuar o tratamento quando os aumentos das transaminases forem ≤ 2,5 vezes o limite superior do normal (ver secção 4.2).

Lesões do plexo coróide
Foi identificada plexite coróide durante os estudos não clínicos (ver secção 5.3). Embora não observados em estudos clínicos, se ocorrerem sintomas ou sinais clínicos sugestivos de lesão do sistema nervoso central (SNC), é recomendado um exame clínico e de neuroimagiologia completo, incluindo fundoscopia e ressonância magnética cranioencefálica.

BPDCN com envolvimento do SNC
Desconhece-se se tagraxofusp passa a barreira hemato-encefálica. Devem considerar-se outras alternativas de tratamento se houver doença do SNC.

Mulheres em idade fértil/contraceção
Em mulheres em idade fertil, deve obter-se um teste negativo de gravidez 7 dias antes de iniciar a terapêutica. Devem ser usados métodos de contraceção eficazes antes da primeira dose ser administrada e durante pelo menos uma semana após a última dose.

Intolerância hereditária à frutose
Os doentes com intolerância hereditária à frutose (HFI) não podem tomar este medicamento a menos que seja rigorosamente necessário.

Deve obter-se o historial detalhado de cada doente no que se refere aos sintomas de HFI, antes de ser dado este medicamento.

Sensibilidade ao sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por mL, o que é dizer que essencialmente é “isento de sódio’.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Contraceção
Em mulheres em idade fértil, deve obter-se um teste negativo de gravidez 7 dias antes de iniciar a terapêutica. Devem ser usados métodos de contraceção eficazes antes da primeira dose ser administrada e durante, pelo menos, uma semana após a última dose.

Gravidez
Não há dados da utilização de ELZONRIS em mulheres grávidas.
Não foram realizados estudos de reprodução animal com tagraxofusp (ver secção 5.3).

ELZONRIS não deve ser usado durante a gravidez, exceto se a condição clínica da mulher exigir tratamento com tagraxofusp.

Amamentação
Desconhece-se se tagraxofusp/metabolitos são excretados no leite humano.
Não se pode excluir um risco na amamentação de recém nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com ELZONRIS e durante pelo menos uma semana após a última dose.

Fertilidade
Não foram realizados estudos de fertilidade com tagraxofusp (ver secção 5.3). Não existem dados sobre o efeito de tagraxofusp sobre fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ELZONRIS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais grave que pode ocorrer durante o tratamento de ELZONRIS é a CLS (ver secções 4.2 e 4.4) que foi relatada em 18% de doentes com um tempo mediano para o início de CLS de 6 dias.

As reações adversas que ocorreram em ≥ 20% de doentes tratados com ELZONRIS foram hipoalbuminemia, aumento das transaminases, trombocitopenia, náusea, fadiga e pirexia.

As reações adversas, de grau 3 e superiores, de acordo com os critérios comuns de terminologia para reações adversas (CTCAE) que ocorreram em > 5% de doentes foram o aumento de transaminases, trombocitopenia e anemia.

Lista de reações adversas

A frequência de reações adversas é listada pelas classes de sistemas de órgãos (SCO) MedRA do nível do termo preferido. A frequências da ocorrência de reações adversas são definidos como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10) e pouco frequentes (≥ 1/1000 to < 1/100).

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas em estudos clínicos de doentes com doenças hamatológicas malignas (N=176), incluindo 89 doentes com BPDCN. Nestes estudos, ELZONRIS foi administrado como monoterapia em doses de 7 µg/kg (12/176, 7%), 9 µg/kg (9/176, 5%) e 12 µg/kg (155/176, 88%). A incidência e gravidade de reações adversas em doentes com BPDCN foram semelhantes aos da população total estudada.

Quadro 3: Lista de reações adversas pelas classes de sistemas de órgãos por MedRA

Classes de sistema de órgãos MedRA	Frequência de todos os graus de CTCAE	Frequência de CTCAE de grau 3 e superior
Infeções e infestações	**Frequentes** Celulite **Pouco frequentes** Pneumonia Infeção do trato urinário Gengivite	Nenhum
Doenças do sangue e do sistema linfático	**Muito frequentes** Trombocitopenia Anemia **Frequentes** Neutropenia febril Neutropenia Leucopenia Leucocitose Linfopenia	**Muito frequentes** Trombocitopenia **Frequentes** Neutropenia febril Anemia Neutropenia Leucopenia Linfopenia **Pouco frequentes** Leucocitose
Doenças do sistema imunitário	**Frequentes** Síndrome da libertação de citocina	**Pouco frequentes** Síndrome da libertação da citocina
Doenças do metabolismo e da nutrição	**Muito frequentes** Hipoalbuminemia **Frequentes** Diminuição do apetite Síndrome da lise tumoral Hiperglicemia Hiperuricemia Hipocalcemia Hipomagnesamia Hiponatremia Hipocaliemia Hipercaliemia Hiperfosfatemia **Pouco frequentes** Hipofosfatemia Acidose lática Acidose	**Frequentes** Síndrome da lise tumoral Hiperglicemia Hipoalbuminemia Hiponatremia **Pouco frequentes** Hiperuricemia Hipocalcemia Hipocaliemia Acidose lática Acidose
Perturbações do foro psiquiátrico	**Frequentes** Estado de confusão **Pouco frequentes** Ansiedade Depressão Insónia Alterações do estado mental	Nenhum
Doenças do sistema nervoso	**Frequentes** Síncope Cefaleia Tontura **Pouco frequentes** Encefalopatia Encefalopatia metabólica Acidente vascular-cerebral Paralisia facial Disgeusia	**Frequentes** Síncope **Pouco frequentes** Acidente vascular-cerebral Encefalopatia metabólica

