

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje tagraxofuspum 1 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje tagraxofuspum 1 mg.

Tagraxofusp je fúzní protein difterického toxinu a interleukinu-3 (IL-3) produkovaný rekombinantní DNA technologií v *Escherichia coli*.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá, bezbarvá tekutina. Může být přítomno několik bílých až průsvitných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ELZONRIS je indikován jako monoterapie k prvoliniové léčbě dospělých pacientů s nádorem z blastických plazmocytoidních dendritických buněk (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

ELZONRIS má být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi s používáním protinádorových látek. Musí být k dispozici vhodné resuscitační vybavení.

Dávkování

Doporučená dávka tagraxofuspu je 12 mikrogramů/kg podávaná jako intravenózní infuze po dobu 15 minut, jednou denně, 1. – 5. den z 21denního cyklu. Dávkovací období lze prodloužit o časový posun v podání dávky až do 10. dne cyklu. Léčba má pokračovat, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě (viz bod 4.4).

První léčebný cyklus

V prvním cyklu má být pacient během podávání přípravku ELZONRIS hospitalizován. Pacienti mají být sledováni z hlediska známek a příznaků hypersenzitivity nebo syndromu kapilárního úniku (viz bod 4.4) nejméně 24 hodin po poslední infuzi.

Následné léčebné cykly

Přípravek ELZONRIS lze podávat v lůžkovém zařízení nebo ve vhodném ambulantním zařízení, které má vybavení pro intenzivní sledování pacientů s hematopoetickými malignitami podstupujících léčbu.

Premedikace

Pacienti mají být premedikováni antagonistou H1-receptorů pro histamin (např. difenhydramin-hydrochloridem), antagonistou H2-receptorů pro histamin, kortikosteroidem (např. intravenózně 50 mg methylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu) a paracetamolem přibližně 60 minut před zahájením infuze (viz bod 4.4).

Úpravy dávky

Před přípravou každé dávky přípravku ELZONRIS mají být sledovány vitální funkce a zkontrolován albumin, transaminázy a kreatinin. V tabulce 1 jsou uvedeny doporučené úpravy dávky a v tabulce 2 pokyny pro zvládnání syndromu kapilárního úniku (capillary leak syndrome, CLS).

Během podávání mají být často sledovány vitální funkce.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkovacího režimu s přípravkem ELZONRIS

Parametr	Kritéria závažnosti	Úprava dávky
Sérový albumin	Sérový albumin < 3,5 g/dl nebo snížený o $\geq 0,5$ g/dl z hodnoty naměřené před zahájením aktuálního cyklu	Viz pokyny pro zvládnání CLS (tabulka 2)
Tělesná hmotnost	Zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 1,5$ kg oproti tělesné hmotnosti před léčbou v předchozí den léčby	Viz pokyny pro zvládnání CLS (tabulka 2)
Aspartátaminotransferáza (AST) nebo alaninaminotransferáza (ALT)	Zvýšení ALT nebo AST > 5násobek horní hranice normálu	Pozastavte léčbu, dokud není zvýšení transamináz $\leq 2,5$ násobku horní hranice normálu.
Sérový kreatinin	Kreatinin v séru > 1,8 mg/dl (159 mikromol/l) nebo clearance kreatininu < 60 ml/min	Pozastavte léčbu, dokud hladina kreatininu v séru neklesne na $\leq 1,8$ mg/dl (159 mikromol/l) nebo clearance kreatininu ≥ 60 ml/minutu.
Systolický krevní tlak	Systolický krevní tlak ≥ 160 mm Hg nebo ≤ 80 mm Hg	Pozastavte léčbu, dokud nebude systolický krevní tlak < 160 mm Hg nebo > 80 mm Hg.
Tepová frekvence	Srdeční frekvence ≥ 130 tepů za minutu nebo ≤ 40 tepů za minutu	Pozastavte léčbu, dokud není srdeční frekvence < 130 tepů za minutu nebo > 40 tepů za minutu.
Tělesná teplota	Tělesná teplota ≥ 38 °C	Pozastavte léčbu, dokud není tělesná teplota < 38 °C.
Hypersenzitivní reakce	Lehká nebo středně těžká	Pozastavte léčbu do vymizení jakékoli lehké nebo středně těžké hypersenzitivní reakce. Pokračujte v léčbě přípravkem ELZONRIS podávaným stejnou rychlostí infuze.

