ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji zawiera 1 mg tagraksofuspu. Każda fiolka zawiera 1 mg tagraksofuspu.

Tagraksofusp jest białkiem fuzyjnym łączącym toksynę błoniczą z interleukiną-3 (IL-3), uzyskaną przy użyciu technologii rekombinacji DNA w *Escherichia coli*.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji (koncentrat sterylny).

Klarowny, bezbarwny płyn. W płynie może być obecne kilka białych do półprzezroczystych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produktu ELZONRIS jest wskazany do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN*) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu ELZONRIS powinien być podawany pod nadzorem lekarza, który posiada doświadczenie w stosowaniu produktów przeciwnowotorowych. Na miejscu powinna być dostępna odpowiednia aparatura do resuscytacji.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 12 mcg/kg tagraksofuspu w postaci infuzji dożylnej podawanej przez 15 minut, raz na dobę, w dniach 1-5 21-dniowego cyklu. Okres podawania można wydłużyć z uwagi na opóźnienie dawkowania do 10 dnia cyklu. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.4).

Pierwszy cykl leczenia
Pierwszy cykl stosowania produktu ELZONRIS powinien mieć miejsce w warunkach szpitalnych. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych

nadwrażliwości lub zespołu przesączania włośniczkowego (patrz punkt 4.4) przez co najmniej 24 godziny po ostatniej infuzji.

Kolejne cykle leczenia
ProduktuELZONRIS może być podawany w warunkach szpitalnych lub w odpowiedniej placówce opieki ambulatoryjnej, wyposażonej w aparaturę do intensywnego monitorowania pacjentów poddawanych leczeniu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego.

Premedykacja
Pacjenci powinni zostać poddani premedykacji antagonistą receptora histaminowego H1 (np. chlorowodorkiem difenhydraminy), antagonistą receptora histaminowego H2, kortykosteroidem (np. 50 mg metyloprednizolonu dożylnie lub odpowiednikiem) oraz paracetamolem, około 60 minut przed rozpoczęciem infuzji (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki

Należy monitorować parametry życiowe, stężenie albumin, transaminaz oraz kreatyniny przed przygotowaniem każdej dawki produktu ELZONRIS. Należy zapoznać się z Tabelą 1, gdzie zestawiono zalecane modyfikacje dawki, oraz Tabelą 2, zawierającą wytyczne postępowania w przypadku zespołu przesączania włośniczkowego (ang. *capillary leak syndrome – CLS*).

W trakcie dawkowania należy często monitorować parametry życiowe.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje schematu dawkowania produktu ELZONRIS

Parametr	**Kryteria ciężkości**	**Modyfikacja dawki**
Albumina w surowicy	Albumina w surowicy < 3,5 g/dl lub spadek o ≥ 0,5 g/dl od wartości pomiaru przed rozpoczęciem bieżącego cyklu	Patrz Wytyczne Postępowania przy CLS (Tabela 2)
Masa ciała	Przyrost masy ciała ≥ 1,5 kg w stosunku do wagi przed leczeniem w poprzednim dniu leczenia	Patrz Wytyczne Postępowania przy CLS (Tabela 2)
Aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT)	Wzrost aktywności ALT lub AST > 5-krotności górnej granicy normy	Wstrzymać leczenie, dopóki zwiększenie aktywności transaminaz nie osiągnie ≤ 2,5-krotności górnej granicy normy.
Kreatynina w surowicy	Kreatynina w surowicy > 1,8 mg/dl (159 mikromol/l) lub klirens kreatyniny < 60 ml/minutę	Wstrzymać leczenie, dopóki poziom kreatyniny w surowicy nie spadnie ≤ 1,8 mg/dl (159 mikromol/l) lub klirens kreatyniny nie wyniesie ≥ 60 ml/minutę.
Skurczowe ciśnienie krwi	Skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg lub ≤ 80 mmHg	Wstrzymać leczenie, dopóki skurczowe ciśnienie krwi nie osiągnie wartości < 160 mmHg lub > 80 mmHg.
Częstość akcji serca	Częstość akcji serca ≥ 130 uderzeń/min lub ≤ 40 uderzeń/min	Wstrzymać leczenie, dopóki częstość akcji serca nie osiągnie wartości < 130 uderzeń/min lub > 40 uderzeń/min.
Temperatura ciała	Temperatura ciała ≥ 38 °C	Wstrzymać leczenie, dopóki temperatura ciała nie osiągnie wartości < 38 °C.
Reakcje nadwrażliwości	Łagodne lub umiarkowane	Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia jakiejkolwiek łagodnej lub umiarkowanej reakcji nadwrażliwości. Wznowić podawanie produktu ELZONRIS stosując takie samo tempo infuzji.

Tabela 2: Wytyczne postępowania przy CLS

<table>
<tr><th>Czas wystąpienia</th><th>Objaw przedmiotowy/podmiotowy CLS</th><th>Zalecane działanie</th><th>Postępowanie w zakresie dawkowania produktu ELZONRIS</th></tr>
<tr><td>Przed pierwszą dawką produktu ELZONRIS w cyklu 1</td><td>Poziom albuminy w surowicy < 3,2 g/dl</td><td colspan="2">Podać produkt ELZONRIS, kiedy poziom albuminy w surowicy wyniesie ≥ 3.2 g/dl</td></tr>
<tr><td rowspan="4">W trakcie podawania dawek produktu ELZONRIS</td><td>Poziom albuminy w surowicy < 3,5 g/dl</td><td rowspan="2">Podawać 25 g albuminy dożylnie co 12 godzin (lub częściej, o ile to praktycznie możliwe) dopóki poziom albuminy w surowicy nie wyniesie ≥ 3,5 g/dl ORAZ nie będzie zmniejszony o ≥ 0,5 g/dl w stosunku do wartości pomiaru przed rozpoczęciem dawkowania w bieżącym cyklu.</td><td rowspan="4">Wstrzymać dawkowanie do momentu ustąpienia odnośnego objawu przedmiotowego/podmiotowego CLS [1]</td></tr>
<tr><td>Spadek poziomu albuminy w surowicy o ≥ 0,5 g/dl w stosunku do wartości pomiaru albuminy przed rozpoczęciem dawkowania produktu ELZONRIS w bieżącym cyklu</td></tr>
<tr><td>Przyrost masy ciała przed podaniem dawki o ≥ 1,5 kg w stosunku do wagi przed podaniem dawki z poprzedniego dnia</td><td>Podawać 25 g albuminy dożylnie (co 12 godzin lub częściej, o ile to praktycznie możliwe), oraz regulować poziom płynów zgodnie ze wskazaniem klinicznym (np. na ogół stosując dożylnie płyny i wazokonstryktory u pacjentów z niedociśnieniem, oraz diuretyki u pacjenta z prawidłowym ciśnieniem lub nadciśnieniem), dopóki nie nastąpi zmniejszenie przyrostu masy ciała (tj. przyrost nie będzie wynosił ≥ 1,5 kg powyżej wartości pomiaru masy ciała przed podaniem dawki w dniu poprzednim).</td></tr>
<tr><td>Obrzęk, przeładowanie płynami i/lub niedociśnienie</td><td>Podawać 25 g albuminy dożylnie (co 12 godzin lub częściej, o ile to praktycznie możliwe), dopóki poziom albuminy w surowicy nie wyniesie ≥ 3,5 g/dl.

Podać 1 mg/kg metyloprednizolonu (lub odpowiednika) na dobę do momentu ustąpienia objawów przedmiotowych/podmiotowych CLS lub zgodnie ze wskazaniem klinicznym.

Agresywna regulacja poziomu płynów i niedociśnienia, o ile obecne, obejmujące dożylne podanie płynów i/lub diuretyków, lub innego rodzaju regulacja ciśnienia krwi, do momentu ustąpienia objawów przedmiotowych/podmiotowyc</td></tr>
</table>

Czas wystąpienia	Objaw przedmiotowy/podmiotowy CLS	Zalecane działanie	Postępowanie w zakresie dawkowania produktu ELZONRIS
		h CLS lub zgodnie ze wskazaniem klinicznym.	

[1] Jeżeli dawkowanie produktu ELZONRIS zostało wstrzymane:
- Podawanie produktu ELZONRIS może zostać wznowione w ramach tego samego cyklu, jeśli ustąpiły wszystkie objawy przedmiotowe/podmiotowe CLS, a stan pacjenta nie wymagał działań w celu skorygowania niestabilności hemodynamicznej.
- Podawanie produktu należy wstrzymać na pozostałą część cyklu, jeśli objawy przedmiotowe/podmiotowe CLS nie ustąpiły, lub stan pacjenta wymaga działań w celu skorygowania niestabilności hemodynamicznej (np. konieczne jest dożylne podanie płynów i/lub wazokonstryktorów w celu regulacji niedociśnienia) (nawet jeśli ustąpi).
- Podawanie produktu można wznowić wyłącznie w ramach następnego cyklu, jeśli wszystkie objawy przedmiotowe/podmiotowe CLS ustąpiły, a stan pacjenta jest hemodynamicznie stabilny.