Classes de sistema de órgãos MedRA	Frequência de todos os graus de CTCAE	Frequência de CTCAE de grau 3 e superior
	Recidiva de esclerose múltipla Sonolência Parestesia Parosmia Neuropatia motora periférica Neuropatia sensorial periférica	
Afeções oculares	**Frequentes** Visão turva **Pouco frequentes** Hemorragia da conjuntiva Hiperemia ocular Moscas volantes no vítreo	Nenhum
Cardiopatias	**Frequentes** Derrame pericárdico Taquicardia Taquicardia sinusal **Pouco frequentes** Fibrilhação ventricular Extrassistoles supraventricular Fibrilhação atrial Bradicardia Enfarte do miocárdio	**Pouco frequentes** Fibrilhação ventricular Derrame pericárdico Taquicardia sinusal Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	**Muito frequentes** Síndrome do derrame capilar Hipotensão[a] **Frequentes** Rubor **Pouco frequentes** Hipertensão Hematoma	**Frequentes** Síndrome do derrame capilar Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	**Frequentes** Hipoxia Edema pulmonar Dispneia Epistaxe Derrame pleural Tosse **Pouco frequentes** Insuficiência respiratória Pieira Dor na orofaringe Taquipneia	**Frequentes** Hipoxia Edema pulmonar **Pouco frequentes** Insuficiência respiratória Dispneia
Doenças gastrointestinais	**Muito frequentes** Náusea Vómito **Frequentes** Disfagia Diarreia Estomatite Dispepsia Boca seca Obstipação **Pouco frequentes** Distensão abdominal Dor abdominal Sangramento da gengiva Bolhas na língua Hematoma na língua	**Pouco frequentes** Náusea
Afeções hepatobiliares	**Frequentes** Hiperbilirrubinemia	Nenhum

Classes de sistema de órgãos MedRA	Frequência de todos os graus de CTCAE	Frequência de CTCAE de grau 3 e superior
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	**Frequentes** Prurido Erupção da pele[b] Hiperhidrose Petéquias **Pouco frequentes** Angioedema Cara inchada Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar Urticária Alopecia Dor na pele Dermatite de estase Suores frios Pele seca	**Pouco frequentes** Angioedema Erupção da pele
Afeções musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	**Frequentes** Dor nas costas Dor nos ossos Mialgia Artralgia Dor na extremidade Fraqueza muscular **Pouco frequentes** Dor músculo-esquelética Coccidinia Espasmos musculares Rabdomiólise	**Pouco frequentes** Dor nas costas Artralgia Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias	**Frequentes** Lesão aguda dos rins **Pouco frequentes** Insuficiência renal Retenção renal Dor do trato urinário Polaquiúria Proteinúria	**Pouco frequentes** Lesão aguda dos rins
Perturbações gerais e alterações no local de administração	**Muito frequentes** Pirexia Arrepios Fadiga[c] Edema periférico[d] **Frequentes** Estado gripal Dor no peito Dor Mal-estar **Pouco frequentes** Intolerância ao medicamento Hipotermia Síndrome da resposta inflamatória sistémica	**Frequentes** Fadiga **Pouco frequentes** Pirexia Arrepios Edema periférico Intolerância ao medicamento
Exames complementares de diagnóstico	**Muito frequentes** Aumento das transaminases [e] Aumento de peso **Frequentes** Eletrocardiograma - QT prolongado Aumento da fosfatase alcalina no sangue Aumento da creatinina no sangue Aumento do lactato desidrogenase no sangue	**Muito frequentes** Aumento das transaminases **Pouco frequentes** Eletrocardiograma - QT prolongado Aumento do lactato desidrogenase no sangue Teste bacteriológico positivo

Classes de sistema de órgãos MedRA	Frequência de todos os graus de CTCAE	Frequência de CTCAE de grau 3 e superior
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue Prolongado o o tempo parcial de tromboplastina ativada Relação normalizada internacional aumentada **Pouco frequentes** Diminuição do fibrinogénio no sangue Teste bacteriológico positivo Diminuição de peso	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	**Frequentes** Reação associada à perfusão intravenosa Contusão	**Pouco frequentes** Reação associada à perfusão intravenosa

[a] Inclui hipotensão de procedimentos, hipotensão ortostática
[b] Inclui erupção da pele pustular, erupção da pele maculo-papular, erupção da pele eritematosa, erupção da pele generalizada, erupção da pele macular
[c] Inclui astenia, letargia
[d] Inclui edema generalizado, edema, edema periférico, retenção de líquidos, sobrecarga de líquidos, edema periorbital, hipervolemia
[e] Inclui aumento de ALT/AST, aumento dos valores do teste de função hepática, aumento da enzima hepática

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome do derrame capilar
A síndrome do derrame capilar foi relatada em 18% (32/176), com 12% (21/176) Grau 2, 3% (6/176) Grau 3, 1% (2/176) Grau 4, e fatal em 1,7% (3/176). Dos 25 doentes que continuaram o tratamento após sofrerem um evento de CLS, apenas 1 doente sofreu uma recidiva de CLS. O tempo mediano de surto de CLS foi pequeno (6 dias), mas todos exceto 2 doentes sofreram o primeiro surto de CLS no ciclo 1. Nenhum doente sofreu o primeiro surto de CLS após o ciclo 2. A incidência geral de CLS foi semelhante em doentes com BPDCN (20%, 18/89), incluindo 12% (11/89) Grau 2, 2% Grau 3 (2/89), 2% Grau 4 (2/89) e 3 casos fatais (3%). É obrigatório que os doentes tenham função cardíaca adequada antes da administração de ELZONRIS (ver secções 4.2 e 4.4).

Hepatotoxicidade
Valores elevados de ALT e AST foram relatados como reações adversas em 47% (83/176) e 46% (81/176) de doentes tratados com monoterapia de ELZONRIS, respetivamente. ≥ Grau 3, os aumentos de ALT e AST foram relatados em 23% (40/176) e 23% (40/176), respetivamente. Enzimas hepáticas elevadas ocorreram na maioria dos doentes no ciclo 1 e foram reversíveis após interrupções de dose (ver secção 4.4). Um período de tempo para o surto e incidência semelhantes foram observados em doentes com BPDCN, com 51% (45/89) de doentes a sofrerem de reações adversas de valores elevados de ALT e AST, com aumento ≥ Grau 3 de ALT e AST relatado em 28% (25/89) e 29% (26/89) respectivamente. Dois doentes com BPDCN enquadram-se nos critérios laboratoriais para Lei de Hy; em ambos os casos as alterações de laboratório foram notadas durante o Ciclo 1.

Alterações hematológicas
Trombocitopenia foi relatada em 30% (53/176) de doentes tratados com monoterapia de ELZONRIS e em 35% (31/89) de doentes com BPDCN. Trombocitopenia de Grau ≥ 3 foi relatada em 23% (40/176) de doentes tratados com monoterapia de ELZONRIS e em 26% (23/89) de doentes com BPDCN. A maioria dos eventos de trombocitopenia foi relatada no ciclo 1 e no ciclo 2 do tratamento. Neutropenia foi relatada em 9% (15/176) de doentes tratados com monoterapia de ELZONRIS e em 11% (10/89) de doentes com BPDCN, com eventos ≥ Grau 3-relatados em 6% (11/176)) e 8% (7/89), respetivamente.