Tabulka 2: Pokyny pro zvládnutí CLS

Čas výskytu	CLS Známka/Příznak	Doporučený postup	Úprava dávkování přípravku ELZONRIS
Před první dávkou přípravku	Sérový albumin < 3,2 g/dl	Podávejte přípravek ELZONRIS, když je sérový albumin $\geq 3,2$ g/dl	

Čas výskytu	CLS Známka/Příznak	Doporučený postup	Úprava dávkování přípravku ELZONRIS
ELZONRIS v 1. cyklu			
Během dávkování přípravku ELZONRIS	Sérový albumin < 3,5 g/dl	Podávejte 25 g intravenózního albuminu každých 12 hodin (nebo častěji, podle účinnosti), dokud není albumin v séru $\geq 3,5$ g/dl A dokud zůstává hladina snížena o $\geq 0,5$ g/dl z hodnoty naměřené před zahájením dávkování v aktuálním cyklu	Pozastavte podávání, dokud příslušná známka/příznak CLS nevyjmizí ¹
	Sérový albumin snížen o $\geq 0,5$ g/dl od hodnoty albuminu naměřené před zahájením dávkování přípravku ELZONRIS v aktuálním cyklu	Podávejte 25 g intravenózního albuminu (každých 12 hodin nebo častěji, podle účinnosti) a stav tekutin upravujte podle klinického stavu (např. obecně intravenózními tekutinami a vazopresory, pokud se objeví hypotenze, a diuretiky, pokud je pacient normotenzní nebo hypertenzní), dokud se zvýšení tělesné hmotnosti nevyřeší (tj. nárůst již není o $\geq 1,5$ kg vyšší než tělesná hmotnost před podáním předchozí den).	
	Tělesná hmotnost před podáním dávky, která je zvýšena o $\geq 1,5$ kg oproti hmotnosti před podáním předchozí den	Podávejte 25 g intravenózního albuminu (každých 12 hodin, nebo častěji, podle účinnosti), dokud sérový albumin není $\geq 3,5$ g/dl. Podávejte 1 mg/kg methylprednisolonu (nebo jeho ekvivalentu) denně, dokud nedojde k vymizení známky/symptomu CLS nebo podle klinické indikace. Agresivní léčba stavu tekutin a hypotenze, pokud je přítomna, může zahrnovat intravenózní podání tekutin a/nebo diuretik nebo jinou léčbu krevního tlaku, dokud nedojde k vymizení známky/symptomu CLS nebo dle klinické indikace.	
	Edém, přetížení tekutinami a/nebo hypotenze		

¹ Pokud je dávka přípravku ELZONRIS pozastavena:

- podávání přípravku ELZONRIS může pokračovat ve stejném cyklu, pokud všechny známky/příznaky CLS ustoupí a pacient nevyžaduje opatření k léčbě hemodynamické nestability.
- podávání má být pozastaveno po zbytek cyklu, dokud známky/příznaky CLS nevyjmizí nebo dokud pacient vyžaduje opatření k léčbě hemodynamické nestability (např. vyžaduje podávání intravenózních tekutin a/nebo vazopresorů k léčbě hypotenze) (i když ustoupí).
- podávání může pokračovat v dalším cyklu, pouze pokud všechny známky/příznaky CLS ustoupí a pacient je hemodynamicky stabilní.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U pacientů nad 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Obecně byla bezpečnost podobná u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) a pacientů do 65 let léčených přípravkem ELZONRIS.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ELZONRIS nebyla u dětí a dospívajících do 18 let stanovena (viz bod 5.1).

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

ELZONRIS je určen k intravenóznímu podání.

Připravená dávka naředěného přípravku ELZONRIS se má podávat pomocí infuzní injekční pumpy po dobu 15 minut. Celková doba infuze má být kontrolována pomocí infuzní injekční pumpy, aby byla do 15 minut podána celá dávka a injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

ELZONRIS se nesmí podat formou intravenózní injekce nebo jako bolus. Má být podáván specializovanou intravenózní linkou a nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky (viz bod 6.2).