Populacje specjalne

Niewydolność nerek
Brak danych dotyczących pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby
Brak danych dotyczących pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku
Korekta dawki w przypadku pacjentów powyżej 65 roku życia nie jest wymagana (patrz punkt 5.2). Na ogół, bezpieczeństwo u leczonych produktem ELZONRIS pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i pacjentów poniżej 65 roku życia kształtowało się na podobnym poziomie.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu ELZONRIS u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1).
Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produktu ELZONRIS jest przeznaczony do podania dożylnego.

Przygotowaną dawkę rozcieńczonego produktu ELZONRIS należy podać przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej w czasie 15 minut. Łączny czas trwania infuzji powinien być kontrolowany przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej w celu podania całości dawki oraz roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w czasie 15 minut.

Produktu ELZONRIS nie wolno podawać drogą dożylnego wstrzyknięcia lub bolusu. Należy podawać go przez przeznaczoną do tego celu linię dożylną, oraz nie wolno mieszać go z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Przed dokonaniem infuzji, należy założyć dostęp dożylny, który podtrzymywać należy roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zespół przesączania włośniczkowego
Zespół przesączania włośniczkowego (CLS), w tym przypadki zagrażające życiu i śmiertelne, obserwowano wśród większości zdarzeń mających miejsce w ciągu pierwszych pięciu dni pierwszego cyklu leczenia. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CLS obejmowały przyrost masy ciała, hipoalbuminemię i niedociśnienie. Częstość występowania przyrostu masy ciała, hipoalbuminemii, niedociśnienia, oraz podwyższonego poziomu fosfatazy alkalicznej we krwi była wyższa wśród pacjentów, u których rozwinął się CLS w porównaniu z pacjentami, u których CLS nie wystąpił. Niewydolność nerek oraz ostre uszkodzenie nerek zaobserwowano u dwóch pacjentów z BPDCN oraz u jednego pacjenta z ostrą białaczką szpikową, wtórną w stosunku do CLS (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem terapii należy upewnić się, że pacjent wykazuje należytą czynność serca, a jego poziom albuminy w surowicy wynosi ≥ 3,2 g/dl. W trakcie leczenia, należy regularnie monitorować poziom albuminy w surowicy przed podaniem każdej dawki, lub częściej niż jest to klinicznie wskazane. Ponadto, należy ocenić stan pacjenta pod kątem innych objawów przedmiotowych/podmiotowych CLS, uwzględniając przybór masy ciała, występujący po raz pierwszy lub pogarszający się obrzęk, w tym obrzęk płuc, oraz niedociśnienie obejmujące niestabilność hemodynamiczną (patrz Tabela 2).

Pacjentów należy poinformować w zakresie rozpoznawana objawów CLS i poinstruować, kiedy powinni niezwłocznie zgłosić się o pomoc lekarską. Może zaistnieć konieczność dożylnej suplementacji albuminą oraz wstrzymanie podawania leku (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości
W trakcie podawania produktu ELZONRIS obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Często zgłaszane reakcje obejmowały wysypkę (uogólnioną/plamisto-grudkową); świszczący oddech; świąd; obrzęk naczynioruchowy; opuchliznę twarzy; oraz zaczerwienienie (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem reakcji nadwrażliwości. Zależnie od ciężkości i koniecznej interwencji, należy tymczasowo wstrzymać leczenie i wznowić je po ustąpieniu objawów (patrz punkt 4.2).

Nieprawidłowości hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem ELZONRIS w monoterapii obserwowano małopłytkowość i neutropenię (patrz punkt 4.8). Większość zgłaszanych zdarzeń miało miejsce w cyklu 1 i cyklu 2 leczenia, jednak nie skutkowały one redukcją dawki i nie występowały ponownie w kolejnych cyklach. Pacjentów należy rutynowo monitorować oraz leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zespół rozpadu guza
Produktu ELZONRIS może prowadzić do wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome - TLS*), który może być śmiertelny wskutek gwałtownego działania przeciwnowotworowego (patrz punkt 4.8).

TLS należy rozpoznać w oparciu o obraz kliniczny i objawy, obejmujące ostrą niewydolność nerek, hiperkaliemię, hipokalcemię, hiperurykemię, lub hiperfosfatemię spowodowaną rozpadem nowotworu. Pacjenci, u których zakłada się wysokie ryzyko wystąpienia TLS z uwagi na znaczne obciążenie nowotworowe powinni być poddani leczeniu zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, obejmującym korektę zaburzeń gospodarki elektrolitowej, monitorowanie czynności nerek i równowagi płynów, oraz wdrożenie opieki podtrzymującej.

Hepatotoksyczność
Leczenie produktem ELZONRIS wiązało się z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). U pacjenta leczonego produktem ELZONRIS w wyższej dawce (16 mcg/kg) obserwowano ostrą niewydolność wątroby oraz encefalopatię wątrobową. W trakcie leczenia należy regularnie monitorować aktywność ALT i AST przed podaniem każdej dawki. Leczenie należy tymczasowo wstrzymać jeśli aktywność transaminaz wzrośnie do poziomu 5-krotnie przekraczającego górną granicę normy, a następnie wznowić leczenie kiedy wzrost aktywności transaminaz wyniesie ≤ 2,5-krotność górnej granicy normy (patrz punkt 4.2).

Zmiany splotu naczyniówkowego
Zapalenie splotu naczyniówkowego rozpoznano w trakcie badań nieklinicznych (patrz punkt 5.3). Choć schorzenia nie obserwowano w badaniach klinicznych, jeśli wystąpią kliniczne objawy podmiotowe lub przedmiotowe sugerujące uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zaleca się przeprowadzenie pełnego badania klinicznego oraz neuroobrazowania, w tym badania dna oka i rezonansu magnetycznego mózgu.

BPDCN z jednoczesnym zajęciem OUN
Nie określono, czy tagraksofusp przenika przez barierę krew-mózg. Jeśli obecne jest schorzenie OUN, należy rozważyć inne możliwości leczenia.

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/antykoncepcja
W przypadku kobiet zdolnych do posiadania potomstwa należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego w terminie 7 dni przed rozpoczęciem terapii. Przed podaniem pierwszej dawki oraz przez co najmniej tydzień po podaniu ostatniej należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Dziedziczna nietolerancja fruktozy
O ile nie będzie to bezwzględnie konieczne, nie wolno podawać leku pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI).

Przed podaniem produktu leczniczego, od każdego pacjenta należy zebrać szczegółowy wywiad w kierunku objawów HFI.

Wrażliwość na sód
Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, co oznacza, że jest zasadniczo „bezsodowy".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/Antykoncepcja
W przypadku kobiet zdolnych do posiadania potomstwa należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego w terminie 7 dni przed rozpoczęciem terapii. Przed podaniem pierwszej dawki oraz przez co najmniej tydzień po podaniu ostatniej należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania produktu ELZONRIS u kobiet w ciąży.
Nie przeprowadzono badań nad rozmnażaniem zwierząt z wykorzystaniem tagraksofuspu (patrz punkt 5.3).

O ile stan kliniczny pacjentki nie wymaga leczenia tagraksofuspem, produktu ELZONRIS nie powinien być stosowany w trakcie ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy tagraksofusp/metabolity przenikają do mleka matki.
Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionych piersią noworodków/niemowląt.

Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem ELZONRIS oraz przez co najmniej tydzień po podaniu ostatniej dawki.

Płodność
Nie przeprowadzono badań nad płodnością z wykorzystaniem tagraksofuspu (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących wpływu tagraksofuspu na płodność u człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produktu ELZONRIS nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższą reakcją niepożądaną, która może wystąpić w trakcie leczenie produktem ELZONRIS jest CLS (patrz punkty 4.2 i 4.4), który zaobserwowano u 18% pacjentów z medianą czasu do wystąpienia CLS wynoszącą 6 dni.

Reakcje niepożądane występujące u ≥ 20% pacjentów leczonych produktem ELZONRIS obejmowały hipoalbuminemię, podwyższony aktywność transaminaz, małopłytkowość, nudności, zmęczenie i gorączkę.

Reakcje niepożądane 3. stopnia i stopni wyższych zgodnie z Powszechnymi Kryteriami Terminologicznymi dla Zdarzeń Niepożądanych (ang. *Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*), występujące u > 5% pacjentów obejmowały podwyższony aktywność transaminaz, małopłytkowość i niedokrwistość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość reakcji niepożądanych została przedstawiona zgodnie z klasyfikacją grup układowo-narządowych MedDRA. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zdefiniowana jest następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100).

Reakcje niepożądane opisane w niniejszej części zostały rozpoznane w trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi (N=176), w tym 89 pacjentów z BPDCN. W badaniach tych, produktu ELZONRIS stosowany był w ramach monoterapii w dawkach 7 mcg/kg (12/176, 7%), 9 mcg/kg (9/176, 5%) oraz 12 mcg/kg (155/176, 88%). Częstość występowania i stopień ciężkości reakcji niepożądanych u pacjentów z BPDCN były podobne do obserwowanych w całej populacji badanej.