Hipersensibilidade

Reações representativas de hipersensibilidade foram notificadas em 19% (33/176) de doentes tratados com monoterapia de ELZONRIS e em 17% (15/89) de doentes com BPDCN, com eventos ≥ Grau 3- relatados em 3% (6/176) e 4% (4/89), respetivamente (ver secção 4.4).

Imunogenicidade
A resposta imune foi avaliada através da análise da reatividade de ligação plasmática contra tagraxofusp (anticorpos anti-fármaco; ADA) e anticorpos neutralizantes pela inibição da atividade funcional. A resposta imune foi avaliada usando dois imunoensaios. O primeiro ensaio detectou reatividade dirigida contra tagraxofusp (ADA), e o segundo ensaio detetou reatividade contra a parte da interleucina-3 (IL-3) de tagraxofusp. Dois ensaios à base de células foram usados para investigar a presença de anticorpos neutralizantes pela inibição de uma atividade funcional baseada na célula.

Em 190 doentes tratados com ELZONRIS, em quatro estudos clínicos:

- 94% (176/187) dos doentes avaliáveis para a presença de ADA pré-existente, no início do estudo, antes do tratamento foram confirmados positivos com 27% sendo positivos para a presença de anticorpos neutralizantes. A prevalência elevada de ADA, no início do estudo, foi antecipada devido à imunização de difteria.

- 100% (N=170) de doentes avaliáveis para o tratamento emergente de ADA, tiveram testes positivos com a maioria dos doentes a mostrarem um aumento no título de ADA no fim do Ciclo 2 de ELZONRIS.

- 92% (155/169) de doentes ADA-positivos avaliáveis para a presença de anticorpos pós-tratamento eram positivos para anticorpos neutralizantes.

- 75% (129/171) de doentes avaliáveis para o tratamento de anticorpos emergentes anti-IL-3 testaram positivo com a maioria a testar positivo pelo Ciclo 3 de ELZONRIS.

- 74% (93/126) de doentes que testaram positivo para os anticorpos anti-IL-3 e foram avaliáveis para a presença de anticorpos neutralizantes eram positivos para anticorpos neutralizantes

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram registados casos de sobredosagem com ELZONRIS. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados de perto para sinais e sintomas de reações adversas e ser dado tratamento sintomático imediato.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; outros agentes antineoplásicos
Código ATC: L01XX67

Mecanismo de ação

Tagraxofusp é uma citotoxina dirigida a CD123 composta de interleucina 3 (IL3-) humana recombinante e proteína de fusão da toxina da difteria (DT) truncada que visa células que expressam

CD123. Tagraxofusp inibe irreversivelmente a síntese de proteína de células alvo ao inativar o fator de elongação 2 (EF2), resultando em apoptose (morte celular).

Eficácia e segurança clínicas

O Estudo STML-401-0114 foi um estudo de etapas múltiplas (etapa 1 escalação da dose, etapa 2 expansão, etapa 3 confirmação, etapa 4 acesso contínuo), não randomizado, aberto, multicêntrico de ELZONRIS. ELZONRIS foi administrado a 65 adultos sem tratamento prévio e 19 com tratamento prévio para BPDCN de acordo com a classificação da WHO que receberam uma dose de 12 µg/kg nos dias 1-5 dos ciclos múltiplos de 21-dias (Quadro 4). Doentes que se sabe terem leucemia do SNC, ativa ou suspeita, não foram incluídos neste estudo. O parâmetro principal foi a taxa de resposta total (CR: resolução completa da doença) / resposta clínica completa (CRc; CR com anomalia residual da pele não indicativa de doença ativa). Em todos os 65 doentes não tratados anteriormente ELZONRIS resultou em taxa de CR/CRc de 56,9% (95% IC: 44,0, 69,2), isto incluiu 13 doentes no coorte de confirmação de eficácia onde a taxa de CR/CRc foi de 53,8% (95% IC: 25,1, 80,8 (Quadro 5).

As características dos doentes, no início do estudo, são apresentadas no Quadro 4 e as medidas chave de eficácia no Quadro 5.

Quadro 4: Demografia no início do estudo dos doentes, sem tratamento anterior para BPDCN tratados com 12 µg/kg de ELZONRIS

Parâmetro	**Sem tratamento anterior para BPDCN N=65**
Género, N (%)	
Masculino	52 (80)
Feminino	13 (20)
Raça, N(%)	
Branco	57 (88)
Outro	8 (12)
Idade (anos)	
Média	68
Mínimo, Máximo	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN no início do estudo, N (%)	
Pele	60 (92)
Medula óssea	32(49)
Sangue Periférico	17 (26)
Nodos linfáticos	33 (51)
Visceral	10(15)

Quadro 5: Medidas de eficácia em doentes, sem tratamento anterior para BPDCN tratados com 12 µg/kg de ELZONRIS

Parâmetro	Coorte de confirmação N=13	Sem tratamento anterior para BPDCN N=65
Taxa de resposta		
CR/CRc* Taxa, N (%)	7 (54)	37 (57)
(95% IC)	(25,1, 80,8)	(44,0, 62,9)
Duração de CR/CRc (meses)**		
Média	Não calculado	7,3
Mínimo, Máximo	4,7, 28,5	0,7, 49,1
Taxa geral de resposta, N (%)	10 (77)	49 (75)
(95% IC)	(46,2, 95,0)	(63,1, 85,2)
Ponte para o transplante de células tronco		
Taxa, N (%)	6 (46)	21 (32)
(95% IC)	(19,2, 74,9)	(21,2, 45,1)
Sobrevida geral		
Média	18,9 (5,2, Não calculado)	12,3 (9,3, 35,9)
Mínimo Máximo	0,2, 28,9	0,2, 49,7
12-meses sobrevida, % (95% IC)	53,8 (24,8, 76,0)	52,2 (38,5, 64,2)
18-meses sobrevida, % (95% IC)	53,8 (24,8, 76,0)	48,2 (34,6, 60,5)
24-meses sobrevida, % (95% IC)	46,2 (19,2, 69,6)	40,9 (27,5, 53,9)

* CRc é definido como uma resposta completa com uma anomalia residual da pele não indicadora de doença ativa.
** Duração de CR/CRc inclui doentes em ponte para o transplante de células tronco.