Před infuzí je třeba zajistit žilní přístup a udržovat jej pomocí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Pokyny k přípravě a podání léčivého přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku (CLS), včetně život ohrožujících a fatálních případů, byl hlášen u většiny příhod během prvních pěti dnů prvního cyklu léčby. Mezi nejčastější známky a příznaky CLS patřilo zvýšení tělesné hmotnosti, hypoalbuminemie a hypotenze. Incidence zvýšení tělesné hmotnosti, hypoalbuminemie, hypotenze a zvýšení alkalické fosfatázy v krvi jsou všechny vyšší u pacientů, u kterých došlo k CLS, ve srovnání s pacienty, u kterých CLS nenastalo. Selhání ledvin a akutní renální selhání byly hlášeny u dvou pacientů s BPDCN a u jednoho pacienta s AML sekundárně k CLS (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby se ujistěte, že má pacient adekvátní srdeční funkci a sérový albumin $\geq 3,2$ g/dl. Během léčby pravidelně sledujte hladiny albuminu v séru, před zahájením každé dávky nebo častěji, jak je klinicky indikováno. Dále u pacientů posuďte další známky/příznaky CLS, včetně nárůstu tělesné hmotnosti, nově vzniklého edému nebo jeho zhoršení, včetně plicního edému a hypotenze včetně hemodynamické nestability (viz tabulka 2).

Pacienti mají být informováni o identifikaci příznaků CLS a o tom, kdy je třeba vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Může být nutné intravenózně doplnit albumin a přerušit dávkování (viz bod 4.2).

Hypersenzitivní reakce

U přípravku ELZONRIS byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Mezi často hlášené reakce patří vyrážka (generalizovaná/makulopapulózní), sípání, pruritus, angioedém, otok obličeje a návaly (viz bod 4.8). Během léčby sledujte pacienty, zda se u nich neobjeví hypersenzitivní reakce. V závislosti na závažnosti a požadovaných zákrocích dočasně přerušete léčbu a pokračujte v ní po vymizení příznaků (viz bod 4.2).

Hematologické abnormality

U pacientů léčených přípravkem ELZONRIS v monoterapii byla hlášena trombocytopenie a neutropenie (viz bod 4.8). Většina příhod byla hlášena v 1. a 2. cyklu léčby, neomezovaly dávku a v následujících cyklech se neopakovaly. Pacienti mají být pravidelně sledováni a léčeni podle klinické indikace.

Syndrom nádorového rozpadu

Důsledkem rychlé protinádorové aktivity přípravku ELZONRIS může být syndrom nádorového rozpadu (TLS), který může být fatální (viz bod 4.8).

Přítomnost TLS zjistíte na základě klinických známek a příznaků, včetně akutního selhání ledvin, hyperkalemie, hypokalcemie, hyperurikemie nebo hyperfosfatemie z rozpadu nádoru. Pacienti považovaní z hlediska TLS za vysoce rizikové kvůli vysoké nádorové zátěži musí být léčeni dle klinické indikace, včetně úprav elektrolytových abnormalit, sledování funkce ledvin, rovnováhy tekutin a podávání podpůrné péče.

Hepatotoxicita

Léčba přípravkem ELZONRIS byla spojena se zvýšením jaterních enzymů (viz bod 4.8). U pacienta léčeného přípravkem ELZONRIS vyšší dávkou (16 mikrogramů/kg) bylo hlášeno akutní selhání jater a jaterní encefalopatie. Během léčby před zahájením každé dávky pravidelně sledujte hladiny ALT a AST. Dočasně pozastavte léčbu, pokud transaminázy vzrostou na více než 5násobek horní hranice normálu, a pokračujte v léčbě, pokud je zvýšení transamináz $\leq 2,5$ násobek horní hranice normálu (viz bod 4.2).

Léze chorioidálního plexu

Během neklinických studií byl zjištěn zánět chorioidálního plexu (viz bod 5.3). I když v klinických studiích nebylo pozorováno poškození centrálního nervového systému (CNS), pokud se vyskytnou klinické známky nebo příznaky naznačující takovéto poškození, doporučuje se úplné klinické a neurozobrazovací vyšetření včetně fundoskopie a magnetické rezonance mozku.

BPDCN postihující CNS

Přestup tagraxofuspu přes hematoencefalickou bariéru není znám. Je-li přítomno onemocnění CNS, je třeba zvážit další alternativy léčby.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

U žen ve fertilním věku je třeba provést negativní těhotenský test během 7 dnů před zahájením léčby. Před podáním první dávky a nejméně jeden týden po poslední dávce má být používána účinná antikoncepce.

Hereditární intolerance fruktózy

Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

Před podáním tohoto léčivého přípravku je třeba u každého pacienta zaznamenat podrobnou anamnézu, pokud jde o příznaky HFI.

