

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELZONRIS 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado de solución para perfusión contiene 1 mg de tagraxofusp. Cada vial contiene 1 mg de tagraxofusp.

Tagraxofusp es una proteína de fusión de la toxina de la difteria y la interleucina 3 (IL-3) producida mediante tecnología de DNA recombinante en *Escherichia coli*.

Excipiente con efectos conocidos

Cada vial contiene 50 mg de sorbitol (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido transparente incoloro. Es posible que presente algunas partículas de blancas a translúcidas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ELZONRIS está indicado como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

ELZONRIS se debe administrar bajo la supervisión de un facultativo con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Se debe disponer del equipamiento de reanimación adecuado.

Posología

La dosis recomendada es de 12 mcg/kg de tagraxofusp administrados mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos, una vez al día, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. El periodo de administración puede ampliarse en caso de retrasos de la dosis hasta el día 10 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

Primer ciclo de tratamiento

El primer ciclo de ELZONRIS debe administrarse en el hospital. Se deben controlar los signos y síntomas de hipersensibilidad o síndrome de extravasación capilar de los pacientes (ver sección 4.4) hasta al menos 24 horas después de la última perfusión.

Ciclos de tratamiento posteriores

ELZONRIS se puede administrar en el hospital o en un ámbito ambulatorio idóneo que esté equipado para la supervisión intensiva de pacientes con neoplasias malignas hematológicas que están sometidos a tratamiento.

Medicación previa

Se debe administrar a los pacientes medicación previa: un antihistamínico H1 (p. ej., clorhidrato de difenhidramina), un antihistamínico H2, un corticoesteroide (p. ej., 50 mg de metilprednisolona intravenosa o equivalente) y paracetamol aproximadamente 60 minutos antes del inicio de la perfusión (ver sección 4.4).

Ajustes de la dosis

Se deben vigilar las constantes vitales y comprobar los niveles de albúmina, transaminasas y creatinina antes de preparar cada dosis de ELZONRIS. Ver la Tabla 1 para las modificaciones de la dosis recomendadas y la Tabla 2 para las guías del síndrome de extravasación capilar (SCLS).

Se deben vigilar las constantes vitales con frecuencia durante la administración de la dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la pauta posológica de ELZONRIS

Parámetro	Criterios de gravedad	Modificación de dosis
Albúmina sérica	Albúmina sérica < 3,5 g/dl o con una disminución \geq 0,5 g/dl desde el valor cuantificado antes del inicio del ciclo actual	Ver las guías del SCLS (Tabla 2)
Peso corporal	Aumento del peso corporal \geq 1,5 kg sobre el peso corporal de antes del tratamiento el día antes del tratamiento	Ver las guías del SCLS (Tabla 2)
Aspartato aminotransferasa (ASAT) o alanina aminotransferasa (ALAT)	Aumento de la ALAT o ASAT > 5 veces el límite superior de la normalidad	Interrumpir el tratamiento hasta que los aumentos de las transaminasas sean \leq 2,5 veces el límite superior de la normalidad.
Creatinina en suero	Creatinina en suero > 1,8 mg/dl (159 micromoles/l) o aclaramiento de creatinina < 60 ml/minuto	Interrumpir el tratamiento hasta que la creatinina en suero se resuelva a \leq 1,8 mg/dl (159 micromoles/l) o aclaramiento de creatinina \geq 60 ml/minuto.
Tensión arterial sistólica	Tensión arterial sistólica \geq 160 mmHg o \leq 80 mmHg	Interrumpir el tratamiento hasta que la tensión arterial sistólica sea < 160 mmHg o > 80 mmHg
Frecuencia cardíaca	Frecuencia cardíaca \geq 130 ppm. o \leq 40 ppm.	Interrumpir el tratamiento hasta que la frecuencia cardíaca sea < 130 ppm. o > 40 ppm.
Temperatura corporal	Temperatura corporal \geq 38 °C	Interrumpir el tratamiento hasta que la temperatura corporal sea < 38 °C.
Reacciones de hipersensibilidad	Leves o moderadas	Interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva la reacción de hipersensibilidad leve o moderada. Reanudar ELZONRIS a la misma velocidad de perfusión.

Tabla 2: Guías del SCLS

Hora del cuadro clínico inicial	SCLS Signo/síntoma	Solución recomendada	Ajuste de la dosis de ELZONRIS
Antes de la primera dosis de ELZONRIS del ciclo 1	Albúmina sérica < 3,2 g/dl	Administrar ELZONRIS cuando la albúmina sérica sea \geq 3,2 g/dl	

Hora del cuadro clínico inicial	SCLS Signo/síntoma	Solución recomendada	Ajuste de la dosis de ELZONRIS
Durante la administración de ELZONRIS	Albúmina sérica < 3,5 g/dl	Administrar 25 g de albúmina intravenosa cada 12 horas (o con mayor frecuencia según sea conveniente) hasta que la albúmina sérica sea $\geq 3,5$ g/dl Y no haya disminuido un $\geq 0,5$ g/dl desde el valor cuantificado antes del inicio de la dosis del ciclo actual	Mantener la dosis hasta que se haya resuelto el signo/síntoma pertinente del SCLS ¹
	Albúmina sérica disminuida un $\geq 0,5$ g/dl desde el valor de albúmina cuantificado antes del inicio de la dosis de ELZONRIS del ciclo actual		
	Un peso corporal previo a la dosis que haya aumentado $\geq 1,5$ kg sobre el peso corporal previo a la dosis del día anterior	Administrar 25 g de albúmina intravenosa (cada 12 horas o con mayor frecuencia según sea conveniente) y gestionar el estado de los líquidos según esté clínicamente indicado (p. ej., por lo general, con líquidos intravenosos y vasopresores si está hipotenso; y con diuréticos si está normotensivo o hipertenso), hasta que se haya resuelto el aumento del peso corporal (es decir, que el aumento no siga siendo $\geq 1,5$ kg con respecto al peso previo a la dosis del día anterior).	
	Edema, hipervolemia o hipotensión	Administrar 25 g de albúmina intravenosa (cada 12 horas o con mayor frecuencia según sea conveniente) hasta que la albúmina sérica sea $\geq 3,5$ g/dl. Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona (o equivalente) al día, hasta la resolución del signo/síntoma del SCLS o según esté clínicamente indicado. Tratamiento intensivo del estado de los líquidos y la hipotensión, de estar presente, como líquidos intravenosos o diuréticos, así como otro tratamiento de la presión arterial hasta la resolución del signo/síntoma del SCLS o según esté clínicamente indicado.	

¹ Si se suspende la dosis de ELZONRIS:

- La administración de ELZONRIS puede reanudarse en el mismo ciclo en caso de que se hayan resuelto todos los signos/síntomas del SCLS y el paciente no necesitare medidas para tratar la inestabilidad hemodinámica.
- Se debe suspender la administración durante el resto del ciclo si los signos/síntomas del SCLS no se han resuelto o si el paciente necesita medidas para tratar la inestabilidad hemodinámica (p. ej., se necesita la administración de líquidos intravenosos o vasopresores para tratar la hipotensión) (aunque se haya resuelto).
- Únicamente podrá reanudarse la administración en el siguiente ciclo en caso de que se hayan resuelto todos los signos/síntomas del SCLS y el paciente esté estable desde un punto de vista hemodinámico.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se dispone de datos para pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2). Por lo general, la seguridad fue similar entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes menores de 65 años tratados con ELZONRIS.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ELZONRIS en niños y adolescentes menores de 18 años (véase la sección 5.1).

No se dispone de datos.

Forma de administración

ELZONRIS está indicado para uso intravenoso.