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych wg. klasyfikacji grup układowo-narządowych MedDRA

Klasa układowo-narządowa MedDRA	**Częstotliwość występowania wszystkich stopni wg. CTCAE**	**Częstotliwość występowania 3. stopnia i wyższych wg. CTCAE**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	**Często** Zapalenie tkanki łącznej **Niezbyt często** Zapalenie płuc Zakażenie dróg moczowych Zapalenie dziąseł	Brak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	**Bardzo często** Małopłytkowość Niedokrwistość	**Bardzo często** Małopłytkowość **Często**

Klasa układowo-narządowa MedDRA	**Częstotliwość występowania wszystkich stopni wg. CTCAE**	**Częstotliwość występowania 3. stopnia i wyższych wg. CTCAE**
	Często Neutropenia gorączkowa Neutropenia Leukopenia Leukocytoza Limfopenia	Neutropenia gorączkowa Niedokrwistość Neutropenia Leukopenia Limfopenia **Niezbyt często** Leukocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	**Często** Zespół wyrzutu cytokin	**Niezbyt często** Zespół wyrzutu cytokin
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**Bardzo często** Hipoalbuminemia **Często** Zmniejszenie łaknienia Zespół rozpadu guza Hiperglikemia Hiperurykemia Hipokalcemia Hipomagnezemia Hiponatremia Hipokaliemia Hiperkaliemia Hiperfosfatemia **Niezbyt często** Hipofosfatemia Kwasica mleczanowa Kwasica	**Często** Zespół rozpadu guza Hiperglikemia Hipoalbuminemia Hiponatremia **Niezbyt często** Hiperurykemia Hipokalcemia Hipokaliemia Kwasica mleczanowa Kwasica
Zaburzenia psychiczne	**Często** Stan splątania **Niezbyt często** Lęk Depresja Bezsenność Zmiany stanu psychicznego	Brak
Zaburzenia układu nerwowego	**Często** Omdlenie Ból głowy Zawroty głowy **Niezbyt często** Encefalopatia Encefalopatia metaboliczna Zdarzenie mózgowo-naczyniowe Porażenie twarzy Zaburzenie smaku Pogorszenie stanu stwardnienia rozsianego Senność Parestezja Parosmia Obwodowa neuropatia ruchowa Obwodowa neuropatia czuciowa	**Często** Omdlenie **Niezbyt często** Zdarzenie mózgowo-naczyniowe Encefalopatia metaboliczna
Zaburzenia oka	**Często** Nieostre widzenie **Niezbyt często** Krwotok spojówkowy Przekrwienie oka Męty ciała szklistego	Brak
Zaburzenia serca	**Często** Wysięk osierdziowy Tachykardia	**Niezbyt często** Migotanie komór Wysięk osierdziowy

Klasa układowo-narządowa MedDRA	Częstotliwość występowania wszystkich stopni wg. CTCAE	Częstotliwość występowania 3. stopnia i wyższych wg. CTCAE
	Tachykardia zatokowa **Niezbyt często** Migotanie komór Ekstrasystolia nadkomorowa Migotanie przedsionków Bradykardia Zawał mięśnia sercowego	Tachykardia zatokowa Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	**Bardzo często** Zespół przesiąkania włośniczkowego Niedociśnienie[a] **Często** Zaczerwienienie **Niezbyt często** Nadciśnienie Krwiak	**Często** Zespół przesiąkania włośniczkowego Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**Często** Hipoksja Obrzęk płuc Duszność Krwotok z nosa Wysięk opłucnowy Kaszel **Niezbyt często** Niewydolność oddechowa Świszczący oddech Ból ustno-gardłowy Przyspieszony oddech	**Często** Hipoksja Obrzęk płuc **Niezbyt często** Niewydolność oddechowa Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	**Bardzo często** Nudności Wymioty **Często** Zaburzenie połykania Biegunka Zapalenie jamy ustnej Niestrawność Suchość w ustach Zaparcie **Niezbyt często** Rozdęcie jamy brzusznej Ból brzucha Krwawienie dziąseł Powstawanie pęcherzy na języku Krwiak języka	**Niezbyt często** Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	**Często** Hiperbilirubinemia	Brak
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	**Często** Świąd Wysypka[b] Nadmierna potliwość Wybroczyny **Niezbyt często** Obrzęk naczynioruchowy Opuchlizna twarzy Erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa Pokrzywka Łysienie Ból skórny Zastoinowe zapalenie skóry Zimne poty Sucha skóra	**Niezbyt często** Obrzęk naczynioruchowy Wysypka

Klasa układowo-narządowa MedDRA	**Częstotliwość występowania wszystkich stopni wg. CTCAE**	**Częstotliwość występowania 3. stopnia i wyższych wg. CTCAE**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	**Często** Ból pleców Ból kości Ból mięśni Ból stawów Ból w kończynach Osłabienie mięśni **Niezbyt często** Ból mięśniowo-szkieletowy Ból kości guzicznej Skurcze mięśni Rabdomioliza	**Niezbyt często** Ból pleców Ból stawów Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	**Często** Ostre uszkodzenie nerek **Niezbyt często** Niewydolność nerek Zatrzymanie moczu Ból dróg moczowych Częstomocz Białkomocz	**Niezbyt często** Ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**Bardzo często** Gorączka Dreszcze Zmęczenie[c] Obrzęk obwodowy[d] **Często** Choroba przypominająca grypę Ból klatki piersiowej Ból Złe samopoczucie **Niezbyt często** Nietolerancja leków Hipotermia Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej	**Często** Zmęczenie **Niezbyt często** Gorączka Dreszcze Obrzęk obwodowy Nietolerancja leków
Badania diagnostyczne	**Bardzo często** Podwyższony aktywność transaminaz[e] Przyrost masy ciała **Często** Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi Podwyższony poziom kreatyniny we krwi Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi Podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji Podwyższony międzynarodowy współczynnik normalizowany **Niezbyt często** Obniżony poziom fibrynogenu we krwi Pozytywny wynik badania na obecność bakterii Spadek masy ciała	**Bardzo często** Podwyższony aktywność transaminaz **Niezbyt często** Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi Pozytywny wynik badania na obecność bakterii
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	**Często** Reakcja związana z infuzją Stłuczenie	**Niezbyt często** Reakcja związana z infuzją

[a] W tym niedociśnienie zabiegowe, niedociśnienie ortostatyczne
[b] W tym wysypka krostkowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista
[c] W tym osłabienie, ospałość
[d] W tym obrzęk uogólniony, obrzęk, opuchlizna obwodowa, zatrzymanie płynów, przeładowanie płynami, obrzęk okołooczodołowy, hiperwolemia
[e] W tym podwyższony poziom ALT/AST, podwyższony wynik badania czynności wątroby, podwyższony poziom enzymów wątrobowych

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zespół przesiąkania włośniczkowego
Zespół przesiąkania włośniczkowego odnotowano u 18% (32/176), przy czym 2. stopień obserwowano u 12% (21/176), 3. stopień u 3% (6/176), 4. stopień u 1% (2/176), oraz przypadki śmiertelne u 1,7% (3/176). Z 25 pacjentów, którzy ponownie przystąpili do leczenia po wystąpieniu CLS, tylko 1 pacjent doznał nawrotu CLS. Mediana czasu do wystąpienia CLS była krótka (6 dni), przy czym za wyjątkiem 2 osób u wszystkich pacjentów CLS wystąpił po raz pierwszy w trakcie cyklu 1. U żadnego z pacjentów nie doszło do pierwszego wystąpienia CLS po cyklu 2. Ogólna częstość występowania CLS kształtowała się podobnie u pacjentów BPDCN (20%, 18/89), przy czym 2. stopień obserwowano u 12 % (11/89), 3. stopień u 2 % (2/89), 4. stopień u 2% (2/89) oraz odnotowano 3 przypadki śmiertelne (3%). Przed podaniem produktu ELONRIS należy stwierdzić, czy pacjenci wykazują należytą czynność serca (patrz punkty 4.2 and 4.4).

Hepatotoksyczność
Podwyższone poziomy ALT i AST odnotowano jako reakcje niepożądane odpowiednio u 47% (83/176) i 46% (81/176) pacjentów leczonych produktem ELZONRIS w monoterapii. Wzrost poziomu ALT i AST ≥ 3. stopnia zaobserwowano odpowiednio u 23% (40/176) i 23% (40/176) pacjentów. Podwyższone poziomy enzymów wątrobowych wystąpiły u większości pacjentów w cyklu 1, przy czym były on odwracalne w momencie wstrzymania dawkowania (patrz punkt 4.4). Podobny czas wystąpienia i częstość obserwowano u pacjentów z BPDCN, z których 51% (45/89) doświadczyło zdarzeń niepożądanych w postaci podwyższonych poziomów ALT i AST, przy czym zwiększenie aktywności ALT i AST ≥ 3. stopnia zgłoszono u 28% (25/89) i 29% (26/89) odpowiednio. Dwóch pacjentów z BPDCN spełniało kryteria laboratoryjne Reguły Hy'a; w obu przypadkach nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych odnotowano w trakcie Cyklu 1.