<u>População pediátrica</u>
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ELZONRIS em todos os subgrupos da população pediátrica em BPDCN (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Este medicamento foi autorizado sob "circunstâncias excecionais". Isto significa que devido à raridade da doença, não foi possível obter informação completoa sobre o medicamento. A Agência Europeia do Medicamento vai rever qualquer nova informação que se torne disponível, todos os anos e este RCM será atualizado conforme for necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de tagraxofusp foi avaliada em 43 doentes com BPDCN. A maioria dos doentes (n=38) tinha anticorpos, anti-fármaco (ADA) pré-existentes contra o componente da toxina da difteria (DT), devido a vacinação anterior. ADAs pré-existentes resultaram em maior depuração e concentrações inferiores de tagraxofusp. Durante o tratamento, todos os doentes desenvolveram títulos elevados de ADA, e reduziram substancialmente os níveis livres de tagraxofusp (ver abaixo). Todos os dados referidos abaixo são baseados em concentrações livres de tagraxofusp em doentes BPDCN sem anticorpos antifármacos (ADA, n=5) pré-existentes no primeiro ciclo de tratamento. Inclui-se informação descritiva para doentes BPDCN com ADAs pré-existentes (n=38).

<u>Distribuição</u>
Após administração de ELZONRIS 12 µg/kg via perfusão de 15-minutos, com BPDCN sem anticorpos, antifármaco pré-existentes (ADA, N=5), a média (DP) da área livre sob a curva da concentração plasmática do fármaco no decorrer do tempo ($AUC_{unbound}$) de tagraxofusp livre no Dia 1 do primeiro ciclo de tratamento (C1D1) foi 230 (123) hora*µg/L e a concentração plasmática máxima livre (C_{max}) foi de 162 (58,1) µg/L.

A média (DP) do volume de distribuição de tagraxofusp livre em C1D1 foi de 5,1 (1,9) L em 4 doentes com BPDCN sem ADA pré-existente.

<u>Eliminação</u>

Espera-se que tagraxofusp seja degradado em peptídeos e os seus aminoácidos constituintes através de proteólise, sem envolvimento de CYP ou transportadores.

A depuração média (DP) de tagraxofusp livre em C1D1 foi 7,1 (7,2) L/hora em 4 doentes com BPDCN sem ADA pré-existente, e a média (DP) da semi-vida terminal de tagraxofusp foi 0,7 (0,3) horas.

Formação de anticorpos anti-fármaco que afetam a farmacocinética.
Os doentes com ADA pré-existente tinham concentrações plasmáticas de tagraxofusp (AUC e C_{max}) livres, inferiores em C1D1 em relação a doentes sem ADA pré-existente. Devido à limitação do método bioanalítico na presença de ADA, os parâmetros farmacocinéticos quantitativos nestes doentes não podem ser dados.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica
Os dados recolhidos durante o Ciclo 3 demonstraram aumento dos títulos de ADA e concentrações substancialmente reduzidas de tagraxofusp livre. No entanto, a eficácia clínica tem sido demonstrada além do Ciclo 1, apesar da exposição reduzida. Devido à limitação do método bioanalítico, a utilidade das concentrações de tagraxofusp livre, como indicador da resposta é limitada.

Farmacocinética em populações especiais
Devido à limitação do método bioanalítico, a farmacocinética de tagraxofusp em doentes com compromisso renal ou hepático e o efeito do peso corporal, idade, e género são considerados desconhecidos.

População pediátrica
A farmacocinética de tagraxofusp não foi estudada na população pediátrica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de carcinogenicidade ou de genotoxicidade não foram realizados com tagraxofusp. Tagraxofusp é uma proteína recombinante e, portanto, não se espera que interaja diretamente com DNA.

Em doses humanas equivalentes, superiores ou iguais a 1,6 vezes a dose recomendada com base na área de superfície corporal, grave degeneração/necrose tubular dos rins, foi observada em macacos cinomolgos. Em doses humanas equivalentes iguais à dose recomendada, a degeneração/necrose do plexo coróide no cérebro foi observada em macacos cinomolgos. Estes achados foram notados geralmente após 5 dias de dose diária. A reversibilidade deste achado não foi avaliada em doses inferiores, mas o achado foi irreversível e tornou-se progressivamente mais grave em uma dose humana equivalente a 1,6 vezes, a dose recomendada, 3 semanas após parar a dose. Estes achados no rim e plexo coróide são considerados com relevância provável para a situação clínica.

Não foram realizados estudos de fertilidade com tagraxofusp. Uma avaliação de risco, baseada na literatura, sugera que a exposição a IL-3 exógena ou a um bloqueio à sinalização de IL-3 pode ter efeitos embriotóxicos na hematopoiese fetal e desenvolvimento embriofetal. Desconhecem-se os efeitos da exposição da toxina da difteria na placenta e no desenvolvimento embriofetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trometamol
Cloreto de sódio
Sorbitol (E420)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto
3 anos.

Após abertura
De um ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento deve ser diluído e perfundido imediatamente.

Após preparação da solução para perfusão
Foi demonstrada a estabilidade química e física, na utilização, durante 4 horas, a 25ºC.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser diluído e perfundido imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os períodos e condições de conservação, antes de utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar congelado (-20 °C ±5 °C).

Não voltar a congelar após descongelar.

Manter o frasco na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro Tipo I plus com uma tampa de borracha butilo e um selo de alumínio/plástico de abertura fácil, contendo 1 mL de concentrado.

Tamanho da embalagem 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais.
Os procedimentos para o manuseamento correto, incluindo equipamento de proteção pessoal (por exemplo, luvas), e eliminação de medicamentos anticancerígenos devem ser seguidos.
A solução para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica adequada durante todo o manuseamento deste medicamento.

Preparação e administração

A preparação da perfusão
Garantir que os seguintes componentes necessários para a preparação e administração da dose estão disponíveis antes de descongelar ELZONRIS:

- Uma bomba de seringa para perfusão
- Um frasco estéril vazio de 10 mL
- Solução injetável de Cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%)
- Três seringas de 10 mL esterilizadas
- Uma seringa esterilizada de 1 mL

- Um conector-Y mini-bifuse
- Tubo *Microbore*
- Um filtro em linha de polietersulfona de baixa ligação a proteínas de 0,2 µm

Utilizar apenas se a solução for transparente e incolor ou com algumas partículas brancas a translúcidas.
Permitir que os frascos descongelem a temperatura igual ou inferior a 25º C, até 1 hora na embalagem exterior. Não voltar a congelar o frasco após descongelar.

