

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ELZONRIS 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tagraxofusp 1 mg. Fiecare flacon conține tagraxofusp 1 mg.

Tagraxofuspul este o proteină de fuziune toxină difterică-interleukină-3 (IL-3) produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant în *Escherichia coli*.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 50 mg sorbitol (E420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție clară, incoloră. Pot fi prezente puține particule albe până la translucid.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ELZONRIS este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm cu celule dendritice plasmacitoide blastice (BPDCN) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

ELZONRIS trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare adecvate.

Doze

Doza recomandată de tagraxofusp este de 12 µg/kg administrată sub formă de perfuzie în decurs de 15 minute, o dată pe zi, în zilele 1-5 ale unui ciclu de 21- zile. Perioada de administrare a dozelor poate fi extinsă pentru întârzierile de doză până în ziua 10 a ciclului. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă (vezi pct. 4.4).

Primul ciclu de tratament

Primul ciclu de ELZONRIS trebuie administrat în condiții de internare. Pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al semnelor și simptomelor de hipersensibilitate sau sindrom de permeabilitate capilară (vezi pct. 4.4) până la cel puțin 24 ore de la ultima perfuzie.

Ciclurile ulterioare de tratament

ELZONRIS poate fi administrat în condiții de internare sau într-un ambulatoriu adecvat care este echipat pentru monitorizarea intensivă a pacienților cu malignități hematopoietice cărora li se efectuează tratament.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antagonist de histamină H1 (de exemplu clorhidrat de difenhidramină), un antagonist de histamină H2, un corticosteroid (de exemplu 50 mg de metilprednisolon intravenos sau un echivalent) și paracetamol cu aproximativ 60 minute înainte de începerea perfuziei (vezi pct. 4.4),

Ajustări ale dozelor

Înainte de prepararea fiecărei doze de ELZONRIS trebuie monitorizate semnele vitale și trebuie verificate valorile albuminei, transaminazelor și creatininei. Vezi Tabelul 1 pentru modificările recomandate ale dozei și Tabelul 2 pentru ghidul de abordare terapeutică a sindromului de permeabilitate capilară (*capillary leak syndrome*, CLS).

Semnele vitale trebuie monitorizate frecvent în timpul administrării dozelor.

Tabelul 1: Modificările recomandate ale schemei de administrare a dozelor de ELZONRIS

Parametru	Criterii de severitate	Modificarea dozei
Albumina serică	Albumina serică < 3,5 g/dl sau redusă $\geq 0,5$ g/dl de la valoarea măsurată înainte de inițierea ciclului curent	Vezi Ghidul de abordare terapeutică a CLS (Tabelul 2)
Greutatea corporală	Creștere a greutății corporale $\geq 1,5$ kg față de greutatea pretratament în ziua de tratament anterioară	Vezi Ghidul de abordare terapeutică a CLS (Tabelul 2)
Aspartat-aminotransferaza (AST) sau alanin-aminotransferaza (ALT)	Creștere a ALT sau a AST > 5 limita superioară a valorilor normale	Se amână tratamentul până ce creșterile valorilor transaminazelor sunt $\leq 2,5$ ori limita superioară a valorilor normale.
Creatinina serică	Creatinina serică > 1,8 mg/dl (159 micromoli/l) sau clearance-ul creatininei < 60 ml/minut	Se amână tratamentul până ce creatinina serică revine la $\leq 1,8$ mg/dl (159 micromoli/l) sau clearance-ul creatininei este ≥ 60 ml/minut.
Tensiunea arterială sistolică	Tensiunea arterială sistolică ≥ 160 mmHg sau ≤ 80 mmHg	Se amână tratamentul până ce tensiunea arterială sistolică este < 160 mmHg sau > 80 mmHg.
Frecvența cardiacă	Pulsul ≥ 130 bpm sau ≤ 40 bpm	Se amână tratamentul până ce pulsul este < 130 bpm sau > 40 bpm.
Temperatura corporală	Temperatura corporală ≥ 38 °C	Se amână tratamentul până ce temperatura este < 38 °C.
Reacții de hipersensibilitate	Ușoare sau moderate	Se amână tratamentul până la remiterea oricărei reacții de hipersensibilitate ușoare sau moderate. Se reia administrarea ELZONRIS cu aceeași viteză a perfuziei.

Tabelul 2: Ghid de abordare terapeutică a CLS

Momentul prezentării	CLS Semn/simptom	Măsură recomandată	ELZONRIS Abordarea administrării dozelor
Înainte de prima doză de ELZONRIS în	Albumină serică < 3,2 g/dl	Se administrează ELZONRIS atunci când albumina serică $\geq 3,2$ g/dl	

Momentul prezentării	CLS Semn/simptom	Măsură recomandată	ELZONRIS Abordarea administrării dozelor
ciclul 1			
În timpul administrării dozelor de ELZONRIS	Albumină serică < 3,5 g/dl	Se administrează 25 g de albumină intravenoasă o dată la 12 ore (sau mai frecvent, după cum este practic) până ce albumina serică este $\geq 3,5$ g/dl ȘI nu este redusă cu $\geq 0,5$ g/dl de la valoarea măsurată înainte de inițierea ciclului curent	Se amână administrarea dozelor până la remiterea semnului/simptomului de CLS relevant ¹
	Albumina serică este redusă cu $\geq 0,5$ g/dl de la valoarea albuminei măsurată înainte de inițierea administrării dozelor de ELZONRIS în ciclul curent		
	O greutate corporală pre-doză care este crescută cu $\geq 1,5$ kg față de greutatea pre-doză din ziua anterioară	Se administrează 25 g de albumină intravenoasă (o dată la 12 ore sau mai frecvent, după cum este practic) și se gestionează statusul lichidian după cum este indicat din punct de vedere clinic (de exemplu, în general cu lichide administrate intravenos și vasopresoare în caz de hipotensiune arterială și cu diuretice în caz de tensiune arterială normală sau hipertensiune arterială), până ce creșterea greutății corporale se remite (adică creșterea nu mai este $\geq 1,5$ kg față de greutatea pre-doză din ziua anterioară).	
	Edem, supraîncărcare lichidiană și/sau hipotensiune arterială	Se administrează 25 g de albumină intravenoasă (o dată la 12 ore sau mai frecvent, după cum este practic), până ce albumina serică este $\geq 3,5$ g/dl. Se administrează 1 mg/kg de metilprednisolon (sau un echivalent) pe zi, până la remiterea semnului/simptomului de CLS sau după cum este indicat din punct de vedere clinic. Abordarea terapeutică agresivă a statusului lichidian și a hipotensiunii arteriale, dacă este prezentă, care ar putea include administrarea de lichide intravenoase și/sau diuretice sau alt tip de abordare terapeutică a tensiunii arteriale, până la remiterea semnului/simptomului de CLS sau după cum este indicat din punct de vedere clinic.	

¹ Dacă doza de ELZONRIS este amânată:

- Administrarea ELZONRIS se poate relua în același ciclu, dacă toate semnele/simptomele de CLS s-au remis și pacientul nu a necesitat măsuri de tratare a instabilității hemodinamice.
- Administrarea trebuie amânată pentru perioada rămasă din ciclu, dacă semnele/simptomele de CLS nu s-au remis sau pacientul a necesitat măsuri de tratare a instabilității hemodinamice (de exemplu

administrarea necesară de lichide intravenoase și/sau vasopresoare pentru tratarea hipotensiunii arteriale) (chiar dacă s-a remis).

- Administrarea se poate relua în ciclul următor dacă toate semnele/simptomele de CLS s-au remis, iar pacientul este stabil din punct de vedere hemodinamic.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2). În general, siguranța a fost similară la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) și pacienții cu vârsta sub 65 ani tratați cu ELZONRIS.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ELZONRIS la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

ELZONRIS este destinat administrării intravenoase.