Nieprawidłowości hematologiczne
Małopłytkowość zaobserwowano u 30% (53/176) pacjentów leczonych produktem ELZONRIS w monoterapii i u 35 % (31/89) pacjentów z BPDCN. Małopłytkowość ≥ 3. stopnia odnotowano u 23% (40/176) pacjentów leczonych produktem ELZONRIS w monoterapii i u 26% (23/89) pacjentów z BPDCN. Większość zdarzeń małopłytkowości obserwowano w cyklu 1 oraz cyklu 2 leczenia. Neutropenię zaobserwowano u 9% (15/176) pacjentów leczonych produktem ELZONRIS w monoterapii i u 11% (10/89) pacjentów z BPDCN, ze zdarzeniami ≥ 3. stopnia występującymi odpowiednio u 6% (11/176) i 8% (7/89) pacjentów.

Nadwrażliwość
Reakcje o charakterze nadwrażliwości obserwowano u 19% (33/176) pacjentów leczonych produktem ELZONRIS w monoterapii oraz u 17% (15/89) pacjentów z BPDCN, ze zdarzeniami ≥ 3. stopnia odnotowanymi odpowiednio u 3% (6/176) i 4% (4/89) pacjentów (patrz punkt 4.4).

Immunogenność
Ocenę odpowiedzi immunologicznej przeprowadzono w oparciu o analizę reaktywności wiązania surowiczego przeciwko tagraksofuspowi (przeciwciała przeciwlekowe; ADA) oraz obecności przeciwciał neutralizujących poprzez hamowanie aktywności funkcjonalnej. Do oceny odpowiedzi immunologicznej wykorzystano dwa testy immunologiczne. Pierwszy z nich posłużył do oznaczenia reaktywności skierowanej przeciwko tagraksofuspowi (ADA), podczas gdy drugi wykrywał reaktywność przeciwko stanowiącej element tagraksofuspu interleukinie-3 (IL-3). Dwa testy

komórkowe posłużyły do oznaczenia obecności przeciwciał neutralizujących, wykorzystując mechanizm hamowania komórkowej aktywności funkcjonalnej.

Wśród 190 pacjentów leczonych produktem ELZONRIS w czterech badaniach klinicznych:

- 94% (176/187) pacjentów kwalifikujących się do oceny pod kątem istniejących ADA w punkcie początkowym przed podjęciem leczenia uzyskało wynik pozytywny, przy czym u 27% stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących. Wysoki współczynnik występowania ADA w punkcie początkowym był zgodnym z przewidywanym z uwagi na szczepienia przeciwko błonicy.

- 100% (N=170) pacjentów kwalifikujących się do oceny na obecność ADA pojawiających się w trakcie leczenia uzyskało wynik pozytywny, przy czym większość pacjentów wykazywało wzrost miana ADA pod koniec Cyklu 2 leczenia produktem ELZONRIS.

- 92% (155/169) ADA-pozytywnych pacjentów kwalifikujących się do oceny na obecność przeciwciał neutralizujących po okresie leczenia uzyskało wynik pozytywny.

- 75% (129/171) pacjentów kwalifikujących się do oceny na obecność przeciwciał anty-IL-3 pojawiających się w trakcie leczenia uzyskało wynik pozytywny, przy czym większość pacjentów uzyskało taki wynik do Cyklu 3 stosowania produktu ELZONRIS.

- 74% (93/126) pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał anty-IL-3 oraz kwalifikowali się do oceny na obecność przeciwciał neutralizujących, uzyskało również pozytywny wynik w zakresie obecności przeciwciał neutralizujących.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W trakcie stosowania produktu ELZONRIS nie odnotowano żadnych przypadków przedawkowania. W razie przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji niepożądanych, oraz niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC: L01XX67

Mechanizm działania

Tagraksofusp jest skierowaną przeciwko CD123 cytotoksyną w postaci rekombinowanego białka fuzyjnego utworzonego z połączenia ludzkiej interleukiny-3 (IL-3) i toksyny błoniczej o skróconym łańcuchu (DT), której działanie koncentruje się na komórkach z ekspresją CD123. Tagraksofusp nieodwracalnie hamuje syntezę białek w komórkach docelowych przez inaktywację czynnika elongacyjnego 2 (EF2), prowadząc do apoptozy (śmierci komórki).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie STML-401-0114 było wieloetapowym (etap 1 – zwiększenie dawki, etap 2 – rozszerzenie, etap 3 – potwierdzający, etap 4 – kontynuacja leczenia), nierandomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem produktu ELZONRIS. Produktu ELZONRIS podano 65 nieleczonym wcześniej oraz 19 leczonym wcześniej pacjentom z BPDCN zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia, którzy otrzymywali dawkę 12 mcg/kg w dniach 1-5 wielokrotnych 21-dniowych cykli (Tabela 4). Pacjenci z czynną lub podejrzewaną białaczką OUN nie zostali włączeni do badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym był stopień odpowiedzi całkowitej (CR; całkowite ustąpienie choroby) / klinicznej odpowiedzi całkowitej (CRc; CR z resztkowymi nieprawidłowościami skórnymi, nie wskazującymi na czynną chorobę). U wszystkich 65 nieleczonych wcześniej pacjentów, produktu ELZONRIS skutkował wartościami CR/CRc rzędu 56,9% (95% CI: 44,0; 69,2), wliczając w to 13 pacjentów włączonych do kohorty potwierdzającej w zakresie skuteczności, u których CR/CRc wyniosło 53,8% (95% CI: 25,1, 80,8). (Tabela 5).

W Tabeli 4 przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów, podczas gdy w Tabeli 5 zestawiono kluczowe wskaźniki skuteczności.

Tabela 4: Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z nieleczonym wcześniej BPDCN, otrzymujących produktu ELZONRIS w dawce 12 mcg/kg

Parametr	**Nieleczony BPDCN N=65**
Płeć, N (%)	
Mężczyzna	52 (80)
Kobieta	13 (20)
Rasa, N(%)	
Biała	57 (88)
Inna	8 (12)
Wiek (w latach)	
Mediana	68
Minimum, Maksimum	22, 84
Skala sprawności wg ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
Wyjściowy stan BPDCN, N (%)	
Skóra	60 (92)
Szpik kostny	32 (49)
Krew obwodowa	17 (26)
Węzły chłonne	33 (51)
Trzewnie	10 (15)

Tabela 5: Wskaźniki skuteczności u pacjentów z nieleczonym uprzednio BPDCN, otrzymujących produktu ELZONRIS w dawce 12 mcg/kg

Parametr	Kohorta potwierdzająca N=13	Nieleczony BPDCN N=65
Stopień odpowiedzi		
Odsetek CR/CRc*, N (%)	7 (54)	37 (57)
(95% CI)	(25,1; 80,8)	(44,0; 62,9)
Czas trwania CR/CRc (w miesiącach)**		
Mediana	nie określono	7,3
Minimum, Maksimum	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Całkowity stopień odpowiedzi, N (%)	10 (77)	49 (75)
(95% CI)	(46,2; 95,0)	(63,1; 85,2)
Pomost do przeszczepu komórek macierzystych		
Odsetek, N (%)	6 (46)	21 (32)
(95% CI)	(19,2; 74,9)	(21,2; 45,1)
Całkowite przeżycie		
Mediana	18,9 (5,2; nie określono)	12,3 (9,3; 35,9)
Minimum, Maksimum	0,2; 28,9	0,2; 49,7
Przeżycie 12-miesięczne, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
Przeżycie 18-miesięczne, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6, 60,5)
Przeżycie 24-miesięczne, % (95% CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc definiowana jest jako odpowiedź całkowita z resztkowymi nieprawidłowościami skórnymi, nie wskazującymi na czynną chorobę.
** Czas trwania CR/CRc obejmuje pacjentów pomostowanych do przeszczepu komórek macierzystych

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ELZONRIS we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonym wskazaniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę tagraksofuspu poddano ocenie u 43 pacjentów z BPDCN. U większości tych pacjentów (n=38) stwierdzono istniejące już przeciwciała przeciwlekowe (ADA) ukierunkowane na składnik toksyny błoniczej (DT), wytworzone wskutek przyjętych uprzednio szczepień. Obecność istniejących wcześniej ADA skutkowała wyższym klirensem i niższymi stężeniami tagraksofuspu. W trakcie leczenia, u wszystkich pacjentów odnotowano wysokie miana ADA oraz znacznie obniżone poziomy wolnego tagraksofuspu (patrz poniżej). Wszystkie dane podane poniżej oparte są na wartościach wolnych stężeń tagraksofuspu u pacjentów z BPDCN, u których nie stwierdzono istniejących wcześniej przeciwciał przeciwlekowych (ADA, n=5) w pierwszym cyklu leczenia. W odniesieniu do pacjentów z BPDCN, u których stwierdzono wcześniej istniejące ADA (n=38), podano informacje o charakterze opisowym.