La dosis preparada de ELZONRIS diluida debe administrarse mediante una bomba de jeringa para perfusión durante 15 minutos. El tiempo total de perfusión debe controlarse con una bomba de jeringa para perfusión para que administre la dosis completa y la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico en un plazo de 15 minutos.

ELZONRIS no debe administrarse a modo de pulso o bolo intravenoso, sino a través de una vía intravenosa especial y no debe mezclarse con otros medicamentos (ver sección 6.2).

Antes de la perfusión, debe colocarse el acceso venoso y mantenerse con la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico.

Para consultar las instrucciones de la preparación y administración del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Síndrome de extravasación capilar

Se han comunicado casos de síndrome de extravasación capilar (SCLS), incluidos los casos potencialmente mortales y mortales, en los que la mayoría de los acontecimientos se produjeron durante los primeros cinco días del primer ciclo de tratamiento. Entre los signos y síntomas más comunes del SCLS, se encuentran el aumento de peso, la hipoalbuminemia y la hipotensión. La incidencia del aumento de peso, la hipoalbuminemia, la hipotensión y el aumento de la fosfatasa alcalina en sangre es mayor entre los pacientes que experimentaron SCLS en comparación con los pacientes que no lo experimentaron. Se ha comunicado insuficiencia renal y lesión renal aguda en dos pacientes con NCDPB y en un paciente con LMA metastásica del SCLS (ver sección 4.8).

Antes de comenzar el tratamiento, asegúrese de que el paciente tiene una actividad cardíaca apropiada y que la albúmina sérica sea $\geq 3,2$ g/dl. Durante el tratamiento, vigile con frecuencia los niveles de albúmina sérica antes de iniciar cada dosis, o con mayor frecuencia según esté clínicamente indicado. Además, evalúe al paciente para detectar otros signos/síntomas del SCLS como el aumento de peso,

edema de nueva aparición, o empeoramiento de este, incluido el edema pulmonar, así como la hipotensión, incluida la inestabilidad hemodinámica (ver Tabla 2).

Se debe enseñar a los pacientes a identificar los síntomas del SCLS y cuándo buscar asistencia médica inmediata. Es posible que se necesite aporte complementario intravenoso de albúmina e interrumpir la administración (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves con ELZONRIS. Entre las reacciones que se han comunicado con frecuencia, se encuentran el exantema (generalizado / maculopapular); sibilancias; prurito; angioedema; hinchazón de la cara y sofocos (ver sección 4.8). Vigile a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. En función de la gravedad y de las intervenciones necesarias, suspenda de forma temporal el tratamiento y reanúdelo una vez que se hayan resuelto los síntomas (ver sección 4.2).

Anomalías hematológicas

Se han comunicado trombocitopenia y neutropenia en pacientes tratados con ELZONRIS en monoterapia (ver sección 4.8). La mayoría de los acontecimientos se notificaron en el ciclo 1 y ciclo 2 del tratamiento, no fueron limitantes de la dosis y no se volvieron a producir en ciclos posteriores. Se debe vigilar a los pacientes de forma rutinaria y tratarlos según esté clínicamente indicado.

Síndrome de lisis tumoral

ELZONRIS puede provocar síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría ser mortal, como consecuencia de su rápida actividad antitumoral (ver sección 4.8).

Identifique el SLT en función del cuadro clínico y de los síntomas, como la insuficiencia renal aguda, la hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia o hiperfosfatemia derivada de la lisis tumoral. Se debe tratar a los pacientes que se consideren con riesgo alto de SLT debido a la carga tumoral elevada según esté clínicamente indicado, incluida la corrección de las anomalías de los electrolitos, el control de la función renal y el equilibrio de los líquidos, así como proporcionar cuidados paliativos.

Hepatotoxicidad

Se ha relacionado el tratamiento con ELZONRIS con elevaciones de las enzimas hepáticas (ver sección 4.8). Se ha comunicado insuficiencia hepática aguda y encefalopatía hepática en un paciente tratado con ELZONRIS a una dosis más alta (16 mcg/kg). Durante el tratamiento, vigile con frecuencia los niveles de ALAT y ASAT antes de iniciar cada dosis. Suspenda de forma temporal el tratamiento si las transaminasas aumentan a más de 5 veces el límite superior de la normalidad y reanude el tratamiento cuando las elevaciones de las transaminasas sean $\leq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad (ver sección 4.2).

Lesiones en los plexos coroideos

Se ha identificado plexitis coroidea durante los estudios preclínicos (ver sección 5.3). Si bien no se ha observado en estudios clínicos, si los síntomas o signos clínicos sugieren que se ha producido daño en el sistema nervioso central (SNC), se recomienda hacer una exploración clínica y un neurodiagnóstico por imagen completos, incluida oftalmoscopia y resonancia magnética cerebral.

NCDPB con implicación del SNC

Se desconoce cómo traspasa tagraxofusp la barrera hematoencefálica. En caso de enfermedad del SNC, se deben considerar otras alternativas de tratamiento.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Se debe obtener un resultado negativo en una prueba de embarazo en un plazo de 7 días antes de iniciar el tratamiento en el caso de mujeres en edad fértil. Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz antes de que se administre la primera dosis y durante al menos una semana después de la última dosis.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Se deben obtener los antecedentes detallados de cada paciente con respecto a la IHF antes de que se les administre este medicamento.

Sensibilidad al sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Se debe obtener un resultado negativo en una prueba de embarazo en un plazo de 7 días antes de iniciar el tratamiento en el caso de mujeres en edad fértil. Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz antes de que se administre la primera dosis y durante al menos una semana después de la última dosis.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de ELZONRIS en mujeres embarazadas.

No se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en animales con tagraxofusp (ver sección 5.3).

No se debe administrar ELZONRIS durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con tagraxofusp.

Lactancia

Se desconoce si tagraxofusp/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede descartar el riesgo de lactancia para los recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ELZONRIS y durante al menos una semana después de la última dosis.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre la fertilidad con tagraxofusp (ver sección 5.3). No se dispone de datos sobre el efecto de tagraxofusp sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ELZONRIS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más grave que puede producirse durante el tratamiento con ELZONRIS es el SCLS (ver secciones 4.2 y 4.4) que se comunicó en un 18 % de los pacientes con un tiempo medio de aparición del SCLS de 6 días.

Las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 20 % de los pacientes tratados con ELZONRIS fueron la hipoalbuminemia, el aumento de las transaminasas, la trombocitopenia, las náuseas, la fatiga y la pirexia.

Las reacciones adversas de grado 3 y superior de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos (CTCAE) y que se produjeron en > 5 % de los pacientes fueron el aumento de las transaminasas, la trombocitopenia y la anemia.

Resumen de reacciones adversas

La clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC) enumera la frecuencia de la reacción adversa a nivel de término preferente. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en estudios clínicos de pacientes con neoplasias malignas hematológicas (N=176), incluidos 89 pacientes con NCDPB. En estos estudios, se administró ELZONRIS como monoterapia a dosis de 7 mcg/kg (12/176, 7 %), 9 mcg/kg (9/176, 5 %) y 12 mcg/kg (155/176, 88 %). La incidencia y gravedad de la reacción adversa en pacientes con NCDPB fueron similares a las de toda la población estudiada.