Doza de ELZONRIS diluat preparată trebuie administrată prin pompă de perfuzie cu seringă în decurs de 15 minute. Timpul total de perfuzare trebuie controlat utilizând o pompă de perfuzie cu seringă pentru a furniza întreaga doză și soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în decurs de 15 minute.

ELZONRIS nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Acesta trebuie administrat printr-o linie venoasă dedicată și nu trebuie amestecat cu alte medicamente (vezi pct. 6.2).

Înainte de perfuzie trebuie stabilit și menținut accesul venos cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sindrom de permeabilitate capilară

S-a raportat sindrom de permeabilitate capilară (CLS), incluzând cazuri cu potențial letal și letale la majoritatea evenimentelor care au apărut în primele cinci zile ale primului ciclu de tratament. Cele mai frecvente semne și simptome de CLS au inclus creștere în greutate, hipoalbuminemie și hipotensiune arterială. Incidența creșterii în greutate, a hipoalbuminemiei, a hipotensiunii arteriale și a valorilor serice crescute ale fosfatazei alcaline este mai crescută în rândul pacienților care au manifestat CLS în

comparație cu pacienții care nu au manifestat CLS. S-au raportat insuficiență renală și afectare renală acută la doi pacienți cu BPDCN și la un pacient cu AML secundară CLS (vezi pct. 4.8).

Înainte de inițierea terapiei, trebuie asigurat faptul că pacientul are funcție cardiacă adecvată și albumina serică $\geq 3,2$ g/dl. În timpul tratamentului se monitorizează valorile albuminei serice înainte de inițierea fiecărei doze, însă nu mai des decât este indicat din punct de vedere clinic. Mai mult, se evaluează pacienții din punct de vedere al altor semne/simptome de CLS, incluzând creșterea în greutate, debutul sau agravarea edemelor, incluzând edemul pulmonar și hipotensiunea arterială, incluzând instabilitatea hemodinamică (vezi Tabelul 2).

Pacienții trebuie să cunoască simptomele de CLS pentru a le identifica și trebuie să știe când să solicite asistență medicală. Pot fi necesare suplimentarea cu albumină intravenoasă și întreruperi ale dozei (vezi pct. 4.2).

Reacții de hipersensibilitate

La utilizarea ELZONRIS s-au raportat reacții de hipersensibilitate severe. Reacțiile raportate frecvent includ erupție (generalizată / maculo-papulară); stridor; prurit; angioedem; umflare a feței și hiperemie facială tranzitorie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor de hipersensibilitate în timpul tratamentului. În funcție de severitatea și intervențiile necesare, tratamentul trebuie amânat temporar și reluat după remiterea simptomelor (vezi pct. 4.2).

Anomalii hematologice

La pacienții tratați cu ELZONRIS în monoterapie au fost raportate trombocitopenie și neutropenie (vezi pct. 4.8). Majoritatea evenimentelor au fost raportate în ciclul 1 și ciclul 2 de tratament, nu au dus la limitarea dozei și nu au apărut în ciclurile ulterioare. Pacienții trebuie monitorizați și tratați după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Sindrom de liză tumorală

ELZONRIS poate provoca sindrom de liză tumorală (SLT), care poate fi letal ca rezultat al activității sale antineoplazice rapide (vezi pct. 4.8).

SLT trebuie identificat pe baza prezentării și a simptomelor, incluzând insuficiența renală acută, hiperkaliemia, hipocalcemia, hiperuricemia sau hiperfosfatemia din cauza lizei tumorale. Pacienții legat de care se consideră că prezintă risc crescut de SLT din cauza încărcăturii tumorale mari trebuie abordați terapeutic după cum este indicat din punct de vedere clinic, incluzând corectarea anomaliilor electrolitice, monitorizarea funcției renale și a echilibrului lichidian, și administrarea de îngrijire de susținere.

Hepatotoxicitate

Tratamentul cu ELZONRIS a fost asociat cu creșteri ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8). S-au raportat insuficiență hepatică acută și encefalopatie hepatică la un pacient tratat cu ELZONRIS în doză mai crescută (16 μ g/kg). În timpul tratamentului valorile ALT și AST trebuie monitorizate regulat înainte de inițierea fiecărei doze. Tratamentul trebuie amânat temporar dacă transaminazele cresc până la mai mult de 5 ori limita superioară a valorilor normale, iar tratamentul trebuie reluat atunci când creșterile transaminazelor sunt $\leq 2,5$ ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.2).

Leziuni ale plexului coroid

S-a identificat plexită coroidă în timpul studiilor non-clinice (vezi pct. 5.3). Cu toate că nu s-a observat în studiile clinice, dacă apar simptome sau semne clinice care sugerează afectarea sistemului nervos central (SNC), se recomandă un examen clinic și neuroimagic complet, inclusiv fundoscopie și imagistică cerebrală prin rezonanță magnetică.

BPDCN care implică SNC

Nu se cunoaște dacă tagraxofusul traversează bariera hemato-encefalică. Trebuie luate în considerare tratamente alternative dacă este prezentă boala la nivelul SNC.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

La femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie disponibil un test de sarcină cu rezultat negativ efectuat în interval de 7 zile înainte de inițierea tratamentului. Trebuie utilizată contracepție eficientă înainte de administrarea primei doze și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză.

Intoleranță ereditară la fructoză

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament decât dacă este imperios necesar.

O anamneză detaliată privind simptomele de intoleranță ereditară la fructoză trebuie efectuată fiecărui pacient înainte de administrarea acestui medicament.

Sensibilitate la sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepție

La femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie disponibil un test de sarcină cu rezultat negativ efectuat în interval de 7 zile înainte de inițierea tratamentului. Trebuie utilizată contracepție eficientă înainte de administrarea primei doze și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ELZONRIS la femeile gravide sunt inexistente.

Nu s-au efectuat studii cu tagraxofusp în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere la animale (vezi pct. 5.3).

ELZONRIS nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu tagraxofusp.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tagraxofuspul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați.

Trebuie întreruptă alăptarea în timpul tratamentului cu ELZONRIS și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de fertilitate cu tagraxofusp (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date la om privind efectul tagraxofusului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ELZONRIS nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai gravă reacție adversă care poate apărea în timpul tratamentului cu ELZONRIS este CLS (vezi pct. 4.2 și 4.4), care a fost raportat la 18% dintre pacienți, cu o valoare mediană a timpului până la debutul CLS de 6 zile.

Reacțiile adverse care au apărut la $\geq 20\%$ dintre pacienții tratați cu ELZONRIS au fost hipoalbuminemia, valorile crescute ale transaminazelor, trombocitopenia, greața, oboseala și pirexia.

Reacțiile adverse de gradul 3 și peste, conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE), care au apărut la $> 5\%$ dintre pacienți au fost valorile crescute ale transaminazelor, trombocitopenia și anemia.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse este prezentată pe baza Clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) la nivelul termenilor preferați. Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost identificate în studiile clinice efectuate la pacienți cu malignități hematologice (N=176), incluzând 89 pacienți cu BPDCN. În aceste studii, ELZONRIS a fost administrat în monoterapie în doze de 7 $\mu\text{g/kg}$ (12/176, 7%), 9 $\mu\text{g/kg}$ (9/176, 5%) și 12 $\mu\text{g/kg}$ (155/176, 88%). Incidența și severitatea reacției adverse la pacienții cu BPDCN au fost similare cu cele ale întregii populații studiate.