Dystrybucja
Po podaniu produktu ELZONRIS w dawce 12 mcg/kg drogą 15-minutowej infuzji u pacjentów z BPDCN bez istniejących wcześniej przeciwciał przeciwlekowych (ADA, N=5), średnie (SD) pole pod krzywą niezwiązanego stężenia leku w osoczu w czasie ($AUC_{unbound}$) dla wolnego tagraksofuspu w

Dniu 1 pierwszego cyklu leczenia (C1D1) wynosiło 230 (123) godz.*mcg/l a maksymalne niezwiązane stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło 162 (58,1) mcg/l.

Średnia (SD) objętość dystrybucji wolnego tagraksofuspu w C1D1 wynosiła 5,1 (1,9) l u 4 pacjentów z BPDCN bez istniejących wcześniej ADA.

Eliminacja
Oczekuje się, że tagraksofusp jest degradowany do peptydów i tworzących go aminokwasów poprzez proteolizę, bez udziału enzymów CYP lub transporterów.

Średni (SD) klirens wolnego tagraksofuspu w C1D1 wynosił 7,1 (7,2) l/godz. u 4 pacjentów z BPDCN bez istniejących wcześniej ADA, podczas gdy średni (SD) końcowy okres półtrwania tagraksofuspu wynosił 0,7 (0,3) godziny.

Wpływ powstawania przeciwciał przeciwlekowych na farmakokinetykę
U pacjentów z istniejącymi wcześniej ADA obserwowano niższe stężenia niezwiązanego tagraksofuspu w osoczu (AUC i C_{max}) w C1D1 niż u pacjentów, u których nie stwierdzono istniejących ADA. Z uwagi na wynikające z obecności ADA ograniczenia metody bioanalitycznej, nie można podać ilościowych parametrów farmakokinetycznych odnoszących się do tych pacjentów.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Dane zebrane podczas Cyklu 3 wykazały podwyższone miana ADA oraz znacznie obniżone stężenia wolnego tagraksofuspu. Niemniej, mimo zmniejszonej ekspozycji na produktu wykazano kliniczną skuteczność poza Cyklem 1. Z uwagi na ograniczenia metody bioanalitycznej, przydatność stężeń wolnego tagraksofuspu jako predyktora odpowiedzi ma ograniczony charakter.

Farmakokinetyka w populacjach specjalnych
Z uwagi na ograniczenia metody bioanalitycznej, przyjmuje się, że właściwości farmakokinetyczne tagraksofuspu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby jak również wpływ masy ciała, wieku i płci pozostają nieokreślone.

Dzieci i młodzież
Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki tagraksofuspu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości i genotoksyczności tagraksofuspu. Ponieważ tagraksofusp jest rekombinowanym białkiem, nie przewiduje się bezpośredniej interakcji leku z DNA.

Przy zastosowaniu odpowiedników przewidzianych dla ludzi dawek równych lub wyższych od 1,6-krotności zalecanej dawki opartej na powierzchni ciała, obserwowano ciężką degenerację/martwicę kanalików nerek u makaków jawajskich. Przy zastosowaniu odpowiedników przewidzianych dla ludzi dawek równych zalecanym, obserwowano degenerację/martwicę splotu naczyniówkowego u makaków jawajskich. Zmiany te na ogół odnotowywano po 5 dniach codziennego dawkowania. Nie przeprowadzono oceny odwracalności zmian przy niższych dawkach, niemniej stwierdzono, że zmiany były nieodwracalne i ulegały stopniowemu pogorszeniu przy odpowiedniku przewidzianej dla ludzi dawki 1,6-krotnie wyższej od zalecanej w czasie 3 tygodni od momentu wstrzymania dawkowania. Powyższe zmiany w nerkach i splocie naczyniówkowym uznaje się za prawdopodobnie istotne dla sytuacji klinicznej.

Nie przeprowadzono żadnych badań płodności w wykorzystaniem tagraksofuspu. Ocena ryzyka przeprowadzona w oparciu o literaturę wskazuje, że ekspozycją na egzogenną IL-3 lub blokada sygnalizacji IL-3 może mieć działanie embriotoksyczne na procesy krwiotwórcze płodu oraz rozwój zarodka i płodu. Wpływ ekspozycji na toksynę błoniczą na rozwój łożyska oraz zarodka i płodu pozostaje nieznany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamol
Sodu chlorek
Sorbitol (E420)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
3 lata.

Po otwarciu
Biorąc pod uwagę względy mikrobiologiczne, produkt medyczny należy rozcieńczyć i podać w formie infuzji niezwłocznie po otwarciu.

Po sporządzeniu roztworu do infuzji
Wykazano, że produkt zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność w postaci przeznaczonej do użycia przez 4 godziny przy temperaturze 25 °C.

Biorąc pod uwagę względy mikrobiologiczne, produkt należy niezwłocznie wykorzystać. W przypadku, gdy produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast po sporządzeniu, odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania w postaci przeznaczonej do użycia przed wykorzystaniem produktu spoczywa na użytkowniku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym (-20 °C ±5 °C).

Po rozmrożeniu, nie zamrażać ponownie.

Fiolkę należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I plus z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym/plastikowym kapslem typu flip-off, zawierająca 1 ml koncentratu.

Opakowanie zawierające 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności
Należy przestrzegać procedur właściwego operowania produktem, dotyczących m.in. osobistego wyposażenia ochronnego (np. rękawic), oraz usuwania leków przeciwnowotworowych.

Roztwór do infuzji powinien być sporządzany przez fachowy personel medyczny, z zastosowaniem odpowiedniej techniki aseptycznej podczas całego procesu operowania produktem.

Sporządzenie i podanie

Sporządzenie infuzji
Należy upewnić się, że przed rozmrożeniem produktu ELZONRIS dostępne są następujące elementy wyposażenia:

- Jedna pompa infuzyjna strzykawkowa
- Jedna pusta, jałowa fiolka o poj. 10 ml
- Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań
- Trzy sterylne strzykawki 10 ml
- Jedna sterylna strzykawka 1 ml
- Jeden mini-dwukanalikowy łącznik typu Y
- dren o mikrośrednicy (ang. *microbore*)
- filtr polieterosulfonowy o średnicy porów 0,2 i niskim wiązaniu białek do linii infuzyjnej

Stosować wyłącznie jeśli roztwór jest klarowny i bezbarwny, lub zawiera kilka białych do półprzezroczystych cząsteczek.
Rozmrażać fiolki pozostawiając je w zewnętrznym opakowaniu kartonowym przez czas do 1 godziny w temperaturze 25 °C lub niższej. Po rozmrożeniu nie zamrażać fiolki ponownie.

Określenie wielkości dawki
Wzór obliczenia łącznej dawki produktu ELZONRIS (ml), którą należy podać (patrz punkt 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS (mcg/kg) x masa ciała pacjenta (kg)}}{\text{Stężenie rozcieńczonej fiolki (100 mcg/ml)}} = \text{Łączna dawka (ml) do podania}$$

Proces sporządzanie końcowej dawki produktu ELZONRIS obejmuje 2 następujące kroki:

Krok 1 - sporządzenie 10 ml roztworu produktu ELZONRIS o stężeniu 100 mcg/ml
- Używając sterylnej strzykawki 10 ml, należy przenieść 9 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do pustej jałowej fiolki o pojemności 10 ml.
- Ruchem wirowym delikatnie rozmieszać zawartość fiolki produktu ELZONRIS, zdjąć kapsel, a następnie pobrać 1 ml rozmrożonego produktu ELZONRIS z zawierającej produkt fiolki używając sterylnej strzykawki 1 ml.
- Przenieść 1 ml produktu ELZONRIS do fiolki o poj. 10 ml zawierającej 9 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Delikatnie obrócić fiolkę do góry dnem co najmniej trzykrotnie, aby wymieszać zawartość. Nie wstrząsać energicznie.
- Po rozcieńczeniu, końcowe stężenie produktu ELZONRIS wynosić będzie 100 mcg/ml.

Krok 2 – Przygotowanie zestawu do infuzji produktu ELZONRIS
- Obliczyć wymaganą objętość rozcieńczonego produktu ELZONRIS (100 mcg/ml) stosownie do masy ciała pacjenta.
- Pobrać wymaganą objętość do nowej strzykawki (jeśli dawka wyliczona dla pacjenta wymaga podania więcej niż 10 ml of rozcieńczonego produktu ELZONRIS (100 mcg/ml), należy powtórzyć Krok 1 wykorzystując drugą fiolkę produktu ELZONRIS). Strzykawkę zawierająca produktu ELZONRIS należy oznaczyć etykietą.
- Przygotować osobną strzykawkę z co najmniej 3 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, który zostanie wykorzystany do przepłukania zestawu infuzyjnego po podaniu dawki produktu ELZONRIS.
- Oznaczyć etykietą przeznaczoną do przepłukania strzykawkę zawierającą roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Podłączyć przeznaczoną do przepłukania strzykawkę zawierającą roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do jednego z ramion łącznika typu Y, upewniając się, że zacisk jest zamknięty.