Tabla 3: Resumen de reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de todos los grados de los CTCAE	Frecuencia del grado 3 y superior del CTCAE
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Celulitis Poco frecuentes Neumonía Infección de las vías urinarias Gingivitis	Ninguno
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril Neutropenia Leucopenia Leucocitosis Linfopenia	Muy frecuentes Trombocitopenia Frecuentes Neutropenia febril Anemia Neutropenia Leucopenia Linfopenia Poco frecuentes Leucocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Síndrome de liberación de las citocinas	Poco frecuentes Síndrome de liberación de las citocinas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes Hipoalbuminemia Frecuentes Disminución del apetito Síndrome de lisis tumoral Hiperglucemia Hiperuricemia Hipocalcemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipopotasemia Hiperpotasemia Hiperfosfatemia Poco frecuentes Hipofosfatemia Acidosis láctica Acidosis	Frecuentes Síndrome de lisis tumoral Hiperglucemia Hipoalbuminemia Hiponatremia Poco frecuentes Hiperuricemia Hipocalcemia Hipopotasemia Acidosis láctica Acidosis

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de todos los grados de los CTCAE	Frecuencia del grado 3 y superior del CTCAE
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Estado de confusión Poco frecuentes Ansiedad Depresión Insomnio Cambios en el estado mental	Ninguno
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Síncope Dolor de cabeza Mareo Poco frecuentes Encefalopatía Encefalopatía metabólica Accidente cerebrovascular Parálisis facial Disgeusia Recaídas de la esclerosis múltiple Somnolencia Parestesia Parosmia Neuropatía periférica motora Neuropatía periférica sensitiva	Frecuentes Síncope Poco frecuentes Accidente cerebrovascular Encefalopatía metabólica
Trastornos oculares	Frecuentes Visión borrosa Poco frecuentes Hemorragia conjuntival Hiperemia ocular Moscas volantes	Ninguno
Trastornos cardíacos	Frecuentes Derrame pericárdico Taquicardia Taquicardia sinusal Poco frecuentes Fibrilación ventricular Extrasístoles supraventriculares Fibrilación auricular Bradycardia Infarto de miocardio	Poco frecuentes Fibrilación ventricular Derrame pericárdico Taquicardia sinusal Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Síndrome de extravasación capilar Hipotensión ^a Frecuentes Sofoco Poco frecuentes Hipertensión Hematoma	Frecuentes Síndrome de extravasación capilar Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Hipoxia Edema pulmonar Disnea Epistaxis Derrame pleural Tos Poco frecuentes Insuficiencia respiratoria Sibilancias Dolor orofaríngeo Taquipnea	Frecuentes Hipoxia Edema pulmonar Poco frecuentes Insuficiencia respiratoria Disnea

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de todos los grados de los CTCAE	Frecuencia del grado 3 y superior del CTCAE
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes Náuseas Vómitos</p> <p>Frecuentes Disfagia Diarrea Estomatitis Dispepsia Sequedad bucal Estreñimiento</p> <p>Poco frecuentes Distensión abdominal Dolor abdominal Hemorragia gingival Formación de ampollas en la lengua Hematoma en la lengua</p>	<p>Poco frecuentes Náuseas</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Frecuentes Hiperbilirrubinemia</p>	Ninguno
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes Prurito Exantema^b Hiperhidrosis Petequias</p> <p>Poco frecuentes Angioedema Hinchazón de la cara Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Urticaria Alopecia Dolor cutáneo Dermatitis de estasis Sudor frío Piel seca</p>	<p>Poco frecuentes Angioedema Exantema</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes Dolor de espalda Dolor óseo Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades Debilidad muscular</p> <p>Poco frecuentes Dolor musculoesquelético Coccigodinia Espasmos musculares Rabdomiólisis</p>	<p>Poco frecuentes Dolor de espalda Artralgia Rabdomiólisis</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Frecuentes Lesión renal aguda</p> <p>Poco frecuentes Insuficiencia renal Retención de orina Dolor en las vías urinarias Polaquiuria Proteinuria</p>	<p>Poco frecuentes Lesión renal aguda</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes Pirexia Escalofríos Fatiga^c Edema periférico^d</p> <p>Frecuentes</p>	<p>Frecuentes Fatiga</p> <p>Poco frecuentes Pirexia Escalofríos Edema periférico</p>

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de todos los grados de los CTCAE	Frecuencia del grado 3 y superior del CTCAE
	Síndrome pseudogripal Dolor torácico Dolor Malestar Poco frecuentes Intolerancia al medicamento Hipotermia Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada	Intolerancia al medicamento
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de las transaminasas ^c Aumento de peso Frecuentes Electrocardiograma con QT prolongado Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de creatinina en sangre Aumento de lactatodeshidrogenasa en sangre Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado Aumento del índice internacional normalizado Poco frecuentes Descenso de fibrinógenos en sangre Positivo en prueba bacteriana Pérdida de peso	Muy frecuentes Aumento de las transaminasas Poco frecuentes Electrocardiograma con QT prolongado Aumento de lactatodeshidrogenasa en sangre Positivo en prueba bacteriana
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Reacción relacionada con la perfusión Contusión	Poco frecuentes Reacción relacionada con la perfusión

^a Incluye hipotensión por procedimiento, hipotensión ortostática

^b Incluye exantema pustuloso, exantema maculopapular, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular

^c Incluye astenia, letargo

^d Incluye edema generalizado, edema, hinchazón periférica, retención de líquidos, hipervolemia, edema periférico, hipervolemia

^e Incluye aumento de ALAT/ASAT, aumento de la prueba de la función hepática, aumento de las enzimas hepáticas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de extravasación capilar

Se comunicó síndrome de extravasación capilar en el 18 % (32/176), con 12 % (21/176) de grado 2, 3 % (6/176) de grado 3, 1 % (2/176) de grado 4 y mortal en el 1,7 % (3/176). De los 25 pacientes que retomaron el tratamiento después de experimentar un acontecimiento de SCLS, solo 1 paciente experimentó una recurrencia del SCLS. El tiempo medio de aparición del SCLS fue corto (6 días), experimentando todos salvo 2 pacientes la primera aparición del SCLS en el ciclo 1. Ningún paciente experimentó la primera aparición del SCLS después del ciclo 2. La incidencia general del SCLS fue similar en pacientes con NCDPB (20 %, 18/89), incluido el 12 % (11/89) de grado 2, el 2 % de grado 3 (2/89), el 2 % de grado 4 (2/89) y 3 casos mortales (3 %). Es obligatorio que los pacientes cuenten con una función cardíaca correcta antes de administrar ELZONRIS (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hepatotoxicidad

Se comunicaron elevaciones de ALAT y ASAT como reacciones adversas en el 47 % (83/176) y el 46 % (81/176) de los pacientes tratados con ELZONRIS en monoterapia, respectivamente. Se comunicaron aumentos de ALAT y ASAT de grado ≥ 3 en el 23 % (40/176) y el 23 % (40/176), respectivamente. Se produjeron aumentos de las enzimas hepáticas en la mayoría de los pacientes en el ciclo 1 y fueron reversibles después de interrumpir la administración (ver sección 4.4). Se observaron un tiempo de aparición y una incidencia similares en pacientes con NCDPB, con un 51 % (45/89) de pacientes habiendo experimentado acontecimientos adversos de elevaciones de ALAT y ASAT, con un aumento de ALT y AST de grado ≥ 3 informado en 28 % (25/89) y 29 % (26/89) respectivamente. Dos pacientes con NCDPB cumplían los criterios para la ley de Hy; en ambos casos se observaron anomalías analíticas durante el ciclo 1.