Tabelul 3: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse pe baza Clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de gradul 3 CTCAE și peste
Infecții și infestări	Frecvente Celulită Mai puțin frecvente Pneumonie Infecție de tract urinar Gingivită	Niciuna
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Trombocitopenie Anemie Frecvente Neutropenie febrilă Neutropenie Leucopenie Leucocitoză Limfopenie	Foarte frecvente Trombocitopenie Frecvente Neutropenie febrilă Anemie Neutropenie Leucopenie Limfopenie Mai puțin frecvente Leucocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente Sindrom de eliberare de citokine	Mai puțin frecvente Sindrom de eliberare de citokine
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente Hipoalbuminemie Frecvente Scădere a apetitului alimentar Sindrom de liză tumorală Hiperglicemie Hiperuricemie Hipocalcemie Hipomagneziemie Hiponatremie Hipokaliemie Hiperkaliemie Hiperfosfatemie Mai puțin frecvente Hipofosfatemie	Frecvente Sindrom de liză tumorală Hiperglicemie Hipoalbuminemie Hiponatremie Mai puțin frecvente Hiperuricemie Hipocalcemie Hipokaliemie Acidoza lactică Acidoză

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de gradul 3 CTCAE și peste
	Acidoza lactică Acidoză	
Tulburări psihice	Frecvente Stare de confuzie Mai puțin frecvente Anxietate Depresie Insomnie Modificări ale stării mintale	Niciuna
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Sincopă Cefalee Amețeală Mai puțin frecvente Encefalopatie Encefalopatie metabolică Accident vascular cerebral Paralizie facială Disgeuzie Recidivă a sclerozei multiple Somnolență Parestezie Parosmie Neuropatie motorie periferică Neuropatie senzorială periferică	Frecvente Sincopă Mai puțin frecvente Accident vascular cerebral Encefalopatie metabolică
Tulburări oculare	Frecvente Vedere încețoșată Mai puțin frecvente Hemoragie conjunctivală Hiperemie oculară Flocoane vitreene	Niciuna
Tulburări cardiace	Frecvente Efuziune pericardică Tahicardie Tahicardie sinusală Mai puțin frecvente Fibrilație ventriculară Extrasistole supraventriculare Fibrilație atrială Bradycardie Infarct miocardic	Mai puțin frecvente Fibrilație ventriculară Efuziune pericardică Tahicardie sinusală Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Foarte frecvente Sindrom de permeabilitate capilară Hipotensiune arterială ^a Frecvente Îmbujorare Mai puțin frecvente Hipertensiune arterială Hematom	Frecvente Sindrom de permeabilitate capilară Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente Hipoxie Edem pulmonar Dispnee Epistaxis Revărsat pleural Tuse Mai puțin frecvente Insuficiență respiratorie	Frecvente Hipoxie Edem pulmonar Mai puțin frecvente Insuficiență respiratorie Dispnee

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de gradul 3 CTCAE și peste
	Stridor Durere orofaringiană Tahipnee	
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Greață Vărsături Frecvente Disfagie Diaree Stomatită Dispepsie Xerostomie Constipație Mai puțin frecvente Distensie abdominală Durere abdominală Sângerare gingivală Formare de pustule pe limbă Hematom la nivelul limbii	Mai puțin frecvente Greață
Tulburări hepatobiliare	Frecvente Hiperbilirubinemie	Niciuna
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Prurit Erupție cutanată tranzitorie ^b Hiperhidroză Peteșii Mai puțin frecvente Angioedem Umflare a feței Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară Urticarie Alopecie Durere la nivelul pielii Dermatită de stază Transpirație rece Uscăciune a pielii	Mai puțin frecvente Angioedem Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente Dorsalgie Dureri osoase Mialgie Artralgie Durere la nivelul extremităților Slăbiciune musculară Mai puțin frecvente Durere musculo-scheletică Coccidinie Spasme musculare Rabdomioliză	Mai puțin frecvente Dorsalgie Artralgie Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente Insuficiență renală acută Mai puțin frecvente Insuficiență renală Retenție urinară Infecție de tract urinar Polakiurie Proteinurie	Mai puțin frecvente Insuficiență renală acută

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de gradul 3 CTCAE și peste
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Pirexie Frisoane Oboseală ^c Edem periferic ^d Frecvente Boală pseudogripală Durere toracică Durere Stare generală de rău Mai puțin frecvente Intoleranță la medicament Hipotermie Sindrom de răspuns inflamator sistemic	Frecvente Oboseală Mai puțin frecvente Pirexie Frisoane Edem periferic Intoleranță la medicament
Investigații diagnostice	Foarte frecvente Nivel crescut al transaminazelor ^c Creștere în greutate Frecvente Interval QT prelungit la electrocardiogramă Valori crescute ale fosfatazei alcaline Creștere a creatininei sanguine Creștere a lactat dehidrogenazei sanguine Creștere a creatin-fosfokinazei sanguine Prelungire a timpului de tromboplastină parțial activată Creștere a raportului normalizat internațional Mai puțin frecvente Scădere a fibrinogenului sanguin Test bacterian pozitiv Scădere în greutate	Foarte frecvente Nivel crescut al transaminazelor Mai puțin frecvente Interval QT prelungit la electrocardiogramă Valori crescute ale lactat dehidrogenazei sanguine Test bacterian pozitiv
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente Reacții asociate perfuziei Contuzii	Mai puțin frecvente Reacții asociate perfuziei

^a Include hipotensiune arterială procedurală, hipotensiune arterială ortostatică

^b Include erupție pustulară, erupție maculo-papulară, erupție eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție maculară

^c Include astenie, letargie

^d Include edem generalizat, edem, umflare periferică, retenție de lichide, supraîncărcare lichidiană, edem periorbital, hipervolemie

^e Include creșteri ale ALT/AST, creșteri ale valorilor la testul funcției hepatice, creșteri ale enzimelor hepatice

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de permeabilitate capilară

S-a raportat sindrom de permeabilitate capilară la 18% (32/176), cu 12% (21/176) de gradul 2, 3% (6/176) gradul 3, 1% (2/176) gradul 4 și letal la 1,7% (3/176) dintre pacienți. Dintre cei 25 pacienți care au reluat tratamentul după manifestarea unui eveniment de CLS, numai la 1 pacient a reapărut CLS. Timpul mediat până la debutul CLS a fost scurt (6 zile), toți pacienții, cu excepția a 2 pacienți, manifestând primul debut al CLS în ciclul 1. Niciun pacient nu a manifestat primul debut al CLS după ciclul 2. Incidența generală a CLS a fost similară la pacienții cu BPDCN (20%, 18/89), incluzând 12% (11/89) cu gradul 2, 2% cu gradul 3 (2/89), 2% cu gradul 4 (2/89) și 3 cazuri letale (3%). Este necesar ca pacienții să aibă funcție cardiacă adecvată înainte de administrarea ELZONRIS (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Hepatotoxicitate

S-au raportat creșteri ale ALT și AST ca reacții adverse la 47% (83/176) și respectiv 46% (81/176) dintre pacienții tratați cu ELZONRIS în monoterapie. S-au raportat creșteri ale ALT și AST \geq gradul 3 la 23% (40/176) și respectiv 23% (40/176) dintre pacienți. Au apărut creșteri ale enzimelor hepatice la majoritatea pacienților în ciclul 1, care au fost reversibile după întreruperile dozelor (vezi pct. 4.4). S-au observat momente de debut și incidențe similare la pacienții cu BPDCN, 51% (45/89) dintre pacienți manifestând evenimente adverse de creștere a ALT și AST, cu \geq gradul 3 ALT și AST crescute raportate la 28% (25/89) și 29% (26/89), respectiv. Doi pacienți cu BPDCN au îndeplinit criteriile de laborator pentru Legea lui Hy; în ambele cazuri valorile de laborator anormale au fost observate în timpul Ciclului 1.