Determinar a quantidade da dose
Cálculo para determinar a dose total de ELZONRIS (ml) a ser administrada (ver secção 4.2):

$$\frac{\text{Dose ELZONRIS (µg/kg) x peso corporal do doente (kg)}}{\text{Concentração da diluição do frasco (100 µg/ml)}} = \text{Dose total (mL) a ser administrada}$$

É necessário um processo de 2 etapas para a preparação da dose final de ELZONRIS:

Etapa 1 - preparar 10 ml de 100 µg/ml de ELZONRIS
- Usando uma seringa esterilizada de 10 mL, transferir 9 mL da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para um frasco estéril vazio de 10 mL
- Agitar suavemente o frasco de ELZONRIS para misturar o conteúdo, retirar a cápsula de fecho, e usando uma seringa esterilizada de 1 mL, retirar 1 mL de ELZONRIS descongelado do frasco do medicamento.
- Transferir 1 mL de ELZONRIS para o frasco de 10 mL contendo 9 mL cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) de solução injetável. Inverter suavemente o frasco, pelo menos 3 vezes, para misturar o conteúdo. Não agitar vigorosamente.
- Após a diluição, a concentração final de ELZONRIS é de 100 µg/ml.

Etapa 2 -Preparar o conjunto para perfusão de ELZONRIS
- Calcular o volume necessário de ELZONRIS diluído (100 µg/mL) de acordo com o peso do doente.
- Retirar o volume necessário para uma nova seringa (se for necessário mais de 10 mL de ELZONRIS diluído (100 µg/mL) para o cálculo da dose do doente, repetir a Fase 1 com um segundo frasco de ELZONRIS). Rotular a seringa de ELZONRIS.
- Preparar uma seringa separada com, pelo menos, 3 mL de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) de solução injetável para ser usada para a lavagem do conjunto de administração assim que a dose de ELZONRIS for administrada.
- Rotular o cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem da seringa de injeção
- Conectar o cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem da seringa de injeção a um ramo do conector-Y e garantir que o clampe está fechado.
- Conectar a seringa do medicamento ao outro ramo do conector-Y e garantir que o clampe está fechado.
- Conectar a extremidade do terminal ao conector-Y ao *tubo Microbore*
- Retirar a tampa do lado de fornecimento do filtro de 0,2 µm e ligá-lo à extremidade terminal do *tubo Microbore*.
- Tirar o clampe do conector-Y ligado ao cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem da seringa de injeção. Preparar o conector-Y até à intersecção (não preparar o conjunto total para perfusão com de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) de solução injetável) Voltar a colocar o clampe do conector-Y ligado ao cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem no ramo de injeção.
- Retirar a tampa da extremidade do terminal do filtro de 0,2 µm e colocar de parte. Retirar o clampe do conector-Y, ligado à seringa do medicamento e preparar todo o conjunto para perfusão, incluindo o filtro. Voltar a tapar o filtro, repor o clampe na linha do conector-Y ao lado do produto. O conjunto para perfusão está agora pronto para começar a administração da dose.

A solução diluída deve ser usada imediatamente, assim que for preparada.

Administração

1. Estabelecer o acesso venoso e manter com cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) estéril de solução injetável.
2. Administrar a dose preparada de ELZONRIS, via perfusão, com uma bomba de seringa para perfusão durante 15 minutos. O tempo total para perfusão deve ser controlado usando uma bomba de seringa para perfusão para administrar a totalidade da dose e o cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9 %) em solução de injeção de lavagem durante 15 minutos.
3. Inserir a seringa ELZONRIS na bomba da seringa para perfusão, abrir o clampe no lado ELZONRIS do conector-Y e administrar a dose preparada de ELZONRIS.
4. Assim que a seringa de ELZONRIS tiver sido esvaziada, removê-la da bomba e colocar o cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem da seringa de injeção na bomba de seringa para perfusão.
5. Abrir o clampe do cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) solução para lavagem de injeção, no lado do conector-Y e continuar a perfusão, através da bomba da seringa para perfusão, no fluxo pré-especificado para empurrar a dose restante de ELZONRIS para fora da linha para perfusão para finalizar a administração.

Eliminação

ELZONRIS é para uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1504/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de janeiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVADE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de ELZONRIS, em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional é dirigido aos profissionais de saúde para aumentar os seus conhecimentos sobre os sinais e sintomas precoces de reações adversas específicas associadas com síndrome do derrame capilar (CLS)

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado Membro onde ELZONRIS é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que usem ELZONRIS tenham o seguinte programa educacional:

- Guia para profissionais de saúde
- Cartão de alerta do doente

- **Guia para profissionais de saúde**
  - Descrição de CLS que pode ocorrer com ELZONRIS
  - Antes de iniciar a terapia com ELZONRIS, verificar a função cardíaca e a albumina sérica
  - Durante o tratamento, controlar a albumina sérica, o ganho de peso, novo surto ou deterioração do edema, incluindo edema pulmonar e hipotensão incluindo instabilidade hemodinâmica
  - Informar o doente sobre o risco de CLS e como reconhecer os sintomas de CLS
  - Dar aos doentes o cartão de alerta do doente

- **Cartão de alerta do doente:**
  - O tratamento de ELZONRIS pode aumentar o risco potencial de CLS.
  - Sinais ou sintomas de CLS
  - Os doentes que sofram ou suspeitem de CLS devem contactar imediatamente o médico que receitou o medicamento.
  - Informações de contacto do médico de ELZONRIS que receita medicamentos

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excecionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas.

Descrição	Data limite
Para recolher mais dados de segurança e eficácia para ELZONRIS, o titular da AIM deve submeter os resultado de um estudo fundamentado num registo de doentes com neoplasia blástica das células dendríticas plasmacitóides (BPDCN) em conformidade com o protocolo acordado.	Os relatórios devem ser submetidos como parte da reavaliação anual

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ELZONRIS 1 mg/mL concentrado para solução para perfusão
tagraxofusp

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 1 mg de tagraxofusp em 1 ml de concentrado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trometamol, cloreto de sódio, sorbitol (E420), água para injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 mg/mL

1 frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso intravenoso após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado
Manter o frasco na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1504/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ELZONRIS 1 mg/mL de concentrado estéril
tagraxofusp
IV depois da diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mg/mL

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o utilizador

ELZONRIS 1 mg/mL concentrado para solução para perfusão
tagraxofusp

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou enfermeiro. Isto inclui efeitos indesejáveis possíveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é ELZONRIS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes da administração de ELZONRIS
3. Como ELZONRIS é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ELZONRIS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ELZONRIS e para que é utilizado

ELZONRIS contém a substância ativa tagraxofusp. Tagraxofusp, um medicamente anti-cancerígeno, é feito de duas proteínas de fontes diferentes. Uma das proteínas pode matar células cancerígenas. Esta proteína é administrada na célula cancerígena pela segunda proteína.