Anomalías hematológicas

Se comunicó trombocitopenia en el 30 % (53/176) de los pacientes tratados con ELZONRIS en monoterapia y en el 35 % (31/89) de los pacientes con NCDPB. Se comunicó trombocitopenia de grado ≥ 3 en el 23 % (40/176) de los pacientes tratados con ELZONRIS en monoterapia y en el 26 % (23/89) de los pacientes con NCDPB. La mayoría de los acontecimientos de trombocitopenia se comunicaron en el ciclo 1 y ciclo 2 del tratamiento. Se comunicó neutropenia en el 9 % (15/176) de los pacientes tratados con ELZONRIS en monoterapia y en el 11 % (10/89) de los pacientes con NCDPB, con acontecimientos de grado ≥ 3 comunicados en el 6 % (11/176) y el 8 % (7/89), respectivamente.

Hipersensibilidad

Se comunicaron reacciones representativas de hipersensibilidad en el 19 % (33/176) de los pacientes tratados con ELZONRIS en monoterapia y en el 17 % (15/89) de los pacientes con NCDPB, con acontecimientos de grado ≥ 3 comunicados en el 3 % (6/176) y el 4 % (4/89), respectivamente (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

Se evaluó la respuesta inmunitaria mediante la evaluación de la reactividad de la unión sérica frente a tagraxofusp (anticuerpos antifármaco, AAF) y la neutralización de los anticuerpos al inhibir la actividad funcional. La respuesta inmunitaria se evaluó mediante dos inmunoensayos. El primer ensayo detectó reactividad dirigida frente a tagraxofusp (AAF), mientras que el segundo ensayo detectó reactividad frente a la parte de interleucina 3 (IL-3) de tagraxofusp. Se utilizaron dos ensayos celulares para investigar la presencia de anticuerpos neutralizantes al inhibir una actividad funcional celular.

En 190 pacientes tratados con ELZONRIS en cuatro estudios clínicos:

- Se confirmó que el 94 % (176/187) de los pacientes a los que se les podía evaluar la presencia de AAF previos en el inicio del estudio, antes de recibir tratamiento, eran positivos, siendo el 27 % positivos para la presencia de anticuerpos neutralizantes. Se previó la elevada prevalencia de AAF en el inicio del estudio, debido a la inmunización contra la difteria.
- El 100 % (N=170) de los pacientes a los que se les podía evaluar para AAF surgidos durante el tratamiento dieron positivo y la mayoría de ellos mostró un aumento en los valores de AAF al final del ciclo 2 de ELZONRIS.
- El 92 % (155/169) de los pacientes positivos para AAF a los que se les podía evaluar la presencia de anticuerpos neutralizantes después del tratamiento eran positivos para anticuerpos neutralizantes.
- El 75 % (129/171) de los pacientes a los que se les podía evaluar para anticuerpos anti-IL-3 surgidos durante el tratamiento dieron positivo, siendo la mayoría de los pacientes positivos en el ciclo 3 de ELZONRIS.

- El 74 % (93/126) de los pacientes que dieron positivo para anticuerpos de anti-IL-3 y a los que se les podía evaluar la presencia de anticuerpos neutralizantes dieron positivo para estos anticuerpos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han comunicado casos de sobredosis con ELZONRIS. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas; así como proporcionar el tratamiento sintomático adecuado de inmediato.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antineoplásicos, otros medicamentos antineoplásicos
código ATC: L01XX67

Mecanismo de acción

Tagraxofusp es una citotoxina dirigida a CD123 que se compone la proteína de fusión de la interleucina 3 (IL-3) humana recombinante y de la toxina de la difteria (TD) truncada que ataca las células de expresión de CD123. Tagraxofusp inhibe de forma irreversible la síntesis proteica de las células efectoras al desactivar el factor de prolongación 2 (EF2), lo que provoca la apoptosis (muerte celular).

Eficacia clínica y seguridad

El estudio STML-401-0114 fue un estudio abierto, multicéntrico, no aleatorizado, de múltiples fases (fase 1, aumento de la dosis; fase 2, ampliación; fase 3, de confirmación; fase 4, acceso continuado) de ELZONRIS. ELZONRIS se administró a 65 pacientes adultos con NCDPB no tratados anteriormente y 19 tratados anteriormente, de acuerdo con la clasificación de la OMS, que recibieron una dosis de 12 mcg/kg los días 1-5 de múltiples ciclos de 21 días (Tabla 4). No se incluyó en el estudio a los pacientes que tenían una leucemia del SNC conocida activa o sospecha de esta. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta completa (RC; resolución completa de la enfermedad), la respuesta completa clínica (RCc; RC con anomalía residual cutánea no indicativa de enfermedad activa). En los 65 pacientes no tratados anteriormente que recibieron ELZONRIS se obtuvo una tasa de RC/RCc del 56,9 % (IC del 95 %: 44,0, 69,2), lo que incluyó a los 13 pacientes en la cohorte de eficacia confirmatoria en la que la tasa de RC/RCc fue del 53,8 % (IC del 95 %: 25,1, 80,8). (Tabla 5).

Las características iniciales de los pacientes se muestran en la Tabla 4 y las medidas principales de eficacia en la Tabla 5.

Tabla 4: Demografía inicial de los pacientes con NCDPB sin tratamiento previo tratados con 12 mcg/kg de ELZONRIS

Parámetro	BPDCN sin tratamiento previo N=65
Sexo, N (%)	

Varón	53 (80)
Mujer	13 (20)
Raza, N (%)	
Blanco	57 (88)
Otro	8 (12)
Edad (años)	
Mediana	68
Mínimo, máximo	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
NCDPB al inicio del estudio, N (%)	
Piel	60 (92)
Médula ósea	32 (49)
Sangre periférica	17 (26)
Ganglios linfáticos	33 (51)
Visceral	10 (15)

Tabla 5: Medidas de eficacia en pacientes con NCDPB sin tratamiento previo tratados con 12 mcg/kg de ELZONRIS

Parámetro	Cohorte confirmatoria N=13	BPDCN sin tratamiento previo N=65
Tasa de respuesta		
Tasa de RC/RCc*, N (%) (IC del 95 %)	7 (54) (25,1, 80,8)	37 (57) (44,0, 62,9)
Duración de la RC/RCc (meses)**		
Mediana	NE	7,3
Mínimo, máximo	4,7, 28,5	0,7, 49,1
Tasa de respuesta general, N (%) (IC del 95 %)	10 (77) (46,2, 95,0)	49 (75) (63,1, 85,2)
Tratamiento transitorio hacia el trasplante de células madre		
Tasa, N (%) (IC del 95 %)	6 (46) (19,2, 74,9)	21 (32) (21,2, 45,1)
Supervivencia global		
Mediana	18,9 (5,2, NE)	12,3 (9,3, 35,9)
Mínimo, máximo	0,2, 28,9	0,2, 49,7
Supervivencia a los 12 meses, % (IC del 95 %)	53,8 (24,8, 76,0)	52,2 (38,5, 64,2)
Supervivencia a los 18 meses, % (IC del 95 %)	53,8 (24,8, 76,0)	48,2 (34,6, 60,5)
Supervivencia a los 24 meses, % (IC del 95 %)	46,2 (19,2, 69,6)	40,9 (27,5, 53,9)

* La RCc se define como la respuesta completa con anomalía residual cutánea no indicativa de enfermedad activa.

** La duración de la RC/RCc incluye a los pacientes con tratamiento transitorio hacia el trasplante de células madre.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ELZONRIS en todos los grupos de la población pediátrica en NCDPB (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”, lo que significa que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información exhaustiva sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva que pueda surgir cada año y esta ficha técnica se actualizará según sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética de tagraxofusp en 43 pacientes con NCDPB. La mayoría de los pacientes (n=38) presentaban anticuerpos antifármacos (AAF) previos contra el componente de la toxina de la difteria (TD), debido a la vacunación previa. Los AAF previos derivaron en un aclaramiento mayor y en concentraciones más bajas de tagraxofusp. Durante el tratamiento, todos los pacientes desarrollaron valores de AAF elevados y redujeron de forma drástica los niveles de tagraxofusp libre (ver más abajo). Todos los datos que se mencionan más abajo se basan en las concentraciones de tagraxofusp libre en pacientes con NCDPB sin anticuerpos antifármacos (AAF, n=5) previos en el primer ciclo de tratamiento. Se incluye información descriptiva para pacientes con NCDPB con AAF previos (n=38).