Citlivost na sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

U žen ve fertilním věku je třeba provést negativní těhotenský test během 7 dnů před zahájením léčby. Účinná antikoncepce má být používána před podáním první dávky a nejméně jeden týden po poslední dávce.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku ELZONRIS těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie s tagraxofusem nebyly na zvířatech provedeny (viz bod 5.3).

ELZONRIS lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud klinický stav ženy vyžaduje léčbu tagraxofusem.

Kojení

Není známo, zda se tagraxofusp/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene novorozence/děti nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem ELZONRIS a nejméně jeden týden po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

S tagraxofusem nebyly provedeny žádné studie fertility (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku tagraxofusu na fertilitu člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ELZONRIS nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se může objevit během léčby přípravkem ELZONRIS, je CLS (viz body 4.2 a 4.4), který byl hlášen u 18 % pacientů s mediánem doby nástupu CLS 6 dnů.

Nežádoucí účinky vyskytující se u ≥ 20 % pacientů léčených přípravkem ELZONRIS byly hypoalbuminémie, zvýšení transamináz, trombocytopenie, nauzea, únava a pyrexie.

K nežádoucím účinkům klasifikovaným jako stupeň 3 a vyšší podle Společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) a vyskytujícím se u > 5 % pacientů patřily zvýšení transamináz, trombocytopenie a anémie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Četnost nežádoucích účinků je uvedena podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA podle preferovaných termínů. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly identifikovány v klinických studiích u pacientů s hematologickými malignitami ($n = 176$), včetně 89 pacientů s BPDCN. V těchto studiích byl přípravek ELZONRIS podáván v monoterapii v dávkách 7 mikrogramů/kg (12/176; 7 %), 9 mikrogramů/kg (9/176; 5 %) a 12 mikrogramů/kg (155/176; 88 %). Výskyt a závažnost nežádoucích účinků u pacientů s BPDCN byly podobné jako u celé hodnocené populace.

Tabulka 3: Seznam nežádoucích účinků v tabulce podle třídy orgánových systémů MedDRA

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence všech stupňů CTCAE	Frekvence CTCAE stupně 3 a vyšší
Infekce a infestace	Časté celulitida Méně časté pneumonie infekce močových cest zánět dásní	Žádné
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté trombocytopenie anémie Časté febrilní neutropenie neutropenie leukopenie leukocytóza lymfopenie	Velmi časté trombocytopenie Časté febrilní neutropenie anémie neutropenie leukopenie lymfopenie Méně časté leukocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté syndrom uvolnění cytokinů	Méně časté syndrom uvolnění cytokinů
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté hypalbuminemie Časté snížená chuť k jídlu syndrom nádorového rozpadu hyperglykémie hyperurikemie hypokalcemie hypomagnezemie hyponatremie hypokalemie hyperkalemie hyperfosfatemie Méně časté hypofosfatemie laktátová acidóza acidóza	Časté syndrom nádorového rozpadu hyperglykémie hypalbuminemie hyponatremie Méně časté hyperurikemie hypokalcemie hypokalemie laktátová acidóza acidóza
Psychiatrické poruchy	Časté stav zmatenosti Méně časté úzkost deprese insomnie změny duševního stavu	Žádné
Poruchy nervového systému	Časté synkopa bolest hlavy závrať Méně časté encefalopatie metabolická encefalopatie cerebrovaskulární příhoda paralýza obličeje dysgeuzie relaps roztroušené sklerózy somnia parestzie parosmie	Časté synkopa Méně časté cerebrovaskulární příhoda metabolická encefalopatie

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence všech stupňů CTCAE	Frekvence CTCAE stupně 3 a vyšší
	periferní motorická neuropatie periferní senzorická neuropatie	
Poruchy oka	Časté rozmazané vidění Méně časté spojivkové krvácení oční hyperemie sklivcové zákalky	Žádné
Srdeční poruchy	Časté perikardiální výpotek tachykardie sinusová tachykardie Méně časté komorová fibrilace supraventrikulární extrasystoly atriální fibrilace bradykardie infarkt myokardu	Méně časté komorová fibrilace perikardiální výpotek sinusová tachykardie infarkt myokardu
Cévní poruchy	Velmi časté syndrom kapilárního úniku hypotenze ^a Časté návaly Méně časté hypertenze hematom	Časté syndrom kapilárního úniku hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté hypoxie plicní edém dyspnoe epistaxe pleurální výpotek kašel Méně časté respirační selhání sípání orofaryngeální bolest tachypnoe	Časté hypoxie plicní edém Méně časté respirační selhání dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté nauzea zvracení Časté dysfagie průjem stomatitida dyspepsie sucho v ústech zácpa Méně časté břišní distenze bolest břicha krvácení dásní tvorba puchýřů na jazyku hematom na jazyku	Méně časté nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Časté hyperbilirubinémie	Žádné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté pruritus vyrážka ^b	Méně časté angioedém vyrážka