- Podłączyć strzykawkę z produktem do drugiego ramienia łącznika typu Y, upewniając się że zacisk jest zamknięty.
- Podłączyć wyjście łącznika typu Y do drenu o mikrośrednicy.
- Zdjąć zamknięcie z wejścia do filtra 0.2 µm i podłączyć je do końcówki drenu o mikrośrednicy.
- Zdjąć zacisk z ramienia łącznika typu Y podłączonego do przeznaczonej do przepłukania strzykawki zawierającej roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zalać łącznik typu Y do rozgałęzienia (nie zalewać całego zestawu do infuzji roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań). Ponownie zacisnąć zacisk na linii łącznika typu Y podłączonego do przeznaczonego do płukania roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Zdjąć zamknięcie z wyjścia filtra 0,2 µm i odłożyć na bok. Zdjąć zacisk z ramienia łącznika typu Y podłączonego do strzykawki z produktem i zalać cały zestaw do infuzji, włącznie z filtrem. Zamknąć ponownie wyjście filtra i zacisnąć zacisk na linii łącznika typu Y po stronie produktu. Zestaw do infuzji jest gotowy do podania dawki.

Rozcieńczony roztwór powinien być wykorzystany niezwłocznie po sporządzeniu.

Podanie

1. Założyć dostęp żylny i podtrzymywać za pomocą sterylnego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
2. Podać przygotowaną dawkę produktu ELZONRIS w drodze infuzji przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej w czasie 15 minut. Łączny czas trwania infuzji będzie kontrolowany przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej w celu podania całości dawki oraz roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do przepłukania w czasie 15 minut.
3. Umieścić strzykawkę z produktem ELZONRIS w pompie infuzyjnej strzykawkowej i zdjąć zacisk na ramieniu łącznika typu Y po stronie produktu ELZONRIS, a następnie podać przygotowaną dawkę produktu ELZONRIS.
4. Po opróżnieniu strzykawki z produktem ELZONRIS, należy wyjąć ją z pompy i umieścić przeznaczoną do przepłukania strzykawkę zawierającą roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w pompie infuzyjnej strzykawkowej.
5. Zdjąć zacisk na ramieniu łącznika typu Y po stronie przeznaczonego do przepłukania roztworu chlorku 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań i wznowić infuzję przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej zachowując określony wcześniej przepływ, żeby wypłukać pozostałości dawki produktu ELZONRIS z linii infuzyjnej i w ten sposób dokończyć podanie kompletnej dawki.

Usuwanie

Produktu ELZONRIS jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1504/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 stycznia 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem leku ELZONRIS do obrotu w każdym z Państw Członkowskich, Podmiot Odpowiedzialny musi uzgodnić treści i format programu edukacyjnego, w tym kwestie środków komunikacji, sposobów dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu, z Właściwym Organem Krajowym.

Program edukacyjny skierowany jest do fachowego personelu medycznego, aby poszerzyć ich wiedzę na temat wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych określonych reakcji niepożądanych związanych z zespołem wycieku włośniczkowego (CLS).

Podmiot Odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym z Państw Członkowskich, w których lek ELZONRIS zostanie wprowadzony do obrotu, członkowie fachowego personelu medycznego, którzy prawdopodobnie będą stosować lek ELZONRIS otrzymają następujący pakiet edukacyjny:

- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego
- Karta Alertu Pacjenta

- **Przewodnik dla fachowego personelu medycznego**:
  - Opis CLS, który może wystąpić przy leku ELZONRIS
  - Przed rozpoczęciem terapii lekiem ELZONRIS należy zbadać czynność serca oraz sprawdzić poziom albuminy w surowicy
  - W trakcie leczenia należy monitorować poziom albuminy w surowicy, przyrost masy ciała, wystąpienie nowego obrzęku lub pogorszenie istniejącego, w tym obrzęk płuc oraz niedociśnienie, w tym niestabilność hemodynamiczną
  - Należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia CLS i rozpoznawaniu objawów CLS.
  - Pacjenci powinni otrzymać karty alertu pacjenta

- **Karta alertu pacjenta:**
  - Informuje, że leczenie lekiem ELZONRIS może zwiększyć potencjalne ryzyko wystąpienia CLS
  - Opisuje objawy przedmiotowe i podmiotowe CLS
  - Wskazuje, że pacjenci, o których wystąpi lub którzy podejrzewają CLS powinni niezwłocznie skontaktować się z osobą, która wystawiła receptę
  - Zawiera dane kontaktowe osoby, która wystawiła receptę na lek ELZONRIS

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu uzyskania dalszych danych w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności leku ELZONRIS, Podmiot Odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki opartego na rejestrze badania przeprowadzonego u pacjentów z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN*) zgodnie z uzgodnionym protokołem.	Sprawozdania przedkładane w ramach corocznej ponownej

Opis	Termin
	oceny

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji
tagraksofusp

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 mg tagraksofuspu w 1 ml koncentratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Trometamol, sodu chlorek, sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji
1 mg/ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym.
Fiolkę należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1504/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat sterylny
tagraksofusp
i.v. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 mg/ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji
tagraksofusp

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ELZONRIS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku ELZONRIS
3. Jak podawać lek ELZONRIS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ELZONRIS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ELZONRIS i w jakim celu się go stosuje

Lek ELZONRIS zawiera substancję czynną o nazwie tagraksofusp. Tagraksofusp jest lekiem przeciwnowotworowym składającym się z dwóch pochodzących z różnych źródeł białek. Jedno z białek potrafi eliminować komórki nowotworowe. Białko to dostarczane jest do komórki nowotworowej przed drugie z białek.

Lek ELZONRIS jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN*).
BPDCN jest nowotworem rzadkiego typu niedojrzałych komórek odpornościowych zwanych „plazmacytoidalnymi komórkami dendrytycznymi", który może wpływać na wiele organów, w tym skórę, szpik kostny i węzły chłonne.

2. Informacje ważne przed podaniem leku ELZONRIS

Kiedy nie stosować leku ELZONRIS
- jeśli pacjent ma uczulenie na tagraksofusp lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed zastosowaniem leku ELZONRIS oraz w trakcie leczenia należy poinformować lekarza, jeśli pacjent:

- nagle przybierze na wadze po rozpoczęciu leczenia, wystąpi u niego nowa lub pogorszy się obecna opuchlizna twarzy, kończyn lub stawów (obrzęk) lub zawroty głowy (objaw niskiego ciśnienia krwi). Mogą być to oznaki potencjalnie zagrażającego życiu schorzenia znanego jako

zespół przesiąkania włośniczkowego. Dalsze informacje na temat „zespołu przesiąkania włośniczkowego”, patrz punkt 4.
- wydaje podobny do gwizdu dźwięk w trakcie oddychania (świszczący oddech)/ma trudności z oddychaniem, ma pokrzywkę, wysypkę, swędzenie lub opuchliznę (objawy reakcji alergicznej).
- ma niski poziom płytek we krwi (małopłytkowość).
- ma niski poziom pewnego typu białych krwinek, tzw. neutrofili (neutropenia).
- u pacjenta występują zawroty głowy, obniżone oddawanie moczu, dezorientacja, wymioty, nudności, opuchlizna, zadyszka, lub zmiany rytmu serca (objawy zespołu rozpadu guza).
- ma nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby (możliwa oznaka ciężkiego poważnego uszkodzenia wątroby).
- ma dziedziczną nietolerancję fruktozy (ang. *hereditary fructose intolerance – HFI*), rzadkie zaburzenie genetyczne, które sprawia, że organizm pacjenta nie jest w stanie rozkładać cukrów zawartych w pokarmach i napojach.
- ma problemy z nerkami lub wątrobą.
- zaczyna miewać bóle głowy, czuje się zdezorientowany lub senny, ma problemy z mową, wzrokiem lub pamięcią.
- dowiedział się, że ma nowotwór ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W ramach leczenia tego nowotworu pacjent może otrzymywać inny lek.

Lekarz będzie monitorował pacjenta i regularnie wykonywał badania krwi, żeby upewnić się, że stosowanie tego leku jest dla pacjenta bezpieczne. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek problemy, leczenie może zostać tymczasowo wstrzymane i podjęte ponownie, kiedy pacjent poczuje się lepiej.

Dzieci i młodzież
Lek ELZONRIS nie jest wskazany dla osób poniżej 18 roku życia. Wynika to z faktu, że informacje dotyczące działania leku w tej grupie wiekowej są ograniczone.

Lek ELZONRIS a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować..

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek nie powinien być stosowany, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz w konsultacji z pacjentką zdecydują, że korzyść dla pacjentki przewyższa potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Pacjentka nie powinna karmić piersią w trakcie leczenia lekiem ELZONRIS oraz przez co najmniej tydzień po podaniu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy lek ELZONRIS przenika do mleka matki.

W terminie około tygodnia przez rozpoczęciem leczenia lekiem ELZONRIS u pacjentek, które mogą zajść w ciążę wykonany zostanie test ciążowy.