Distribución

Tras la administración de ELZONRIS a 12 mcg/kg mediante perfusión de 15 minutos en pacientes con NCDPB sin anticuerpos antifármacos (AAF, N=5) previos, el área libre promedio (DE) bajo la curva de la concentración plasmática del fármaco a lo largo del tiempo (AUC_{libre}) de tagraxofusp libre el día 1 del primer ciclo de tratamiento (D1C1) fue de 230 (123) h*mcg/l y la concentración plasmática libre máxima ($C_{\text{máx}}$) fue de 162 (58,1) mcg/l.

El volumen de distribución medio (DE) de tagraxofusp libre el D1C1 fue de 5,1 (1,9) l en 4 pacientes con NCDPB sin anticuerpos antifármacos previos.

Eliminación

Se prevé que tagraxofusp se degrade en péptidos y sus aminoácidos constituyentes mediante la proteólisis, sin implicación de CYP ni de transportadores.

El aclaramiento medio (DE) de tagraxofusp libre el D1C1 fue de 7,1 (7,2) l/h en 4 pacientes con NCDPB sin anticuerpos antifármacos previos, y la semivida terminal media (DE) de tagraxofusp fue de 0,7 (0,3) horas.

Formación de anticuerpos antifármacos que afectan a la farmacocinética

Los pacientes con anticuerpos antifármacos previos presentaron concentraciones plasmáticas de tagraxofusp libre más bajas (AUC y $C_{\text{máx}}$) el D1C1 que los pacientes sin AAF previos. Debido a la limitación del método bioanalítico en la presencia de AAF, no se puede ofrecer los parámetros farmacocinéticos cuantitativos en estos pacientes.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Los datos recogidos durante el ciclo 3 mostraron aumentos en los valores de AAF y reducciones drásticas en las concentraciones de tagraxofusp libre. No obstante, la eficacia clínica se ha demostrado más allá del ciclo 1 a pesar de la reducción de la exposición. Debido a la limitación del método bioanalítico, la utilidad de las concentraciones de tagraxofusp libre como factor pronóstico de respuesta es limitada.

La farmacocinética en poblaciones especiales

Debido a la limitación del método bioanalítico, se considera desconocida la farmacocinética de tagraxofusp en pacientes con insuficiencia renal o hepática, así como el efecto del peso corporal, la edad y el sexo.

Población pediátrica

La farmacocinética de tagraxofusp no se ha estudiado en la población pediátrica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios de potencial carcinogénico ni de genotoxicidad con tagraxofusp. Tagraxofusp es una proteína recombinante y, por tanto, no se prevé que interactúe directamente con el ADN.

A dosis humanas equivalentes mayores o iguales a 1,6 veces la dosis recomendada en función del área de superficie corporal, se observó degeneración/necrosis tubular aguda del riñón en macacos. A dosis humanas equivalentes iguales a la dosis recomendada, se observó degeneración/necrosis de los plexos coroideos en el cerebro en macacos. Estos hallazgos se observaron por lo general después de 5 días de administración diaria. No se evaluó la reversibilidad de este hallazgo a dosis más bajas, pero el hallazgo fue irreversible y fue aumentando en intensidad a una dosis equivalente humana 1,6 veces la dosis recomendada, 3 semanas después de suspender la administración. Estos hallazgos en el riñón y los plexos coroideos se consideran probablemente relevantes para la situación clínica.

No se han llevado a cabo estudios sobre la fertilidad con tagraxofusp. Una evaluación del riesgo basada en la bibliografía indica que la exposición a la IL-3 exógena o el bloqueo de la señalización de la IL-3 puede tener efectos embriotóxicos en la hematopoyesis fetal y en el desarrollo embrionario. Se desconocen los efectos de la exposición a la toxina de la difteria sobre el desarrollo placentar o embrionario.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trometamol
Cloruro sódico
Sorbitol (E420)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir
3 años.

Después de abrirlo
Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento debe diluirse y perfundirse inmediatamente.

Después de la preparación de la solución para inyección
Se ha demostrado la estabilidad química y física del periodo en uso durante 4 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, los periodos y condiciones de conservación en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No volver a congelar después de descongelarlo.

Conservar el vial en el embalaje exterior con objeto de protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I plus con un tapón de goma de butilo y un sello de aluminio/plástico separable, que contiene 1 ml del concentrado.

Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Se deben seguir los procedimientos para la correcta manipulación, incluido el equipo de protección personal (p. ej., guantes), y la eliminación de medicamentos antineoplásicos.

La solución para perfusión debe prepararla un profesional médico mediante una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de este medicamento.

Preparación y administración

Preparación de la perfusión

Asegúrese de que dispone de los siguientes componentes necesarios para la preparación y administración de la dosis antes de descongelar ENZONRIS:

- Una bomba de jeringa para perfusión
- Un vial estéril de 10 ml vacío
- Solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico
- Tres jeringas estériles de 10 ml
- Una jeringa estéril de 1 ml
- Un conector en Y Mini-Bifuse
- Tubo Microbore
- Un filtro en línea de polietersulfona de unión proteica baja de 0,2 µm

Utilizar únicamente si la solución es transparente e incolora o si tiene algunas partículas de blancas a translúcidas.

Dejar que los viales se descongelen a 25 °C o menos durante un máximo de 1 hora en el embalaje exterior. No volver a congelar el vial una vez descongelado.

Determinar la cantidad de la dosis

Cálculo para determinar la dosis total de ELZONRIS (ml) que se debe administrar (ver sección 4.2):

$$\frac{\text{Dosis ELZONRIS (mcg/kg)} \times \text{peso corporal del paciente (kg)}}{\text{Concentración diluida del vial (100 mcg/ml)}} = \text{Dosis total (ml) que se debe administrar}$$

Se necesita un proceso de 2 pasos para preparar la dosis final de ELZONRIS:

Paso 1: preparar 10 ml de 100 mcg/ml de ELZONRIS

- Con una jeringa estéril de 10 ml, transfiera 9 ml de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico a un vial vacío de 10 ml estéril.
- Remueva suavemente con movimientos circulares el vial de ELZONRIS, quite el tapón y, con una jeringa de 1 ml estéril, extraiga 1 ml de ELZONRIS descongelado del vial del producto.
- Transfiera ese 1 ml de ELZONRIS al vial de 10 ml que contiene 9 ml de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Invierta suavemente el vial al menos 3 veces para mezclar el contenido. No lo agite con fuerza.
- Después de la dilución, la concentración final de ELZONRIS es de 100 mcg/ml.