ELZONRIS é usado para tratar doentes adultos neoplasia blástica das células dendríticas plasmacitóides (BPDCN).

BPDCN é um cancro de um tipo raro de células imunes, imaturas, chamadas 'células dendríticas plasmacitóides'. Pode afetar vários órgãos incluindo a pele, medula óssea e gânglios linfáticos.

2. O que precisa de saber antes da administração de ELZONRIS

Não utilize ELZONRIS
- se tem alergia a tagraxofusp ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de utilizar ELZONRIS e durante o tratamento se:

- tiver ganho de peso repentino após o início do tratamento, tiver inchaço (edema) novo ou agravamento da sua face, membros ou articulações ou tontura (um sintoma de tensão arterial baixa). Estes podem ser sinais de um estado potencialmente letal, conhecido como síndrome do derrame capilar. Para mais informações ver "Síndrome do derrame capilar" na secção 4.
- ouvir um som de sibilo ao respirar (pieira) ou ter dificuldade em respirar, urticária/erupção na pele, comichão ou inchaço (sinais de uma reação alérgica).
- disseram-lhe que tem um nível baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia)

- disseram-lhe que tem um nível baixo de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos (neutropenia).
- ter tontura, diminuição da urina, confusão, vómito, náusea, inchaço, falta de ar, ou alterações no ritmo cardíaco (sinais da síndrome da lise tumoral).
- ter resultados de testes ao fígado anormais (um sinal possível de lesão grave do fígado)
- ter intolerância hereditária à frutose (HFI), uma doença genética rara que significa que não pode decompor o açúcar nos alimentos e bebidas.
- ter problemas dos rins ou do fígado.
- começar a ter dores de cabeça, ou sentir-se confuso ou tonto, ou ter problemas de fala, visão ou memória.
- foi-lhe dito que tem cancro no sistema nervoso central (SNC). Pode ser-lhe administrado um medicamento diferente para trata-lo.

O seu médico vai monitorizar e realizar análises sanguíneas regularmente para garantir que é seguro para si utilizar este medicamento. Se tiver algum problema, o seu tratamento pode ser temporariamente suspenso e recomeçado quando se sentir melhor

Crianças e adolescentes
ELZONRIS não é recomendado para ninguém com idade inferior a 18 anos. Isto é porque existe informação limitada sobre como funciona o medicamento neste grupo etário.

Outros medicamentos e ELZONRIS
Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não deve tomar este medicamento se estiver grávida, exceto se decidir com o seu médico que o benefício para si supera o risco potencial para o feto.

Não deve amamentar durante o tratamento com ELZONRIS e durante pelo menos uma semana após a última dose. Desconhece-se se ELZONRIS passa para o leite materno.

Se for uma mulher que possa engravidar, vai ter um teste de gravidez cerca de uma semana antes de iniciar o tratamento com ELZONRIS.

Deve continuar a tomar o seu contracetivo durante pelo menos 1 semana após a sua última dose de ELZONRIS. Consulte o seu médico sobre a melhor contraceção para si e antes de suspender o seu método de contraceção.

Conduzir e utilizar máquinas
É pouco provável que Tagraxofusp afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

ELZONRIS contém sorbitol (E420) e sódio
Sorbitol é uma fonte de frutose. Se tem intolerância hereditária à frutose (HFI), uma doença genética rara, não poderá tomar este medicamento. Doentes com HFI não conseguem degradar a frutose, que pode causar efeitos secundários graves.

Tem que informar o seu médico antes de tomar este medicamento se tem HFI ou se já não pode comer alimentos ou bebidas doces porque se sente mal, vomita ou têm efeitos desagradáveis como inchaço, dores no estômago ou diarreia.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por mL, o que é dizer que essencialmente é “isentos de sódio’.

3. Como ELZONRIS é administrado

ELZONRIS será administrado num hospital ou clínica sob a supervisão de um médico.

Cerca de uma hora antes de começar o seu tratamento, receberá medicamentos para ajudar a evitar uma reação alérgica, incluindo anti-histamínicos, um corticosteróide e paracetamol.

A quantidade de ELZONRIS que lhe é dada, é baseada no seu peso corporal e será calculada pelo seu médico. A dose diária recomendada é de 12 microgramas por quilograma do seu peso corporal. É dado como gotas na veia (perfusão intravenosa) durante 15 minutos, uma vez por dia, nos primeiros 5 dias de um ciclo de 21 dias.

O primeiro ciclo vai-lhe ser dado no hospital. Será monitorizado, para efeitos indesejáveis, durante o tratamento e durante, pelo menos, 24 horas após a última dose.

Geralmente terá mais de um ciclo de tratamento. O seu médico vai decidir quantos tratamentos vai receber.

Se o primeiro ciclo não causar efeitos indesejáveis problemáticos, o seu próximo ciclo de tratamento pode ser dado numa clínica. Será monitorizado durante o tratamento.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de ELZONRIS
É muito importante que compareça a todas as consultas para tomar ELZONRIS. Se faltar a uma consulta, peça ao seu médico para agendar a sua próxima dose.

Se parar de tomar ELZONRIS
Não pare o tratamento com ELZONRIS sem primeiro falar com o seu médico. Parar o tratamento pode deteriorar o seu estado de saúde.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves
Informe o seu médico, **imediatamente**, se sofrer dos seguintes efeitos indesejáveis, pois pode precisar de ajuda médica urgente:

- qualquer um ou uma combinação: ganho de peso, inchaço ou papos, que possam estar associados com urinar menos frequentemente, dificuldade em respirar, inchaço abdominal e sensação de enfartamento e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas desenvolvem-se geralmente de forma rápida. Estes podem ser sintomas de um estado chamado “síndrome do derrame capilar” que leva o sangue a derramar dos pequenos vasos sanguíneos no seu corpo e precisa de cuidados médicos urgentes.