Anomalii hematologice

S-a raportat trombocitopenie la 30% (53/176) dintre pacienții tratați cu ELZONRIS în monoterapie și la 35% (31/89) dintre pacienții cu BPDCN. S-a raportat trombocitopenie de grad ≥ 3 la 23% (40/176) dintre pacienții tratați cu ELZONRIS în monoterapie și la 26% (23/89) dintre pacienții cu BPDCN. Cele mai multe evenimente de trombocitopenie s-au raportat în ciclul 1 și ciclul 2 de tratament. S-a raportat neutropenie la 9% (15/176) dintre pacienții tratați cu ELZONRIS în monoterapie și la 11% (10/89) dintre pacienții cu BPDCN, evenimente \geq gradul 3 fiind raportate la 6% (11/176) și respectiv la 8% (7/89) dintre pacienți.

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții reprezentative pentru hipersensibilitate la 19% (33/176) dintre pacienții tratați cu ELZONRIS în monoterapie și la 17% (15/89) dintre pacienții cu BPDCN, evenimente \geq gradul 3 fiind raportate la 3% (6/176) și respectiv la 4% (4/89) dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

Răspunsul imunitar a fost determinat prin evaluarea reactivității serice de legare împotriva tagraxofusului (anticorpi antimedament, ADA) și a anticorpilor neutralizanți prin inhibarea activității funcționale. Răspunsul imunitar a fost evaluat prin utilizarea a două imuno-testări. Prima testare a detectat reactivitate împotriva tagraxofusului (ADA), iar cea de-a doua testare a detectat reactivitate împotriva porțiunii interleukină 3 (IL-3) a tagraxofusului. S-au utilizat două testări pe bază de celule pentru a investiga prezența anticorpilor neutralizanți prin inhibarea unei activități funcționale pe bază de celule.

La 190 pacienți tratați cu ELZONRIS în patru studii clinice:

- La 94% (176/187) dintre pacienții evaluabili pentru prezența ADA preexistenți la momentul inițial înainte de tratament s-a confirmat rezultatul pozitiv, 27% dintre pacienți având rezultat pozitiv privind prezența anticorpilor neutralizanți. Prevalența crescută a ADA la momentul inițial a fost anticipată din cauza imunizării pentru difterie.
- 100% (N=170) dintre pacienții evaluabili pentru ADA emergenți terapeutic au avut rezultat pozitiv la test, cei mai mulți pacienți prezentând o creștere a titrului ADA până la sfârșitul Ciclului 2 de tratament cu ELZONRIS.
- 92% (155/169) dintre pacienții cu rezultat pozitiv pentru ADA evaluabili pentru prezența anticorpilor neutralizanți post-tratament au avut rezultat pozitiv pentru anticorpii neutralizanți.
- 75% (129/171) dintre pacienții evaluabili pentru anticorpi anti-IL-3 emergenți terapeutic au avut rezultat pozitiv, cei mai mulți pacienți având rezultat pozitiv până la Ciclul 3 de tratament cu ELZONRIS.
- 74% (93/126) dintre pacienții cu rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-IL-3 și care erau evaluabili pentru prezența anticorpilor neutralizanți au avut rezultat pozitiv pentru anticorpii neutralizanți

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru ELZONRIS. În cazul supradozajului, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de reacții adverse și trebuie administrat imediat tratament adecvat pentru simptome.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice; alte medicamente antineoplazice,
Codul ATC: L01XX67

Mecanism de acțiune

Tagraxofusful este o citotoxină împotriva CD123 compusă dintr-o proteină de fuziune între interleukina-3 (IL-3) umană recombinantă și toxină difterică trunchiată (DT) care țintește celulele care exprimă CD123. Tagraxofusful inhibă ireversibil sinteza proteinelor la nivelul celulelor țintă, prin inactivarea factorului 2 de elongare (EF2), ducând la apoptoză (distrugerea celulară).

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul STML-401-0114 a fost un studiu multistadial (stadiul 1 creșterea dozei, stadiul 2 expansiune, stadiul 3 de confirmare, stadiul 4 acces în continuare), nerandomizat, în regim deschis, multicentric, efectuat cu ELZONRIS. ELZONRIS a fost administrat la 65 pacienți adulți, netratați anterior și 19 pacienți adulți tratați anterior, cu BPDCN conform clasificării OMS, cărora li s-a administrat o doză de 12 µg/kg în zilele 1-5 ale mai multor cicluri de 21 zile (Tabelul 4). Pacienții care aveau leucemie SNC cunoscută activă sau suspectată nu au fost incluși în studiu. Criteriul final primar a fost reprezentat de rata de răspuns complet (RC; remiterea completă a bolii), răspuns clinic complet (RCc; RC cu anomalii cutanate reziduale care nu indică boală activă). La toți cei 65 pacienți netratați anterior ELZONRIS a dus la o rată RC/RCc de 56,9% (ÎI 95%: 44,0, 69,2), aceasta a inclus 13 pacienți din cohorta de confirmare a eficacității, în care rata RC/RCc a fost 53,8% (ÎI 95%: 25,1, 80,8) (Tabelul 5).

Caracteristicile la momentul inițial ale pacienților sunt prezentate în Tabelul 4, iar determinările importante de eficacitate în Tabelul 5.

Tabelul 4: Caracteristicile demografice la momentul inițial ale pacienților cu BPDCN netratat anterior, tratați cu 12 µg/kg de ELZONRIS

Parametru	BPDCN netratat anterior N=65
Sex, N (%)	
Masculin	52 (80)
Feminin	13 (20)
Rasă, N(%)	
Caucasiană	57 (88)
Alta	8 (12)

Vârsta (ani)	
Mediana	68
Valoarea minimă, maximă	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN la momentul inițial, N (%)	
Piele	60 (92)
Măduva osoasă	32 (49)
Sânge periferic	17 (26)
Ganglioni limfatici	33 (51)
Visceral	10 (15)

Tabelul 5: Determinările de eficacitate la pacienții cu BPDCN netratat anterior, tratați cu 12 µg/kg de ELZONRIS

Parametru	Cohorta de confirmare N=13	BPDCN netratat anterior N=65
Rata de răspuns		
Rata RC/RCc*, N (%)	7 (54)	37 (57)
(Î 95%)	(25,1, 80,8)	(44,0, 62,9)
Durata RC/RCc (luni)**		
Mediană	NE	7,3
Valoarea minimă, maximă	4,7, 28,5	0,7, 49,1
Rata generală de răspuns, N (%)	10 (77)	49 (75)
(Î 95%)	(46,2, 95,0)	(63,1, 85,2)
Punte până la transplantul de celule stem		
Rasă, N(%)	6 (46)	21 (32)
(Î 95%)	(19,2, 74,9)	(21,2, 45,1)
Supraviețuirea generală		
Mediană	18,9 (5,2, NE)	12,3 (9,3, 35,9)
Valoarea minimă, maximă	0,2, 28,9	0,2, 49,7
Supraviețuirea la 12 luni (Î 95%)	53,8 (24,8, 76,0)	52,2 (38,5, 64,2)
Supraviețuirea la 18 luni (Î 95%)	53,8 (24,8, 76,0)	48,2 (34,6, 60,5)
Supraviețuirea la 24 luni (Î 95%)	46,2 (19,2, 69,6)	40,9 (27,5, 53,9)

* RCc este definită ca răspunsul complet cu anomalii cutanate reziduale care nu indică boală activă.

** Durata RC/RCc include pacienții pentru care se efectuează punte până la transplantul de celule stem.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ELZONRIS la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPDCN (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tagraxofusului a fost evaluată la 43 pacienți cu BPDCN. Cei mai mulți pacienți (n=38) aveau anticorpi antimedicament (ADA) preexistenți împotriva componentei toxinei difterice (DT), din cauza vaccinării anterioare. ADA preexistenți au dus la un clearance mai crescut și

concentrații mai scăzute de tagraxofusp. În timpul tratamentului, la toți pacienții au apărut titruri ADA crescute și s-au redus substanțial concentrațiile de tagraxofusp liber (vezi mai jos). Toate datele prezentate mai jos se bazează pe concentrațiile de tagraxofusp liber la pacienții cu BPDCN fără anticorpi antimedicament (ADA, n=5) preexistenți în primul ciclu de tratament. Sunt incluse informații descriptive pentru pacienții cu BPDCN cu ADA preexistenți (n=38).