Paso 2: preparar el kit de perfusión de ELZONRIS

- Calcule el volumen necesario de ELZONRIS diluido (100 mcg/ml) de acuerdo con el peso del paciente.
- Prepare el volumen necesario en una nueva jeringa (si se necesitan más de 10 ml de ELZONRIS diluido [100 mcg/ml] para la dosis calculada del paciente, repita el paso 1 con un segundo vial de ELZONRIS). Etiquete la jeringa de ELZONRIS.
- Prepare una jeringa aparte con al menos 3 ml de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico para irrigar el kit de administración una vez que se haya administrado la dosis de ELZONRIS.
- Etiquete la jeringa de irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico.
- Conecte la jeringa de irrigación de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico a una de las entradas del conector en Y y asegúrese de que la pinza esté cerrada.
- Conecte la jeringa del medicamento a la otra entrada del conector en Y y asegúrese de que la pinza esté cerrada.
- Conecte el extremo terminal del conector en Y al tubo Microbore.
- Quite el tapón del lado de suministro del filtro de 0,2 µm y acóplelo al extremo terminal del tubo Microbore.
- Suelte la entrada del conector en Y conectada a la jeringa de irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Irrigue el conector en Y hasta la intersección (no irrigue todo el kit de perfusión con la solución para inyección de 9 mg/ml [0,9 %] de cloruro sódico). Vuelva a pinzar la línea del conector en Y en la entrada para irrigación de la jeringa de irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico.
- Quite el tapón del extremo terminal del filtro de 0,2 µm y apártelo. Suelte la entrada del conector en Y conectada a la jeringa del medicamento e irrigue todo el kit de perfusión, incluido el filtro. Vuelva a ponerle el tapón al filtro y vuelva a pinzar la línea del conector en Y en el lado del medicamento. Con esto, el kit de perfusión está preparado para la administración de la dosis.

La solución diluida debe utilizarse de inmediato una vez que se haya preparado.

Administración

1. Coloque el acceso venoso y mantenga la solución para inyección estéril de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico.
2. Administre la dosis preparada de ELZONRIS mediante perfusión con una bomba de jeringa para perfusión durante 15 minutos. El tiempo total de perfusión se controlará con una bomba de jeringa para perfusión para que administre la dosis completa y la irrigación de la solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico para inyección durante 15 minutos.
3. Introduzca la jeringa de ELZONRIS en la bomba de jeringa para perfusión, abra la pinza del lado de ELZONRIS del conector en Y y administre la dosis preparada de ELZONRIS.
4. Una vez que se haya vaciado la jeringa de ELZONRIS, retírela de la bomba y coloque la jeringa para irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico en la bomba de jeringa para perfusión.
5. Abra la pinza del lado de irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico del conector en Y y retome la perfusión mediante la bomba de jeringa para perfusión al ritmo preestablecido para expulsar la dosis de ELZONRIS restante de la línea de perfusión para completar la administración.

Eliminación

ELZONRIS es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1504/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 07/enero/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de ELZONRIS en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe aceptar el contenido y el formato del programa informativo, incluido los medios de comunicación, modos de distribución, así como otros aspectos del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa informativo está destinado a que los profesionales sanitarios aumenten su conocimiento sobre los signos y síntomas tempranos de las reacciones adversas concretas relacionadas con el síndrome de extravasación capilar (SCLS).

El TAC se asegurará de que, en todos los Estados miembro donde se comercializa ELZONRIS, todos los profesionales sanitarios que tienen previsto utilizar ELZONRIS reciban el siguiente paquete informativo:

- Guía para los profesionales sanitarios
- Tarjeta de información para el paciente
- **Guía para los profesionales sanitarios:**
 - Descripción del SCLS que puede producirse con ELZONRIS
 - Antes de comenzar el tratamiento con ELZONRIS, compruebe la función cardíaca y la albúmina sérica
 - Durante el tratamiento, vigile la albúmina sérica, el aumento de peso, el edema de nueva aparición, o el empeoramiento de este, como el edema pulmonar, y la hipotensión, incluida la inestabilidad hemodinámica
 - Informe al paciente del riesgo de SCLS y sobre cómo reconocer los síntomas del SCLS
 - Entregue a los pacientes la tarjeta de información para el paciente
- **Tarjeta de información para el paciente:**
 - Que el tratamiento con ELZONRIS puede aumentar el posible riesgo de SCLS
 - Signos y síntomas del SCLS
 - Los pacientes que experimenten o sospechen de SCLS deberán ponerse en contacto de inmediato con su médico prescriptor
 - Datos de contacto del médico prescriptor de ELZONRIS

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de reunir datos sobre la seguridad y la eficacia de ELZONRIS, el TAC deberá enviar los resultados de un estudio en función de un registro de pacientes con neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB), según el protocolo aceptado	Informes para enviar como parte de la reevaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELZONRIS 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
tagraxofusp

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1 mg de tagraxofusp en 1 ml de concentrado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Trometamol, cloruro sódico, sorbitol (E420), agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 mg/ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de la dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1504/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ELZONRIS 1 mg/ml concentrado estéril
tagraxofusp
i.v. después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 mg/ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ELZONRIS 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión tagraxofusp

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ELZONRIS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre ELZONRIS
3. Cómo se administra ELZONRIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ELZONRIS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ELZONRIS y para qué se utiliza

ELZONRIS contiene el principio activo tagraxofusp. Tagraxofusp, un medicamento antineoplásico, está compuesto por dos proteínas de distintos orígenes. Una de las proteínas puede destruir células cancerosas. Esta proteína la envía la segunda proteína a la célula cancerosa.

ELZONRIS se utiliza para tratar a pacientes adultos con neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB).

La NCDPB es un tipo raro de cáncer de las células inmunitarias llamadas ‘células dendríticas plasmocitoides’ que puede afectar a muchos órganos como la piel, la médula ósea y los ganglios linfáticos.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre ELZONRIS

No use ELZONRIS

- si es alérgico a tagraxofusp o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar ELZONRIS y durante el tratamiento si:

- De repente, aumenta de peso después de comenzar el tratamiento, presenta hinchazón de la cara nueva, o el empeoramiento de esta, hinchazón de las extremidades o articulaciones (edema) o mareos (un síntoma de la hipotensión). Estos pueden ser signos de un trastorno potencialmente mortal conocido como síndrome de extravasación capilar. Para más información, ver «Síndrome de extravasación capilar» en la sección 4.
- Presenta un sonido como de silbido mientras respira (sibilancias) o tiene dificultad para respirar, urticaria/exantema, picores o hinchazón (signos de una reacción alérgica).

- Le han dicho que presenta niveles bajos de plaquetas en sangre (trombocitopenia).
- Le han dicho que presenta niveles bajos de un tipo de glóbulo blanco llamado neutrófilo (neutropenia).
- Presenta mareos, disminución de las ganas de orinar, confusión, vómitos, náuseas, hinchazón, falta de aliento o cambios en el ritmo cardíaco (signos de síndrome de lisis tumoral).
- Presenta resultados de pruebas hepáticas anómalos (posible signo de una lesión hepática grave).
- Padece intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), un trastorno genético raro que significa que no puede descomponer el azúcar de los alimentos y las bebidas.
- Tiene problemas renales o hepáticos.
- Empieza a tener dolores de cabeza, o sensación de confusión o de somnolencia; o comienza a tener problemas para hablar, de visión o de memoria.
- Se le ha informado de que padece cáncer en el sistema nervioso central (SNC). Se le administrará un medicamento diferente para tratarlo.

El médico le vigilará y realizará analíticas de sangre con frecuencia para asegurarse de que es seguro para usted tomar este medicamento. Si presenta algún problema, se podrá suspender de forma temporal el tratamiento y volver a reanudarlo cuando se encuentre mejor.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de ELZONRIS en menores de 18 años, debido a que no existe suficiente información sobre cómo funciona en este grupo de edad.

Otros medicamentos y ELZONRIS

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe usar este medicamento si está embarazada, a menos que usted y su médico decidan que el beneficio compensa el posible riesgo al recién nacido.

No debe dar el pecho durante el tratamiento con ELZONRIS y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Se desconoce si ELZONRIS pasa a la leche materna.