Outros efeitos indesejáveis:
Fale com o seu médico se notar alguns dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- Alterações em análises de sangue (diminuição das plaquetas [trombocitopenia]; glóbulos vermelhos [anemia]; diminuição da albumina no sangue [hipoalbuminemia])
- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Sentir-se mal ou estar doente (náusea; vómito)

- Febre (pirexia)
- Arrepios
- Cansaço (fadiga)
- Inchaço dos membros e/ou articulações (inchaço periférico)
- Alterações nas análises da função hepática (aumento de aspartato aminotransferase; aumento da alanina aminotransferase)
- Ganho de peso

Frequentes (pode afetar 1 em 10 pessoas):
- Infeção da pele (celulite)
- Diminuição dos glóbulos brancos com/sem febre (neutropenia, leucopenia, linfopenia, neutropenia febril)
- Complicações da degradação de células cancerígenas (síndrome da lise tumoral)
- Reação ao tratamento [incluindo febre, sentir-se mal, dor de cabeça, erupção da pele, batimentos cardíacos rápidos] (síndrome da libertação da citocina)
- Alterações nas análises de sangue [aumento dos glóbulos brancos no sangue (leucocitose), aumento do acido úrico no sangue (hiperuricemia); diminuição do cálcio no sangue (hipocalcemia); diminuição do magnésio no sangue (hipomagnesemia); diminuição de sódio no sangue (hiponatremia); diminuição do potássio no sangue (hipocalemia), aumento do potássio no sangue (hipercaliemia), aumento do fosfato no sangue (hiperfosfatemia), aumento do pigmento biliar no sangue (hiperbilirrubinemia), aumento do nível de açúcar no sangue (hiperglicemia), aumento do tempo de coagulação do sangue (prolongado o tempo parcial de tromboplastina ativado, relação normalizada internacional aumentada
- Diminuição do apetite
- Sentir-se confuso(a)
- Desmaio (síncope)
- Dor de cabeça
- Tontura
- Visão turva
- Líquido à volta do coração (derrame pericárdico)
- Frequência cardíaca anormal ou rápida (taquicardia, taquicardia sinusal)
- Corar (rubor)
- Diminuição do nível de oxigénio no sangue (hipoxia)
- Líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- Acumulação de líquido à volta dos pulmões que possam causar falta de ar (derrame pleural)
- Dificuldade em respirar (dispneia)
- Sangramento do nariz (epistaxe)
- Tosse
- Dificuldade em engolir (disfagia)
- Diarreia
- Prisão de ventre
- Boca seca ou uma boca inchada e dolorosa (estomatite)
- Indigestão (dispepsia)
- Pele com comichão (prurido)
- Erupções na pele
- Suor excessivo (hiperhidrose)
- Pontos muito pequenos roxos, vermelhos ou castanhos na pele (petéquias)
- Dor nos ombros, pescoço, pulsos, pernas, e/ou braços (dor na extremidade), peito, costas, articulações (artralgia), músculos (mialgia) ou ossos.
- Fraqueza muscular
- Os rins param subitamente de funcionar (lesão aguda dos rins) e/ou alterações nas análises da função renal (aumento da creatinina do sangue)
- Sintomas semelhantes aos da gripe, como dores e mal-estar, febre e tremores
- Dor no peito
- Sentir-se mal em geral (mal-estar)
- Ritmo cardíaco anormal (Eletrocardiograma - QT prolongado)

- Aumentos dos níveis de enzimas no sangue observado em análises de sangue (lactato desidrogenase, fosfatase alcalina e fosfoquinase creatina)
- Rubores, tremores, convulsões, febre, dificuldade para respirar, tensão arterial baixa, frequência cardíaca rápida, inchaço súbito da face, língua ou dificuldade para engolir durante a perfusão ou após a perfusão no primeiro dia de tratamento (reação associada à perfusão intravenosa)
- Nódoas negras (contusões)

Pouco frequentes (pode afetar 1 em 100 pessoas):
- Infeção pulmonar (pneumonia)
- Infeção do trato urinário
- Doença da gengiva (gengivite) incluindo hemorragias nas gengivas
- Alterações nas análises de sangue [diminuição do fosfato no sangue (hipofosfatemia), aumento de ácido láctico na corrente sanguínea (acidose láctica/acidose), diminuição dos níveis de uma proteína de coagulação no sangue (diminuição do fibrinogénio no sangue)
- Alterações não habituais do humor, incluindo depressão e ansiedade
- Dificuldade para dormir (insónia)
- Perturbações da função cerebral (encefalopatia/ encefalopatia metabólica)
- Trombose
- Perda de movimentos na face (paralisia facial)
- Persistência de mau gosto na boca (disgeusia)
- Deterioração de esclerose múltipla (recidiva).
- Sentir sono (sonolência)
- Formigueiro ou torpor (parestesia, neuropatia sensorial periférica)
- Fraqueza nos músculos (neuropatia motora periférica)
- Sangramento na parte branca do olho (hemorragia da conjuntiva)
- Olhos vermelhos (hiperemia ocular)
- Moscas volantes dos olhos (miodesópias do vítreo)
- Batimento cardíaco irregular que pode levar a paragem cardíaca (extrassístoles supraventricular, fibrilhação ventricular, fibrilhação atrial)
- Frequência cardíaca baixa (bradicardia)
- Ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
- Tensão arterial alta (hipertensão)
- Os pulmões não funcionam como deveriam, causando falta de ar (insuficiência respiratória).
- Respiração ruidosa (pieira)
- Dor na boca e/ou garganta (dor na orofaringe)
- Respiração rápida (taquipneia)
- Estômago inchado e dor no estômago.
- Bolhas na língua
- Bolhas com sangue na língua (hematoma na língua)
- Inchaço da face, língua, membros ou articulações (angioedema)
- Vermelhidão, inchaço e dor nas palmas das mãos e/ou plantas dos pés (síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar)
- Erupções da pele em colmeia (urticária)
- Perda de cabelo (alopecia)
- Dor na pele
- Pele seca, vermelha, com comichão e/ou feridas nas pernas (dermatite de estase)
- Suores frios
- Pele seca
- Dor nas articulações, músculos e/ou ossos, incluindo cóccix (dor músculo-esquelética, coccidinia)
- Dor muscular, fraqueza, urina escura ou castanha (rabdomiólise)
- Insuficiência renal
- Dificuldade em urinar
- Dor na parte inferior das costas/abdómen e/ou dor ao urinar (dor do trato urinário)
- Urina frequente durante o dia (polaciúria)
- Anomalia na análise de urina [aumento de proteínas, proteinúria]
- Incapacidade para tolerar os efeitos indesejáveis deste medicamento (intolerância ao medicamento)

- Temperatura corporal baixa (hipotermia)
- Febre ou temperatura corporal baixa, aumento da frequência cardíaca, aumento da respiração (síndrome da resposta inflamatória sistémica)
- Aumento no tempo que o sangue demora para coagular (mostrado nas análises de sangue)
- Análises positivas para bactérias
- Perda de peso

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto fale com o seu médico ou enfermeiro Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ELZONRIS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e no acondicionamento secundário do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco não aberto: Conservar e transportar congelado - 20 °C ±5 °C.