Distributie

După administrarea de ELZONRIS 12 µg/kg prin perfuzie cu durata de 15 minute la pacienți cu BPDCN fără anticorpi antimedicament (ADA, N=5) preexistenți, valoare medie (AS) a ariei de sub curba concentrației plasmatice de medicament în timp sub formă fără legare ($ASC_{fără\ legare}$) de tagraxofusp liber în Ziua 1 a primului ciclu de tratament (C1Z1) a fost 230 (123) ore*µg/l iar concentrația plasmatică fără legare maximă (C_{max}) a fost de 162 (58,1) µg/l.

Valoarea medie (AS) a volumului de distribuție a tagraxofusului liber în C1Z1 a fost 5,1 (1,9) l la 4 pacienți cu BPDCN fără ADA preexistenți.

Eliminare

Se preconizează că tagraxofusul se degradează în peptidele și aminoacizii săi constituenți prin proteoliză, fără implicarea CYP sau a transportorilor.

Valoarea medie (AS) a clearance-ului tagraxofusului liber la C1Z1 a fost de 7,1 (7,2) l/oră la 4 pacienți cu BPDCN fără ADA preexistenți, iar valoarea medie (AS) a timpului terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare a tagraxofusului a fost de 0,7 (0,3) ore.

Formarea de anticorpi antimedicament care afectează farmacocinetica

Pacienții cu ADA preexistenți aveau concentrații plasmatice fără legare mai mici (ASC și C_{max}) la C1Z1 decât pacienții fără ADA preexistenți. Din cauza limitării metodei bioanalitice în prezența ADA, nu se pot furniza parametrii de farmacocinetică cantitativă la acești pacienți.

Relatie farmacocinetică/farmacodinamică

Datele colectate în timpul Ciclului 3 au indicat titruri crescute de ADA și valori substanțial reduse al concentrațiilor de tagraxofusp liber. Cu toate acestea, eficacitatea clinică a fost demonstrată după Ciclu 1, în pofida expunerii reduse. Din cauza limitării metodei bioanalitice, utilitatea concentrațiilor de tagraxofusp liber din punct de vedere al prezicerii răspunsului este limitată.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Din cauza limitării metodei bioanalitice, farmacocinetica tagraxofusului la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică și efectul greutății corporale, al vârstei și al sexului se consideră a fi necunoscute.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tagraxofusului nu a fost studiată la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii cu tagraxofusp privind carcinogenitatea sau genotoxicitatea. Tagraxofuspul este o proteină recombinantă și, prin urmare, nu se preconizează că va interacționa direct cu ADN-ul.

La doze echivalente la om mai mari sau egale de 1,6 ori cu doza recomandată pe baza ariei suprafeței corporale, s-a observat degenerare/necroză tubulară renală severă la maimuțele cynomolgus. La doze la om echivalente cu doza recomandată, la maimuțele cynomolgus s-a observat degenerare/necroză a plexului coroid de la nivelul creierului. Aceste constatări au fost observate, în general, după 5 zile de administrare zilnică a dozelor. Reversibilitatea acestei constatări nu a fost evaluată la doze mai mici, însă constatarea a fost ireversibilă și a devenit progresiv mai severă la o doză la om echivalentă cu 1,6 ori doza recomandată, la 3 săptămâni după oprirea administrării. Aceste constatări la nivelul rinichilor și al plexului coroid sunt considerate probabil relevante pentru situația clinică.

Nu s-au efectuat studii de fertilitate cu tagraxofusp. O evaluare a riscului pe baza literaturii de specialitate sugerează că expunerea la IL-3 sau blocarea semnalizării IL-3 poate avea efecte embriotoxice asupra hematopoiezei fetale și asupra dezvoltării embrio-fetale. Nu se cunosc efectele expunerii la toxina difterică asupra dezvoltării placentare și embrio-fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trometamol
Clorură de sodiu
Sorbitol (E420)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
3 ani.

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere medicamentul trebuie diluat și administrat imediat prin perfuzie.

După prepararea soluției perfuzabile

A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, pentru o perioadă de 4 de ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare în uz reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider și a se transporta la temperaturi de congelare (-20 °C ±5 °C).

A nu se recongela după decongelare.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip 1 plus cu dop din cauciuc butilic și un sigiliu detașabil din aluminiu/plastic, care conține 1 ml de concentrat.

Mărime de ambalaj de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Trebuie urmate procedurile pentru gestionarea adecvată, incluzând echipamentul de protecție personală (de exemplu mănuși) și eliminarea medicamentelor antineoplazice.

Soluție perfuzabilă trebuie preparată de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică adecvată pe tot parcursul manipulării acestui medicament.

Preparare și administrare

Pregătirea perfuziei

Asigurați-vă că următoarele componente necesare pentru prepararea și administrarea dozei sunt disponibile înainte de dezghețarea ELZONRIS:

- O pompă cu seringă de perfuzie
- Un flacon steril de 10 ml gol
- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Trei seringi sterile de 10 ml
- O seringă sterilă de 1 ml
- Un mini conector Y cu două siguranțe
- Tubulatură de calibru mic (engl. *Microbore*)
- Un filtru în linie din polietersulfonă cu legare redusă la proteine, de 0,2 μm

A se utiliza numai dacă soluția este limpede și incoloră sau cu câteva particule de culoare albă până la translucide.

Lăsați flacoanele să se decongeleze la 25 °C sau sub, timp de până la 1 oră în cutie. A nu se recongela flaconul după decongelare.

Stabilirea cantității dozei

Calcul pentru stabilirea dozei totale de ELZONRIS (ml) care se va administra (vezi pct. 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS dose (mcg/kg)} \times \text{patient's body weight (kg)}}{\text{Diluted vial concentration (100 mcg/ml)}} = \text{Total dose (mL) to be administered}$$

Este necesar un proces în 2 pași pentru preparare dozei finale de ELZONRIS:

Pasul 1 - prepararea a 10 ml din ELZONRIS 100 μg/ml

- Utilizând o seringă sterilă de 10 ml, transferați 9 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-un flacon steril gol de 10 ml.
- Rotiți ușor flaconul de ELZONRIS pentru a amesteca conținutul, scoateți capacul și utilizați o seringă de 1 ml, extrageți 1 ml de ELZONRIS decongelat din flaconul cu produs.
- Transferați 1 ml de ELZONRIS în flaconul de 10 ml care conține 9 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Întoarceți ușor flaconul în plan vertical de cel puțin 3 ori pentru a amesteca conținutul. Nu agitați viguros.
- După diluare, concentrația finală de ELZONRIS este de 100 μg/ml.

Pasul 2 – Prepararea setului de perfuzie ELZONRIS

- Calculați volumul necesar de ELZONRIS diluat (100 μg/ml) conform greutateii pacientului.
- Extrageți volumul necesar într-o seringă nouă (dacă sunt necesari mai mult de 10 ml de ELZONRIS diluat (100 μg/ml) pentru doza calculată a pacientului, repetați pasul 1 cu un al doilea flacon de ELZONRIS). Etichetați seringă de ELZONRIS.
- Preparați o seringă separată cu cel puțin 3 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a o utiliza în scopul irigării setului de administrare după ce este administrată doza de ELZONRIS.
- Etichetați seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Conectați seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) la un braț al conectorului în Y și asigurați-vă că clema este închisă.
- Conectați seringă cu medicament la celălalt braț la conectorului în Y și asigurați-vă că clema este închisă.
- Conectați capătul terminal al conectorului la tubulatură de calibru mic.
- Scoateți capacul de pe partea de alimentare a filtrului de 0,2 μm și atașați-l la capătul terminal al tubulatură de calibru mic.