Si es usted una mujer susceptible de quedarse embarazada, se le hará una prueba de embarazo alrededor de una semana antes de comenzar el tratamiento con ELZONRIS.

Debe seguir tomando anticonceptivos durante al menos 1 semana después de la última dosis de ELZONRIS. Hable con su médico sobre el anticonceptivo que mejor le conviene y antes de dejar el anticonceptivo.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que tagraxofusp afecte a su capacidad de conducción y uso de máquinas.

ELZONRIS contiene sorbitol (E420) y sodio

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted tiene una intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, no debe recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que les provoca efectos adversos graves.

Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted tiene IHF o si usted ya no puede tomar alimentos o bebidas dulces porque le producen mareos, vomita o le provoca efectos desagradables como hinchazón, calambres en el estómago o diarrea.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, esto es 'esencialmente exento de sodio'.

3. Cómo se administra ELZONRIS

ELZONRIS se le administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico.

Aproximadamente una hora antes de que comience el tratamiento, se le administrarán medicamentos para ayudarle a evitar una reacción alérgica, como antihistamínicos, un corticoesteroide y paracetamol.

La cantidad de ELZONRIS que se le administrará variará en función de su peso corporal y la calculará el médico. La dosis recomendada es 12 microgramos por kilogramo de peso corporal. Se le administrará mediante un gotero de 15 minutos en la vena (perfusión intravenosa), una vez al día, durante los primeros 5 días de un ciclo de 21 días.

El primer ciclo se le administrará en el hospital. Se le vigilará por si presenta algún efecto secundario durante el tratamiento y durante al menos 24 horas después de la última dosis.

Normalmente, tendrá más de un ciclo de tratamiento. El médico decidirá cuántos tratamientos recibirá.

Si el primer ciclo no le provoca efectos adversos problemáticos, el siguiente ciclo de tratamiento se le podrá administrar en una clínica. Se le vigilará durante el tratamiento.

Si olvidó usar ELZONRIS

Es muy importante que acuda a todas las citas para recibir ELZONRIS. Si olvidó una cita, pregunte a su médico cuándo programar la siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con ELZONRIS

No deje el tratamiento con ELZONRIS sin consultarlo antes a su médico. Dejar el tratamiento puede hacer que su enfermedad empeore.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves:

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico **inmediatamente**; puede que necesite asistencia médica urgente:

- alguno o una combinación de: aumento de peso, inflamación o hinchazón, que podría tener relación con una expulsión menos frecuente de líquidos; dificultad para respirar, hinchazón abdominal y sensación de saciedad, así como una sensación general de cansancio. Por lo general, estos síntomas se desarrollan de forma rápida. Podría tratarse de síntomas de una enfermedad llamada «síndrome de extravasación capilar», que provoca que la sangre se filtre a través de los capilares hacia el organismo y precisa atención médica urgente.

Otros efectos adversos:

Avise a su médico si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Analíticas anormales (descenso de plaquetas [trombocitopenia]; glóbulos rojos [anemia]; descenso de albúmina en sangre [hipoalbuminemia])
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Sensación de malestar o de estar enfermo (náuseas, vómitos)
- Fiebre (pirexia)
- Escalofríos

- Cansancio (fatiga)
- Hinchazón de las extremidades o articulaciones (edema periférico)
- Resultados anormales en pruebas de la función hepática (aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la alanina aminotransferasa)
- Aumento de peso

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección cutánea (celulitis)
- Descenso de glóbulos blancos con/sin fiebre (neutropenia, leucopenia, linfopenia, neutropenia febril)
- Complicaciones derivadas de la descomposición de las células cancerosas (síndrome de lisis tumoral)
- Reacción al tratamiento [como fiebre, sensación de malestar, dolor de cabeza, exantema, latidos rápidos] (síndrome de liberación de las citocinas)
- Analíticas anormales (aumento de los glóbulos blancos [leucocitosis], aumento del ácido úrico en sangre [hiperuricemia]; descenso del calcio en sangre [hipocalcemia]; descenso del magnesio en sangre [hipomagnesemia]; descenso del sodio en sangre [hiponatremia]; descenso del potasio en sangre [hipopotasemia]; aumento del potasio en sangre [hiperpotasemia]; aumento del fosfato en sangre [hiperfosfatemia]; aumento del pigmento biliar en sangre [hiperbilirrubinemia]; aumento del nivel de azúcar en sangre [hiperglucemia]; aumento del tiempo de coagulación de la sangre [tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado, aumento del índice internacional normalizado])
- Disminución del apetito
- Sensación de confusión
- Desmayo (síncope)
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Visión borrosa
- Líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico)
- Latido anormal o rápido (taquicardia, taquicardia sinusal)
- Rubor (sofoco)
- Descenso del nivel de oxígeno en sangre (hipoxia)
- Líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- Acumulación de líquido alrededor de los pulmones, lo que puede provocar disnea (derrame pleural)
- Dificultad para respirar (disnea)
- Sangrados nasales (epistaxis)
- Tos
- Dificultad para tragar (disfagia)
- Diarrea
- Estreñimiento
- Sequedad bucal o hinchazón y dolor en la boca (estomatitis)
- Indigestión (dispepsia)
- Picor en la piel (prurito)
- Urticarias de la piel
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- Manchas muy pequeñas en la piel de color morado, rojo o marrón (petequias)
- Dolor en los hombros, cuello, muñecas, piernas o brazos (dolor en las extremidades), pecho, espalda, articulaciones (artralgia), músculos (mialgia) o huesos.
- Debilidad muscular
- Los riñones dejan de funcionar de repente (lesión renal aguda) o resultados anormales en pruebas de la función renal (aumento de la creatinina en sangre)
- Síntomas pseudogripales, como dolores, fiebre y temblores
- Dolor torácico
- Sensación de malestar general
- Ritmo cardíaco anormal (electrocardiograma con QT prolongado)

- Aumento de los niveles de enzimas en sangre según muestran los análisis de sangre (lactatodeshidrogenasa, fosfatasa alcalina y creatinina fosfocinasa)
- Sofocos, escalofríos, convulsiones, fiebre, dificultad para respirar, hipotensión, latidos rápidos, hinchazón repentina de la cara, la lengua o dificultad para tragar durante la perfusión o después de la perfusión el primer día de tratamiento (reacción relacionada con la perfusión)
- Hematomas (contusiones)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección pulmonar (neumonía)
- Infección de las vías urinarias
- Enfermedad de las encías (gingivitis) como el sangrado de encías
- Analíticas anormales (descenso del fosfato en sangre [hipofosfatemia], aumento del ácido láctico en el torrente sanguíneo [acidosis láctica/acidosis], descenso de los niveles de la proteína de coagulación de la sangre [descenso de fibrinógenos en sangre])
- Cambios de humor inusuales como la depresión y ansiedad
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Trastornos de la función cerebral (encefalopatía/encefalopatía metabólica)
- Derrame cerebral
- Pérdida de movilidad en la cara (parálisis facial)
- Mal sabor persistente en la boca (disgeusia)
- Empeoramiento de la esclerosis múltiple (recaída)
- Adormecimiento (somnia)
- Hormigueo o entumecimiento (parestesia, neuropatía periférica sensitiva)
- Debilidad muscular (neuropatía periférica motora)
- Sangrado en la parte blanca del ojo (hemorragia conjuntival)
- Enrojecimiento ocular (hiperemia ocular)
- Moscas volantes
- Latidos irregulares que pueden provocar que el corazón se pare (extrasístoles supraventriculares, fibrilación ventricular, fibrilación auricular)
- Frecuencia cardíaca baja (bradicardia)
- Infarto de miocardio
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Funcionamiento incorrecto de los pulmones, lo que provoca disnea (insuficiencia respiratoria)
- Ruidos al respirar (sibilancias)
- Dolor en la boca o garganta (dolor orofaríngeo)
- Respiración acelerada (taquipnea)
- Estómago hinchado y dolor de estómago
- Ampollas en la lengua
- Llagas de sangre en la lengua (hematoma en la lengua)
- Hinchazón de la cara, la lengua, las extremidades o las articulaciones (angioedema)
- Enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)
- Ronchas (urticaria)
- Pérdida del cabello (alopecia)
- Dolor en la piel
- Piel seca, roja y con picor o dolor en la parte inferior de las piernas (dermatitis de estasis)
- Sudor frío
- Piel seca
- Dolor en las articulaciones, músculos o huesos, incluido el coxis (dolor musculoesquelético, coccigodinia)
- Espasmo muscular
- Dolor, debilidad muscular, orina marrón u oscura (rabdomiólisis)
- Insuficiencia renal
- Dificultad para expulsar la orina
- Dolor en la parte baja de la espalda/abdomen o dolor al orinar (dolor en las vías urinarias)
- Micción frecuente durante el día (polaquiuria)
- Análisis de sangre anormal (aumento de proteínas [proteinuria])