Pacjentka powinna stosować środki antykoncepcyjne przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku ELZONRIS. Pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem w kwestii najbardziej odpowiedniej metody antykoncepcji, lub jeśli zamierza przestać stosować środki antykoncepcyjne.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by tagraksofusp miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

ELZONRIS zawiera sorbitol (E420) i sód
Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli u pacjenta występuje rzadkie zaburzenie genetyczne znane jako dziedziczna nietolerancja fruktozy (HFI), pacjent nie może otrzymywać tego leku. Organizm

pacjentów z HFI nie jest w stanie rozkładać fruktozy, co może powodować ciężkie działania niepożądane.

Przed otrzymaniem leku, należy koniecznie poinformować lekarza, jeśli pacjent ma HFI, lub jeśli nie może już przyjmować słodkich pokarmów czy napojów, ponieważ czuje się niedobrze, wymiotuje, lub występują u niego nieprzyjemne działania takie jak wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, co oznacza, że jest zasadniczo „bezsodowy".

3. Jak podawać lek ELZONRIS

Lek ELZONRIS zostanie podany pacjentowi w szpitalu lub przychodni pod nadzorem lekarza.

Około godziny przed rozpoczęciem leczenia, pacjent otrzyma leki, które pomogą zapobiec wystąpieniu reakcji alergicznej, w tym leki przeciwhistaminowe, kortykosteroid oraz paracetamol.

Podawana pacjentowi ilość leku ELZONRIS zostanie obliczona przez lekarza na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecana dawka dobowa wynosi 12 mikrogramów na kilogram masy ciała pacjenta. Lek podawany jest w postaci wlewu do żyły (infuzja dożylna) w czasie 15 minut, raz na dobę, przez 5 pierwszych dni 21-dniowego cyklu.

W ramach pierwszego cyklu, lek zostanie podany pacjentowi w szpitalu. Pacjent będzie monitorowany w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki, na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Leczenie obejmuje zazwyczaj więcej niż jeden cykl. Lekarz określi, ile cykli leczenia powinien odbyć dany pacjent.

Jeśli pierwszy cykl nie wywoła problematycznych działań niepożądanych, drugi cykl leczenia będzie mógł odbyć się w przychodni. Pacjent będzie monitorowany w trakcie leczenia.

Pominięcie przyjęcia dawki leku ELZONRIS
Jest bardzo ważne, by pacjent terminowo zgłaszał się na wyznaczone wizyty w celu otrzymania leku ELZONRIS. W razie opuszczenia wizyty, należy zwrócić się do lekarza w celu wyznaczenia daty przyjęcia kolejnej dawki.

Przerwanie stosowania leku ELZONRIS
Nie należy przerywać leczenia lekiem ELZONRIS bez uprzedniej rozmowy z lekarzem. Przerwanie leczenia może spowodować pogorszenie stanu chorobowego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić lekarza lub pielęgniarki..

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane:
Należy **natychmiast** poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane, ponieważ mogą one wymagać pilnej pomocy lekarskiej:

- jakiekolwiek z poniższych lub ich połączenie: przyrost masy ciała, opuchlizna lub obrzmienie, które mogą być związane z mniej częstym oddawaniem moczu, trudności w oddychaniu, opuchnięcie brzucha lub uczucie pełności, oraz ogólne uczucie zmęczenia. Objawy te na ogół rozwijają się w bardzo szybkim tempie. Mogą one stanowić oznakę schorzenia zwanego

„zespołem wycieku włośniczkowego”, które powoduje wyciek krwi z drobnych naczyń krwionośnych do organizmu i wymaga pilnej pomocy lekarskiej..

Inne działania niepożądane:
Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy jakiekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób):
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi (obniżony poziom płytek krwi [małopłytkowość]; czerwonych krwinek [niedokrwistość]; obniżony poziom albuminy we krwi [hipoalbuminemia])
- Niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- Mdłości lub wymiotowanie (nudności; wymioty)
- Gorączka
- Dreszcze
- Zmęczenie
- Opuchlizna kończyn i/lub stawów (obrzęk obwodowy)
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej; podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej)
- Przyrost masy ciała

Często (mogą wystąpić u do 1 na 10 osób):
- Zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej)
- Obniżony poziom białych krwinek z gorączką/bez gorączki (neutropenia, leukopenia, limfopenia; neutropenia gorączkowa)
- Powikłania związane z rozpadem komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza)
- Reakcja na leczenia [w tym gorączka, mdłości, ból głowy, wysypka, gwałtowne bicie serca] (zespół wyrzutu cytokin)
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi [Podwyższony poziom białych krwinek (leukocytoza), podwyższony poziom kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia); obniżony poziom wapnia we krwi (hipokalcemia); obniżony poziom magnezu we krwi (hipomagnezemia); obniżony poziom sodu we krwi (hiponatremia); obniżony poziom potasu we krwi (hipokaliemia), podwyższony poziom potasu we krwi (hiperkaliemia), podwyższony poziom fosforanu we krwi (hiperfosfatemia), podwyższony poziom barwnika żółciowego we krwi (hiperbilirubinemia), podwyższony poziom cukru we krwi (hiperglikemia), wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, podwyższony międzynarodowy współczynnik normalizowany]
- Zmniejszenie łaknienia
- Poczucie zdezorientowania
- Omdlenie
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Nieostre widzenie
- Obecność płynu wokół serca (wysięk osierdziowy)
- Nieprawidłowe lub szybkie bicie serca (tachykardia, tachykardia zatokowa)
- Rumieńce (zaczerwienienie)
- Obniżony poziom tlenu we krwi (hipoksja)
- Obecność płynu w płucach (obrzęk płuc)
- Nagromadzenie płynu wokół płuc, które powoduje duszności (wysięk opłucnowy)
- Trudności w oddychaniu (duszność)
- Krwotoki z nosa
- Kaszel
- Trudności w połykaniu (dysfagia)
- Biegunka
- Zaparcie
- Suchość w ustach lub obrzmiała i obolała jama ustna (zapalenie jamy ustnej)
- Niestrawność
- Swędząca skóra (świąd)
- Wysypki na skórze

- Nadmierna potliwość
- Bardzo małe, fioletowe, czerwone, lub brązowe plamki na skórze (wybroczyny)
- Ból barków, szyi, nadgarstków, nóg, i/lub ramion (ból kończyn), klatce piersiowej, plecach, stawach (artralgia), mięśni (mialgia) lub kości.
- Słabość mięśni
- Nagłe zatrzymanie czynności nerek (ostre uszkodzenie nerek) i/lub nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (podwyższony poziom kreatyniny we krwi)
- Objawy podobne do grypy, takie jak bóle, gorączka i dreszcze
- Ból klatki piersiowej
- Ogólne złe samopoczucie
- Nieprawidłowy rytm pracy serca (wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie)
- Podwyższone poziomy enzymów we krwi wykazane w badaniach krwi (dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej i fosfokinazy kreatynowej)
- Zaczerwienienie, dreszcze, drgawki, gorączka, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi, gwałtowne bicie serca, nagłe opuchnięcie twarzy, języka, lub trudności w połykaniu w trakcie infuzji lub po infuzji w pierwszym dniu leczenia (reakcja związana z infuzją)
- Sińce (stłuczenie)

Niezbyt często: mogą wystąpić u do 1 na 100 osób:
- Zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- Zakażenie dróg moczowych
- Choroba dziąseł (zapalenie dziąseł), włącznie z krwawieniem dziąseł
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi [obniżony poziom fosforanu we krwi (hipofosfatemia), podwyższony poziom kwasu mlekowego w krwiobiegu (kwasica mleczanowa/kwasica), obniżony poziom białka umożliwiającego krzepnięcie krwi (obniżony poziom fibrynogenu we krwi)]
- Niecodzienne zmiany nastroju, w tym depresja i lęk
- Zaburzenia snu (bezsenność)
- Zaburzenia czynności mózgu (encefalopatia/ encefalopatia metaboliczna)
- Udar
- Utrata zdolności poruszania twarzą (paraliż twarzy)
- Utrzymujący się nieprzyjemny smak w ustach (zaburzenia smaku)
- Pogorszenie stanu stwardnienia rozsianego
- Senność
- Mrowienie lub drętwienie (parestezja, obwodowa neuropatia czuciowa)
- Słabość mięśni (obwodowa neuropatia ruchowa)
- Krwawienie w białku oka (krwotok spojówkowy)
- Zaczerwienienie oka (przekrwienie oka)
- Męty w oku (męty ciała szklistego)
- Nieregularne bicie serca, które może doprowadzić do zatrzymania serca (ekstrasystolia nadkomorowa, migotanie komór, migotanie przedsionków)
- Spowolniona praca serca (bradykardia)
- Atak serca (zawał mięśnia sercowego)
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- Płuca nie funkcjonują jak powinny, powodując duszności (niewydolność oddechowa)
- Hałaśliwe oddychanie (świszczący oddech)
- Ból w ustach i/lub gardle (ból jamy ustno-gardłowej)
- Przyspieszony oddech
- Wzdęcie żołądka i ból żołądka
- Pęcherze na języku
- Krwawy pęcherz na języku (krwiak języka)
- Opuchnięcie twarzy, języka, kończyn lub stawów (obrzęk naczynioruchowy)
- Zaczerwienienie, opuchnięcie i ból wnętrza dłoni lub podeszew stóp (zespół erytrodyzastezji dłoniowo-podeszwowej)
- Pokrzywka
- Wypadanie włosów (alopecja)
- Ból skóry