- Desfaceți clema de pe brațul conectorului în Y la seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Amorsați conectorul în Y până la intersecție (nu amorsați întregul set de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)). Puneți la loc clema pe brațul conectorului în Y la seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Scoateți capacul de pe capătul terminal al filtrului de 0,2 μm și puneți-l la o parte. Desfaceți clema brațului conectorului în Y conectat la seringă cu medicament și amorsați întregul set de perfuzie, incluzând filtrul. Puneți la loc capacul pe filtru și fixați la loc clema liniei conectorului în Y pe partea cu medicamentul. Setul de perfuzie este acum pregătit pentru eliberare pentru administrarea dozei.

Soluția diluată trebuie utilizată imediat după preparare.

Administrare

1. Stabiliți accesul venos și mențineți-l cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
2. Administrați doza de ELZONRIS preparată, prin perfuzare cu o pompă de perfuzie cu seringă, în decurs de 15 minute. Timpul total de perfuzare va fi controlat utilizând o pompă de perfuzie cu seringă pentru a furniza întreaga doză și irigarea cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în decurs de 15 minute.
3. Introduceți seringă cu ELZONRIS în pompa de perfuzie cu seringă, deschideți clema de pe partea cu ELZONRIS a conectorului în Y și administrați doza de ELZONRIS preparată.
4. După ce seringă cu ELZONRIS a fost golită, scoateți-o de pe pompă și plasați seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în pompa de perfuzie cu seringă.
5. Deschideți clema de pe partea de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a conectorului în Y și reluați perfuzia prin pompa de perfuzie cu seringă la debitul prespecificat, pentru a împinge doza rămasă de ELZONRIS din linia de perfuzie, pentru administrarea completă.

Eliminare

ELZONRIS este destinat unei singure utilizări.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1504/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea ELZONRIS în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire conținutul și formatul programului educațional, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional are scopul ca profesioniștii din domeniul sănătății să sporească conștientizarea semnelor sau a simptomelor timpurii ale reacțiilor adverse specifice asociate cu sindromul de permeabilitate capilară (CLS).

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață ELZONRIS, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății legat de care se preconizează că vor utiliza ELZONRIS li se furnizează următorul pachet educațional:

- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul de alertă al pacientului
- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății:**
 - Descrierea CLS care poate apărea în cazul utilizării ELZONRIS
 - Înainte de inițierea tratamentului cu ELZONRIS, verificați funcția cardiacă și albumina serică
 - În timpul tratamentului monitorizați albumina serică, creșterea în greutate, noul debut sau agravarea edemului, incluzând edemul pulmonar și hipotensiunea arterială, incluzând instabilitate hemodinamică
 - Informați pacientul despre riscul de CLS și cum să recunoască simptomele de CLS
 - Furnizați pacienților cardul de alertă al pacientului
- **Cardul de alertă al pacientului:**
 - Că tratamentul cu ELZONRIS poate determina creșterea riscului potențial de CLS
 - Semnele și simptomele CLS
 - Pacienții care manifestă sau suspectează CLS trebuie să contacteze imediat medicul care efectuează prescrierea
 - Datele de contact ale medicului care efectuează prescrierea ELZONRIS

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
În vederea colectării de date suplimentare privind siguranța și eficacitatea pentru ELZONRIS, DAPP trebuie să depună rezultatele unui studiu bazat pe un registru la pacienți cu neoplasm cu celule dendritice plasmacitoide blastice conform protocolului convenit	Rapoartele vor fi depuse ca parte a reevaluării anuale

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ELZONRIS 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tagraxofusp

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține tagraxofusp 1 mg în 1 ml de concentrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Trometamol, clorură de sodiu, sorbitol (E420), apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 mg / ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1504/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ELZONRIS 1 mg/ml concentrat steril
tagraxofusp
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 mg / ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ELZONRIS 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă tagraxofusp

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ELZONRIS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ELZONRIS
3. Cum se administrează ELZONRIS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ELZONRIS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ELZONRIS și pentru ce se utilizează

ELZONRIS conține substanța activă tagraxofusp. Tagraxofuspul, un medicament împotriva cancerului, este fabricat din două proteine din surse diferite. Una dintre proteine poate distruge celulele de cancer. Această proteină este transmisă către celula de cancer de o a doua proteină.

ELZONRIS este utilizat pentru tratarea pacienților cu neoplasm cu celule dendritice plasmacitoide blastice (BPDCN).

BPDCN este un cancer dintr-un tip rar de celule imunitare imature numite „celule dendritice plasmacitoide”. Poate afecta mai multe organe, incluzând pielea, măduva osoasă și ganglionii limfatici.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ELZONRIS

Nu utilizați ELZONRIS

- dacă sunteți alergic la tagraxofusp sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza ELZONRIS și în timpul tratamentului dacă:

- aveți o creștere bruscă în greutate după începerea tratamentului, prezentați umflare nouă sau agravată a feței, membrelor sau articulațiilor (edem) sau amețală (un simptom al tensiunii arteriale scăzute). Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni care poate pune viața în pericol,

cunoscută sub denumirea de sindrom de permeabilitate capilară. Pentru mai multe informații detaliate, vezi „Sindrom de permeabilitate capilară” de la pct. 4.

- aveți un sunet de șuierat în timpul respirației (stridor) sau aveți dificultăți de respirație, urticare/erupție trecătoare pe piele, mâncărimi sau umflare (semne ale unei reacții alergice).
- vi s-a spus că aveți un nivel scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie).
- vi s-a spus că aveți un nivel scăzut al unui tip de globule albe din sânge, numit neutrofilă (neutropenie).
- aveți amețea, scădere a urinării, confuzie, vărsături, greață, umflare, lipsă de aer sau modificări ale ritmului cardiac (semne ale sindromului de liză tumorală).
- aveți rezultate anormale la testele la ficat (semne posibile ale unei afectări grave a ficatului).
- aveți intoleranță ereditară la fructoză, o tulburare genetică rară, ceea ce înseamnă că nu puteți descompune zahărul din alimente și băuturi.
- aveți probleme grave la rinichi sau ficat.
- începeți să aveți dureri de cap sau să simțiți confuzie sau somnolență sau aveți probleme de vorbire, vedere sau memorie.
- vi s-a spus că aveți cancer al sistemului nervos central (SNC). Vi se poate administra un medicament diferit pentru a-l trata.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza și va efectua analize de sânge regulate pentru a se asigura că puteți utiliza acest medicament în siguranță. Dacă aveți probleme, tratamentul dumneavoastră poate fi oprit temporar și reluat atunci când vă simțiți mai bine.

Copii și adolescenți

ELZONRIS nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece informațiile privind cât de bine funcționează la această grupă de vârstă sunt limitate.

ELZONRIS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie să nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că beneficiul pentru dumneavoastră depășește riscul potențial pentru copilul nenăscut.

Trebuie să nu alăptați în timpul tratamentului cu ELZONRIS și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză. Nu se cunoaște dacă ELZONRIS trece în laptele matern.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, vi se va efectua un test de sarcină cu aproximativ o săptămână înaintea începerii tratamentului cu ELZONRIS.

Trebuie să continuați să luați contracepția timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de ELZONRIS. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la cea mai bună contracepție pentru dumneavoastră, precum și înainte de oprirea contracepției.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca tagraxofusp să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ELZONRIS conține sorbitol (E420) și sodiu

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală rară genetică, nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza fructoza, care poate cauza reacții adverse grave.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă aveți intoleranță ereditară la fructoză sau nu mai puteți lua alimente sau băuturi dulci deoarece puteți prezenta stare de rău, vărsături sau pot avea efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe stomacale sau diaree.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează ELZONRIS

ELZONRIS vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic.