- Incapacidad de tolerar los efectos adversos de este medicamento (intolerancia al medicamento)
- Temperatura corporal baja (hipotermia)
- Fiebre o temperatura corporal baja, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la respiración (síndrome de la respuesta inflamatoria generalizada)
- Aumento del tiempo necesario para que se coagule la sangre (se muestra en las analíticas)
- Positivo en prueba bacteriana
- Pérdida de peso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ELZONRIS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial sin abrir: Conservar y transportar congelado (-20 °C ±5 °C)

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Solución diluida: usar inmediatamente o conservar por debajo de 25 °C y usarla en un plazo de 4 horas. No volver a congelar, una vez descongelado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ELZONRIS

- El principio activo es tagraxofusp. Cada vial contiene 1 mg de tagraxofusp en 1 ml de concentrado.
- Los demás excipientes son trometamol, cloruro sódico, sorbitol (E420) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 'ELZONRIS contiene sorbitol (E420) y sodio').

Aspecto de ELZONRIS y contenido del envase

El concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) ELZONRIS es un líquido transparente incoloro. Es posible que presente algunas partículas de blancas a translúcidas.

El tamaño del envase es 1 vial de vidrio por caja.

Titular de la autorización de comercialización

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

Fabricante

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Precauciones generales

Se deberán seguir los procedimientos para la correcta manipulación, incluido el equipo de protección personal (p. ej., guantes), y la eliminación de medicamentos antineoplásicos.

La solución para perfusión deberá prepararla un profesional médico mediante una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de este medicamento.

Preparación y administración

Preparación de la perfusión

Asegúrese de que dispone de los siguientes componentes necesarios para la preparación y administración de la dosis antes de descongelar ENZONRIS:

- Una bomba de jeringa para perfusión
- Un vial estéril de 10 ml vacío
- Solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico
- Tres jeringas estériles de 10 ml
- Una jeringa estéril de 1 ml
- Un conector en Y Mini-Bifuse
- Tubo Microbore
- Un filtro de unión proteica baja en línea de polietersulfona de 0,2 µm

Utilizar únicamente si la solución es transparente e incolora o si tiene algunas partículas de blancas a translúcidas.

Dejar que los viales se descongelen a 25 °C o menos durante un máximo de 1 hora en el embalaje exterior. No volver a congelar el vial una vez descongelado.

Determinar la cantidad de la dosis

Cálculo para determinar la dosis total de ELZONRIS (ml) que se debe administrar (ver Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2):

$$\frac{\text{Dosis ELZONRIS (mcg/kg)} \times \text{peso corporal del paciente (kg)}}{\text{Concentración diluida del vial (100 mcg/ml)}} = \text{Dosis total (ml) que se debe administrar}$$

Se necesita un proceso de 2 pasos para preparar la dosis final de ELZONRIS:

Paso 1: preparar 10 ml de 100 mcg/ml de ELZONRIS

- Con una jeringa estéril de 10 ml, transfiera 9 ml de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico a un vial vacío de 10 ml estéril.
- Remueva suavemente con movimientos circulares el vial de ELZONRIS, quite el tapón y, con una jeringa de 1 ml estéril, extraiga 1 ml de ELZONRIS descongelado del vial del producto.
- Transfiera ese 1 ml de ELZONRIS al vial de 10 ml que contiene 9 ml de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Invierta suavemente el vial al menos 3 veces para mezclar el contenido. No lo agite con fuerza.
- Después de la dilución, la concentración final de ELZONRIS es de 100 mcg/ml.

Paso 2: preparar el kit de perfusión de ELZONRIS

- Calcule el volumen necesario de ELZONRIS diluido (100 mcg/ml) de acuerdo con el peso del paciente.
- Prepare el volumen necesario en una nueva jeringa (si se necesitan más de 10 ml de ELZONRIS diluido [100 mcg/ml] para la dosis calculada del paciente, repita el paso 1 con un segundo vial de ELZONRIS). Etiquete la jeringa de ELZONRIS.
- Prepare una jeringa aparte con al menos 3 ml de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico para irrigar el kit de administración una vez que se haya administrado la dosis de ELZONRIS.
- Etiquete la jeringa de irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico.

- Conecte la jeringa de irrigación de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico a una de las entradas del conector en Y y asegúrese de que la pinza esté cerrada.
- Conecte la jeringa del medicamento a la otra entrada del conector en Y y asegúrese de que la pinza esté cerrada.
- Conecte el extremo terminal del conector en Y al tubo Microbore.
- Quite el tapón del lado de suministro del filtro de 0,2 µm y acóplelo al extremo terminal del tubo Microbore.
- Suelte la entrada del conector en Y conectada a la jeringa de irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Irrigue el conector en Y hasta la intersección (no irrigue todo el kit de perfusión con la solución para inyección de 9 mg/ml [0,9 %] de cloruro sódico). Vuelva a pinzar la línea del conector en Y en la entrada de la jeringa de irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico.
- Quite el tapón del extremo terminal del filtro de 0,2 µm y apártelo. Suelte la entrada del conector en Y conectada a la jeringa del medicamento e irrigue todo el kit de perfusión, incluido el filtro. Vuelva a ponerle el tapón al filtro y vuelva a pinzar la línea del conector en Y en el lado del medicamento. Con esto, el kit de perfusión está preparado para la administración de la dosis.

La solución diluida deberá utilizarse de inmediato una vez que se haya preparado.

Administración

1. Coloque el acceso venoso y mantenga la solución para inyección estéril de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico.
2. Administre la dosis preparada de ELZONRIS mediante perfusión con una bomba de jeringa para perfusión durante 15 minutos. El tiempo total de perfusión se controlará con una bomba de jeringa para perfusión para que administre la dosis completa y la irrigación de la solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico para inyección durante 15 minutos.
3. Introduzca la jeringa de ELZONRIS en la bomba de jeringa para perfusión, abra la pinza del lado de ELZONRIS del conector en Y y administre la dosis preparada de ELZONRIS.
4. Una vez que se haya vaciado la jeringa de ELZONRIS, retírela de la bomba y coloque la jeringa para irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico en la bomba de jeringa para perfusión.
5. Abra la pinza del lado de irrigación de la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico del conector en Y y retome la perfusión mediante la bomba de jeringa para perfusión al ritmo preestablecido para expulsar la dosis de ELZONRIS restante de la línea de perfusión para completar la administración.