- Sucha, zaczerwieniona, swędząca skóra i/lub rany w dolnej części nóg (zastoinowe zapalenie skóry)
- Zimne poty
- Sucha skóra
- Ból stawów, mięśni i/lub kości, w tym kości ogonowej (ból mięśnioszkieletowy, ból kości guzicznej)
- Skurcze mięśni
- Ból mięśni, słabość, ciemny lub brązowy mocz (rabdomioliza)
- Niewydolność nerek
- Trudności w oddawaniu moczu
- Bóle w dolnej części placów/brzucha i/lub bolesne oddawanie moczu (ból dróg moczowych)
- Częste oddawanie moczu w ciągu dnia(częstomocz)
- Nieprawidłowe wyniki badania moczu [podwyższony poziom białka (białkomocz)
- Brak tolerancji na działania niepożądane leku (nietolerancja leku)
- Niska temperatura ciała (hipotermia)
- Gorączka lub niska temperatura ciała, przyspieszony rytm pracy serca, przyspieszony oddech (zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej)
- Wydłużony czas krzepnięcia krwi (wykazany w badaniach krwi)
- Pozytywny wynik badania na obecność bakterii
- Spadek masy ciała

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ELZONRIS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarta fiolka: przechowywać i transportować w stanie zamrożonym (-20 °C ±5 °C).

Fiolkę należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór: użyć niezwłocznie lub przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C i zużyć w ciągu 4 godzin. Po rozmrożeniu, nie zamrażać ponownie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Opiekujący się pacjentem fachowy personel medyczny usunie leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ELZONRIS
- Substancją czynną leku jest tagraksofusp. Każda fiolka zawiera 1 mg tagraksofuspu w 1 ml koncentratu.
- Pozostałe składniki to: trometamol, sodu chlorek, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „ELZONRIS zawiera sorbitol (E420) i sód").

Jak wygląda lek ELZONRISX i co zawiera opakowanie

ELZONRIS koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji (koncentrat sterylny) jest klarownym, bezbarwnym płynem. W płynie może być obecne kilka białych do półprzezroczystych cząsteczek.

Rozmiar opakowania to jedna szklana fiolka w opakowaniu kartonowe.

Podmiot odpowiedzialny
Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandia

Wytwórca
Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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
medicalinformation@menarinistemline.com

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ogólne środki ostrożności
Należy przestrzegać procedur właściwego operowania produktem, dotyczących m.in. osobistego wyposażenia ochronnego (np. rękawic), oraz usuwania leków przeciwnowotworowych.
Roztwór do infuzji powinien być sporządzany przez fachowy personel medyczny, z zastosowaniem odpowiedniej techniki aseptycznej podczas całego procesu operowania produktem.

Sporządzenie i podanie

Sporządzenie infuzji
Należy upewnić się, że przed rozmrożeniem produktu ELZONRIS dostępne są następujące elementy wyposażenia:

- Jedna pompa infuzyjna strzykawkowa
- Jedna pusta, jałowa fiolka o poj. 10 ml
- Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań
- Trzy sterylne strzykawki 10 ml
- Jedna sterylna strzykawka 1 ml
- Jeden mini-dwukanalikowy łącznik typu Y
- dren o mikrośrednicy (ang. *microbore*)
- filtr polieterosulfonowy o średnicy porów 0,2 i niskim wiązaniu białek do linii infuzyjnej

Stosować wyłącznie jeśli roztwór jest klarowny i bezbarwny, lub zawiera kilka białych do półprzezroczystych cząsteczek.
Rozmrażać fiolki pozostawiając je w zewnętrznym opakowaniu kartonowym przez czas do 1 godziny w temperaturze 25 °C lub niższej. Po rozmrożeniu nie zamrażać fiolki ponownie.

Określenie wielkości dawki
Wzór obliczenia łącznej dawki produktu ELZONRIS (ml), którą należy podać (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS (mcg/kg) x masa ciała pacjenta (kg)}}{\text{Stężenie rozcieńczonej fiolki (100 mcg/ml)}} = \text{Łączna dawka (ml) do podania}$$

Proces sporządzanie końcowej dawki leku ELZONRIS obejmuje 2 następujące kroki:

Krok 1 - sporządzenie 10 ml roztworu produktu ELZONRIS o stężeniu 100 mcg/ml
- Używając sterylnej strzykawki 10 ml, należy przenieść 9 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do pustej jałowej fiolki o pojemności 10 ml.
- Ruchem wirowym delikatnie rozmieszać zawartość fiolki leku ELZONRIS, zdjąć kapsel, a następnie pobrać 1 ml rozmrożonego produktu ELZONRIS z zawierającej produkt fiolki używając sterylnej strzykawki 1 ml.

- Przenieść 1 ml produktu ELZONRIS do fiolki o poj. 10 ml zawierającej 9 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Delikatnie obrócić fiolkę do góry dnem co najmniej trzykrotnie, aby wymieszać zawartość. Nie wstrząsać energicznie.
- Po rozcieńczeniu, końcowe stężenie produktu ELZONRIS wynosić będzie 100 mcg/ml.

Krok 2 – Przygotowanie zestawu do infuzji produktu ELZONRIS

- Obliczyć wymaganą objętość rozcieńczonego produktu ELZONRIS (100 mcg/ml) stosownie do masy ciała pacjenta.
- Pobrać wymaganą objętość do nowej strzykawki (jeśli dawka wyliczona dla pacjenta wymaga podania więcej niż 10 ml of rozcieńczonego produktu ELZONRIS (100 mcg/ml), należy powtórzyć Krok 1 wykorzystując drugą fiolkę produktu ELZONRIS). Strzykawkę zawierająca lek ELZONRIS należy oznaczyć etykietą.
- Przygotować osobną strzykawkę z co najmniej 3 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, który zostanie wykorzystany do przepłukania zestawu infuzyjnego po podaniu dawki produktu ELZONRIS.
- Oznaczyć etykietą przeznaczoną do przepłukania strzykawkę zawierającą roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Podłączyć przeznaczoną do przepłukania strzykawkę zawierającą roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do jednego z ramion łącznika typu Y, upewniając się, że zacisk jest zamknięty.
- Podłączyć strzykawkę z produktem do drugiego ramienia łącznika typu Y, upewniając się że zacisk jest zamknięty.
- Podłączyć wyjście łącznika typu Y do drenu o mikrośrednicy.
- Zdjąć zamknięcie z wejścia do filtra 0,2 µm i podłączyć je do końcówki drenu o mikrośrednicy.
- Zdjąć zacisk z ramienia łącznika typu Y podłączonego do przeznaczonej do przepłukania strzykawki zawierającej roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zalać łącznik typu Y do rozgałęzienia (nie zalewać całego zestawu do infuzji roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań). Ponownie zacisnąć zacisk na linii łącznika typu Y podłączonego do przeznaczonego do płukania roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Zdjąć zamknięcie z wyjścia filtra 0,2 µm i odłożyć na bok. Zdjąć zacisk z ramienia łącznika typu Y podłączonego do strzykawki z produktem i zalać cały zestaw do infuzji, włącznie z filtrem. Zamknąć ponownie wyjście filtra i zacisnąć zacisk na linii łącznika typu Y po stronie produktu. Zestaw do infuzji jest gotowy do podania dawki.

Rozcieńczony roztwór powinien być wykorzystany niezwłocznie po sporządzeniu.

Podanie

1. Założyć dostęp żylny i podtrzymywać za pomocą sterylnego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
2. Podać przygotowaną dawkę produktu ELZONRIS w drodze infuzji przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej w czasie 15 minut. Łączny czas trwania infuzji będzie kontrolowany przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej w celu podania całości dawki oraz roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do przepłukania w czasie 15 minut.
3. Umieścić strzykawkę z produktem ELZONRIS w pompie infuzyjnej strzykawkowej i zdjąć zacisk na ramieniu łącznika typu Y po stronie produktu ELZONRIS, a następnie podać przygotowaną dawkę produktu ELZONRIS.
4. Po opróżnieniu strzykawki z produktem ELZONRIS, należy wyjąć ją z pompy i umieścić przeznaczoną do przepłukania strzykawkę zawierającą roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w pompie infuzyjnej strzykawkowej.
5. Zdjąć zacisk na ramieniu łącznika typu Y po stronie przeznaczonego do przepłukania roztworu chlorku 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań i wznowić infuzję przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej zachowując określony wcześniej przepływ, żeby wypłukać

pozostałości dawki produktu ELZONRIS z linii infuzyjnej i w ten sposób dokończyć podanie kompletnej dawki.