Cu aproximativ o oră înainte de începerea tratamentului, vi se vor administra medicamente care pot ajuta la prevenirea unei reacții alergice, incluzând antihistaminice, un corticosteroid și paracetamol.

Cantitatea de ELZONRIS care vă este administrată se bazează pe greutatea dumneavoastră corporală și va fi calculată de medicul dumneavoastră. Doza zilnică recomandată este de 12 micrograme per kilogram de greutate corporală. Vi se administrează prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă) în decurs de 15 minute, o dată pe zi, în primele 5 zile ale unui ciclu de 21 zile.

Primul ciclu vă va fi administrat în spital. Veți fi monitorizat pentru depistarea oricăror reacții adverse în timpul tratamentului și timp de cel puțin 24 zile după ultima doză.

În mod uzual vi se va administra mai mult de un ciclu de tratament. Medicul dumneavoastră va stabili de câte administrări ale tratamentului veți avea nevoie.

Dacă primul ciclu nu provoacă reacții adverse care creează probleme, următorul ciclu de tratament vă va fi administrat la O clinică. Veți fi monitorizat în timpul tratamentului.

Dacă omiteți o doză de ELZONRIS

Este foarte important să respectați toate programările pentru administrarea ELZONRIS. Dacă omiteți o programare, întrebați-l pe medicul dumneavoastră când trebuie să programați administrarea următoarei doze.

Dacă încetați să utilizați ELZONRIS

Nu opriți tratamentul cu ELZONRIS fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului vă poate agrava afecțiunea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave:

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă manifestați următoarele reacții adverse, deoarece puteți necesita asistență medicală de urgență:

- în cazul uneia sau al unei asocieri de: creștere în greutate, umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine și o stare generală de oboseală. Aceste simptome apar, în general, într-un mod rapid. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „sindrom de

permeabilitate capilară” care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și necesită asistență medicală de urgență.

Alte reacții adverse:

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Rezultate anormale la analizele de sânge (număr scăzut de trombocite [trombocitopenie]; număr scăzut de globule roșii din sânge [anemie]; nivel scăzut al albuminei în sânge [hipoalbuminemie])
- Tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială)
- Senzație de rău sau stare de rău (greață și vărsături)
- Febră (pirexie)
- Frisoane
- Oboseală
- Umflare a membrelor și/sau a articulațiilor (edem periferic)
- Analize anormale ale funcției ficatului (nivel crescut al aspartat-aminotransferazei; nivel crescut la alanin-aminotransferazei)
- Creștere în greutate

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Infecție a pielii (celulită)
- Scădere a numărului de globule albe din sânge cu/fără febră (neutropenie, leucopenie, limfopenie; neutropenie febrilă)
- Complicații asociate descompunerii celulelor de cancer (sindrom de liză tumorală)
- Reacție la tratament [incluzând febră, stare de rău, durere de cap, erupție trecătoare pe piele, puls rapid] [sindrom de eliberare de citokine]
- Rezultate anormale la analizele de sânge [număr crescut al globulelor albe din sânge (leucocitoză), nivel crescut al acidului uric în sânge (hiperuricemie); nivel scăzut al calciului în sânge (hipocalcemie); nivel scăzut al magneziului în sânge (hipomagneziemie); nivel scăzut al sodiului în sânge (hiponatremie); nivel scăzut al potasiului în sânge (hipokaliemie), nivel crescut al potasiului în sânge (hiperkaliemie), nivel crescut al fosforului în sânge (hiperfosfatemie), nivel crescut al pigmentului biliar în sânge (hiperbilirubinemie), nivel crescut al glicemiei (hiperglicemie), timp crescut de coagulare a sângelui (prelungire a timpului parțial de tromboplastină parțial activată, creștere a raportului normalizat internațional)]
- Scădere a apetitului alimentar
- Stare de confuzie
- Leșin (sincopă)
- Durere de cap
- Amețeală
- Vedere încețoșată
- Lichid în jurul inimii (revărsat pericardic)
- Puls anormal sau rapid (tahicardie, tahicardie sinusală)
- Înroșire a feței (înroșire a pielii)
- Nivel redus al oxigenului în sânge (hipoxie)
- Lichid la nivelul plămânilor (edem pulmonar)
- Acumulare de lichid în jurul plămânilor, care poate provoca lipsă de aer (revărsat pleural)
- Dificultăți de respirație (dispnee)
- Hemoragii nazale (epistaxis)
- Tuse
- Dificultăți la înghițire (disfagie)
- Diaree
- Constipație
- Uscăciune a gurii sau umflare și dureri la nivel bucal (stomatită)
- Indigestie (dispepsie)
- Mâncărimi ale pielii (prurit)
- Erupție pe piele
- Transpirație excesivă (hiperhidroză)

- Pete purpurii, roșii sau maro, foarte mici, pe piele (peteșii)
- Durere la nivelul umerilor, gâtului, încheieturilor, picioarelor și/sau al brațelor (durere la nivelul extremităților), al pieptului, spatelui, articulațiilor (artralgie), al mușchilor (mialgie) sau al oaselor.
- Slăbiciune musculară
- Rinichii încetează brusc să funcționeze (afectare acută a rinichilor) și/sau rezultate anormale ale funcției rinichilor (nivel crescut al creatininei în sânge)
- Simptome similare gripei, cum sunt durerile, febra și tremuraturul
- Durere în piept
- Stare generală de rău (stare de rău)
- Ritm anormal al inimii (prelungire a intervalului QT la electrocardiogramă)
- Niveluri crescute ale enzimelor în sânge, observate la analizele de sânge (lactat-dehidrogenază, fosfatază alcalină și creatin-fosfokinază)
- Înrôșire a pielii, tremurături, convulsii, febră, dificultăți de respirație, tensiune arterială scăzută, puls rapid, umflare bruscă a feței, limbii sau dificultăți la înghițire în timpul perfuziei sau după perfuzia din prima zi de tratament (reacție asociată perfuziei)
- Învinețire (contuzii)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane:

- Infecție la plămâni (pneumonie)
- Infecție de tract urinar
- Boală gingivală (gingivită), incluzând sângerări gingivale
- Anomalii la analizele de sânge [nivel scăzut al fosforului în sânge (hipofosfatemie), nivel crescut al acidului lactic în fluxul sanguin (acidoză lactică/acidoză), niveluri scăzute ale unei proteine de coagulare a sângelui (nivel scăzut al fibrinogenului în sânge)]
- Modificări neobișnuite ale dispoziției, incluzând depresie și anxietate
- Tulburări ale somnului (insomnie)
- Perturbări ale funcției creierului (encefalopatie/ encefalopatie metabolică)
- Accident vascular cerebral
- Pierderea capacității de mișcare la nivelul feței (paralizie facială)
- Gust neplăcut persistent în gură (disgeuzie)
- Agravare a sclerozei multiple (recidivă)
- Moleșeală (somnolență)
- Furnicături sau amorțeală (parestezie, neuropatie senzorială periferică)
- Slăbiciune la nivelul mușchilor (neuropatie motorie periferică)
- Sângerare la nivelul albului ochilor (hemoragie conjunctivală)
- Înrôșire a ochilor (hiperemie oculară)
- Flocoane oculare (flocoane vitreene)
- Bătăi neregulate ale inimii care pot duce la oprirea inimii (extrasistole supraventriculare, fibrilație ventriculară, fibrilație atrială)
- Puls scăzut (bradicardie)
- Atac de cord (infarct miocardic)
- Tensiune arterială crescută (hipertensiune)
- Plămânii nu funcționează așa cum ar trebui, provocând lipsă de aer (insuficiență respiratorie)
- Respirație cu zgomot (stridor)
- Durere la nivelul gurii și/sau al gâtului (durere orofaringiană)
- Respirație rapidă (tahipnee)
- Balonare la stomac și durere de stomac
- Vezicule la nivelul limbii
- Veziculă cu sânge la nivelul limbii (hematom la nivelul limbii)
- Umflare a feței, limbii, membrelor sau articulațiilor (angioedem)
- Înrôșire, umflare și durere la nivelul palmelor și/sau tălpilor (sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară)
- Erupție similară urzicării (urticarie)
- Cădere a părului (alopecie)
- Durere la nivelul pielii
- Uscăciune, înrôșire, mâncărimi și/sau ulcere ale pielii în partea de jos a picioarelor (dermatită de stază)