Manter o frasco na embalagem exterior para proteger da luz.

Solução diluída: utilize imediatamente ou conserve a temperatura inferior a 25º C e utilize dentro de 4 horas. Não volte a congelar, depois de descongelado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ELZONRIS
- A substância ativa é tagraxofusp. Cada frasco contém 1 mg de tagraxofusp em 1 mL de concentrado.
- Os outros componentes são trometamol, cloreto de sódio, sorbitol (E420) e água para preparações injetáveis (ver secção 2. ‘ELZONRIS contém sorbitol (E420) e sódio’).

Qual o aspeto de ELZONRIS e o conteúdo da embalagem
ELZONRIS, concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é um líquido transparente, incolor. Algumas partículas brancas a translúcidas podem estar presentes.

O tamanho da embalagem é de 1 frasco de vidro por embalagem.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holanda

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

Holanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções gerais.

Os procedimentos para o manuseamento correto, incluindo equipamento de proteção pessoal (por exemplo, luvas) e eliminação de medicamentos anticancerígenos devem ser seguidos.
A solução para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde a utilizando uma técnica asséptica adequada durante todo o manuseamento deste medicamento.

Preparação e administração

A preparação da perfusão
Garanta que os seguintes componentes necessários para a preparação e administração da dose estão disponíveis antes de descongelar ELZONRIS:

- Uma bomba de seringa para perfusão
- Um frasco estéril vazio de 10 mL
- Solução injetável de Cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%)
- Três seringas de 10 mL esterilizadas
- Uma seringa esterilizada de 1 mL
- Um conector-Y mini-bifuse
- Tubo *Microbore*
- Um filtro em linha de polietersulfona de baixa ligação a proteinas de 0,2 µm

Utilizar apenas se a solução for transparente e incolor ou com algumas partículas brancas a translúcidas.
Permitir que os frascos descongelem a temperatura igual ou inferior a 25 º C, até 1 hora na embalagem exterior. Não voltar a congelar o frasco após descongelar.

Determinar a quantidade da dose
Cálculo para determinar a dose total de ELZONRIS (ml) a ser administrada (ver Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

$$\frac{\text{Dose ELZONRIS (µg/kg) x peso corporal do doente (kg)}}{\text{Concentração da diluição do frasco (100 µg/ml)}} = \text{Dose total (mL) a ser administrada}$$

É necessário um processo de 2 etapas para a preparação da dose final de ELZONRIS:

Etapa 1 - preparar 10 ml de 100 µg/ml de ELZONRIS
- Usando uma seringa esterilizada de 10 mL, transferir 9 mL da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para um frasco estéril vazio de 10 mL
- Agitar suavemente o frasco de ELZONRIS para misturar o conteúdo, retirar a cápsula de fecho, e usando uma seringa esterilizada de 1 mL, retirar 1 mL de ELZONRIS descongelado do frasco do medicamento.
- Transferir 1 mL de ELZONRIS para o frasco de 10 mL contendo 9 mL cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) de solução injetável. Inverter suavemente o frasco, pelo menos 3 vezes, para misturar o conteúdo. Não agitar vigorosamente.
- Após a diluição, a concentração final de ELZONRIS é de 100 µg/ml.

Etapa 2 -Preparar o conjunto para perfusão de ELZONRIS
- Calcular o volume necessário de ELZONRIS diluído (100 µg/mL) de acordo com o peso do doente.
- Retirar o volume necessário para uma nova seringa (se for necessário mais de 10 mL de ELZONRIS diluído (100 µg/mL) para o cálculo da dose do doente, repetir a Fase 1 com um segundo frasco de ELZONRIS). Rotular a seringa de ELZONRIS.
- Preparar uma seringa separada com, pelo menos, 3 mL de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) de solução injetável para ser usada para a lavagem do conjunto de administração assim que a dose de ELZONRIS for administrada.
- Rotular o cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem da seringa de injeção
- Conectar o cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem da seringa de injeção a um ramo do conector-Y e garantir que o clampe está fechado.

- Conectar a seringa do medicamento ao outro ramo do conector-Y e garantir que o clampe está fechado.
- Conectar a extremidade do terminal ao conector-Y ao tubo *Microbore*
- Retirar a tampa do lado de fornecimento do filtro de 0,2 µm e ligá-lo à extremidade terminal do tubo *Microbore*.
- Tirar o clampe do conector-Y ligado ao cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem da seringa de injeção. Preparar o conector-Y até à intersecção (não preparar o conjunto total para perfusão com de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) de solução injetável) Voltar a colocar o clampe do conector-Y ligado ao cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem no ramo de injeção.
- Retirar a tampa da extremidade do terminal do filtro de 0,2 µm e colocar de parte. Retirar o clampe do conector-Y, ligado à seringa do medicamento e preparar todo o conjunto para perfusão, incluindo o filtro. Voltar a tapar o filtro, repor o clampe na linha do conector-Y ao lado do produto. O conjunto para perfusão está agora pronto para começar a administração da dose.

A solução diluída deve ser usada imediatamente, assim que for preparada.

Administração

1. Estabelecer o acesso venoso e manter com cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) estéril de solução injetável.
2. Administrar a dose preparada de ELZONRIS, via perfusão, com uma bomba de seringa para perfusão durante 15 minutos. O tempo total para perfusão deve ser controlado usando uma bomba de seringa para perfusão para administrar a totalidade da dose e o cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9 %) em solução de injeção de lavagem durante 15 minutos.
3. Inserir a seringa ELZONRIS na bomba da seringa para perfusão, abrir o clampe no lado ELZONRIS do conector-Y e administrar a dose preparada de ELZONRIS.
4. Assim que a seringa de ELZONRIS tiver sido esvaziada, removê-la da bomba e colocar o cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em solução para lavagem da seringa de injeção na bomba de seringa para perfusão.
5. Abrir o clampe do cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) solução para lavagem de injeção, no lado do conector-Y e continuar a perfusão, através da bomba da seringa para perfusão, no fluxo pré-especificado para empurrar a dose restante de ELZONRIS para fora da linha para perfusão para finalizar a administração.