- Transpirație rece
- Uscăciune a pielii
- Durere la nivelul articulațiilor, mușchilor și/sau al oaselor, incluzând noada (durere musculo-scheletică, coccidinie)
- Spasm muscular
- Durere musculară, slăbiciune, urină închisă la culoare sau de culoare maro (rabdomioliză)
- Insuficiență renală
- Dificultăți la urinare
- Durere în partea jos a spatelui/abdomenului și/sau urinare dureroasă (durere de tract urinar)
- Urinare frecventă în timpul zilei (polakiurie)
- Rezultate anormale la sumarul de urină [creștere a nivelului proteinelor (proteinurie)]
- Incapacitatea de a tolera reacțiile adverse ale acestui medicament (intoleranță la medicament)
- Temperatură corporală scăzută (hipotermie)
- Febră sau temperatură scăzută a corpului, puls crescut, respirație crescută (sindrom de răspuns inflamator sistemic)
- Creștere a timpului necesar pentru coagularea sângelui (identificată la analize de sânge)
- Test pozitiv pentru bacterii
- Scădere în greutate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ELZONRIS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon nedeschis: A se păstra la frigider și a se transporta la temperaturi de congelare ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Soluția diluată: a se utiliza imediat sau a se păstra la temperaturi sub $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ și a se utiliza în decurs de 4 ore. A nu se recongela, după decongelare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Profesionistul din domeniul sănătății va arunca medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ELZONRIS

- Substanța activă este tagraxofusp. Fiecare flacon conține tagraxofusp 1 mg în 1 ml de concentrat.
- Celelalte componente sunt trometamol, clorură de sodiu, sorbitol (E420) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „ELZONRIS conține sorbitol (E420) și sodiu”).

Cum arată ELZONRIS și conținutul ambalajului

ELZONRIS concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid limpede, incolor. Pot fi prezente puține particule albe până la translucid.

Mărimea ambalajului este de 1 flacon din sticlă per cutie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige

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

Deutschland

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

Italia

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

Österreich

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții generale

Trebuie urmate procedurile pentru gestionarea adecvată, incluzând echipamentul de protecție personală (de exemplu mănuși) și eliminarea medicamentelor antineoplazice.

Soluție perfuzabilă trebuie preparată de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică adecvată pe tot parcursul manipulării acestui medicament.

Preparare și administrare

Pregătirea perfuziei

Asigurați-vă că următoarele componente necesare pentru prepararea și administrarea dozei sunt disponibile înainte de dezghețarea ELZONRIS:

- O pompă cu seringă de perfuzie
- Un flacon steril de 10 ml gol
- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Trei seringi sterile de 10 ml
- O seringă sterilă de 1 ml
- Un mini conector Y cu două siguranțe
- Tubulatură de calibru mic (engl. *Microbore*)
- Un filtru în linie din polietersulfonă cu legare redusă la proteine, de 0,2 μm

A se utiliza numai dacă soluția este limpede și incoloră sau cu câteva particule de culoare albă până la translucide.

Lăsați flacoanele să se decongeleze la 25 °C sau sub, timp de până la 1 oră în cutie. A nu se recongela flaconul după decongelare.

Stabilirea cantității dozei

Calcul pentru stabilirea dozei totale de ELZONRIS (ml) care se va administra (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS dose (mcg/kg)} \times \text{patient's body weight (kg)}}{\text{Diluted vial concentration (100 mcg/ml)}} = \text{Total dose (mL) to be administered}$$

Este necesar un proces în 2 pași pentru preparare dozei finale de ELZONRIS:

Pasul 1 - prepararea a 10 ml din ELZONRIS 100 μg/ml

- Utilizând o seringă sterilă de 10 ml, transferați 9 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-un flacon steril gol de 10 ml.
- Rotiți ușor flaconul de ELZONRIS pentru a amesteca conținutul, scoateți capacul și utilizați o seringă de 1 ml, extrageți 1 ml de ELZONRIS decongelat din flaconul cu produs.
- Transferați 1 ml de ELZONRIS în flaconul de 10 ml care conține 9 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Întoarceți ușor flaconul în plan vertical de cel puțin 3 ori pentru a amesteca conținutul. Nu agitați viguros.
După diluare, concentrația finală de ELZONRIS este de 100 μg/ml.

Pasul 2 – Prepararea setului de perfuzie ELZONRIS

- Calculați volumul necesar de ELZONRIS diluat (100 μg/ml) conform greutateii pacientului.

- Extrageți volumul necesar într-o seringă nouă (dacă sunt necesari mai mult de 10 ml de ELZONRIS diluat (100 µg/ml) pentru doza calculată a pacientului, repetați pasul 1 cu un al doilea flacon de ELZONRIS). Etichetați seringă de ELZONRIS.
- Preparați o seringă separată cu cel puțin 3 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a o utiliza în scopul irigației setului de administrare după ce este administrată doza de ELZONRIS.
- Etichetați seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Conectați seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) la un braț al conectorului în Y și asigurați-vă că clema este închisă.
- Conectați seringă cu medicament la celălalt braț la conectorului în Y și asigurați-vă că clema este închisă.
- Conectați capătul terminal al conectorului la tubulatură de calibru mic.
- Scoateți capacul de pe partea de alimentare a filtrului de 0,2 µm și atașați-l la capătul terminal al tubulatură de calibru mic.
- Desfaceți clema de pe brațul conectorului în Y la seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Amorsați conectorul în Y până la intersecție (nu amorsați întregul set de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)). Puneți la loc clema pe brațul conectorului în Y la seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
Scoateți capacul de pe capătul terminal al filtrului de 0,2 µm și puneți-l la o parte. Desfaceți clema brațului conectorului în Y conectat la seringă cu medicament și amorsați întregul set de perfuzie, incluzând filtrul. Puneți la loc capacul pe filtru și fixați la loc clema liniei conectorului în Y pe partea cu medicamentul. Setul de perfuzie este acum pregătit pentru eliberare pentru administrarea dozei.

Soluția diluată trebuie utilizată imediat după preparare.

Administrare

1. Stabiliți accesul venos și mențineți-l cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
2. Administrați doza de ELZONRIS preparată, prin perfuzare cu o pompă de perfuzie cu seringă, în decurs de 15 minute. Timpul total de perfuzare va fi controlat utilizând o pompă de perfuzie cu seringă pentru a furniza întreaga doză și irigarea cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în decurs de 15 minute.
3. Introduceți seringă cu ELZONRIS în pompa de perfuzie cu seringă, deschideți clema de pe partea cu ELZONRIS a conectorului în Y și administrați doza de ELZONRIS preparată.
4. După ce seringă cu ELZONRIS a fost golită, scoateți-o de pe pompă și plasați seringă de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în pompa de perfuzie cu seringă.
5. Deschideți clema de pe partea de irigare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a conectorului în Y și reluați perfuzia prin pompa de perfuzie cu seringă la debitul prespecificat, pentru a împinge doza rămasă de ELZONRIS din linia de perfuzie, pentru administrarea completă.