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence všech stupňů CTCAE	Frekvence CTCAE stupně 3 a vyšší
	hyperhidróza petechie Méně časté angioedém otok obličeje syndrom palmoplantární erytrodysestezie kopřivka alopecie bolest kůže stázová dermatitida studený pot suchá kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté bolest zad bolest kostí myalgie artralgie bolest v končetinách svalová slabost Méně časté muskuloskeletální bolest kokcydynie svalové spazmy rhabdomyolýza	Méně časté bolest zad artralgie rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Časté akutní renální selhání Méně časté selhání ledvin retence moči bolest močových cest polakisurie proteinurie	Méně časté akutní renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté pyrexie zimnice únava ^c periferní edém ^d Časté onemocnění podobné chřipce bolest na hrudi bolest malátnost Méně časté intolerance přípravku hypotermie syndrom systémové zánětlivé odpovědi	Časté únava Méně časté pyrexie zimnice periferní edém intolerance přípravku
Vyšetření	Velmi časté zvýšení transamináz ^c zvýšení tělesné hmotnosti Časté prodloužení QT na elektrokardiogramu zvýšení alkalické fosfatázy v krvi zvýšení kreatininu v krvi zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času zvýšení INR Méně časté	Velmi časté zvýšení transamináz Méně časté prodloužení QT na elektrokardiogramu zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi pozitivní bakteriální test

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence všech stupňů CTCAE	Frekvence CTCAE stupně 3 a vyšší
	pokles krevního fibrinogenu pozitivní bakteriální test snížení tělesné hmotnosti	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté reakce související s infuzí kontuze	Méně časté reakce související s infuzí

^a Zahrnuje procedurální hypotenzi, ortostatickou hypotenzi

^b Zahrnuje pustulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku

^c Zahrnuje astenii, letargii

^d Zahrnuje generalizovaný edém, otok, periferní otok, retenci tekutin, přetížení tekutinami, periorbitální edém, hypervolemii

^e Zahrnuje zvýšení ALT/AST, zvýšení funkčních jaterních testů, zvýšení jaterních enzymů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku byl hlášen u 18 % (32/176), s 12 % (21/176) stupně 2, 3 % (6/176) stupně 3, 1 % (2/176) stupně 4 a fatální u 1,7 % (3/176). Z 25 pacientů, kteří obnovili léčbu po výskytu CLS, došlo pouze u 1 pacienta k recidivě CLS. Medián doby do nástupu CLS byl krátký (6 dní), u všech pacientů kromě 2 došlo k prvnímu nástupu CLS v 1. cyklu. U žádného pacienta nedošlo k prvnímu nástupu CLS po 2. cyklu. Celková incidence CLS byla podobná u pacientů s BPDCN (20 %, 18/89), včetně 12 % (11/89) stupně 2, 2 % stupně 3 (2/89), 2 % stupně 4 (2/89) a 3 případů úmrtí (3 %). Vyžaduje se, aby před podáním přípravku ELZONRIS měli pacienti adekvátní srdeční funkce (viz body 4.2 a 4.4).

Hepatotoxicita

Zvýšení ALT bylo hlášeno jako nežádoucí účinek u 47 % (83/176) a zvýšení AST u 46 % (81/176) pacientů léčených přípravkem ELZONRIS v monoterapii. Zvýšení \geq stupni 3 u ALT bylo hlášeno u 23 % (40/176) a u AST u 23 % (40/176). Zvýšené jaterní enzymy se vyskytly u většiny pacientů v 1. cyklu a byly reverzibilní po přerušení dávky (viz bod 4.4). Podobný čas nástupu a incidence byly pozorovány u pacientů s BPDCN, u 51 % (45/89) pacientů došlo k nežádoucím účinkům zvýšení ALT a AST, přičemž zvýšení ALT a AST \geq 3. stupně bylo hlášeno u 28 % (25/89) a 29 % (26/89). Dva pacienti s BPDCN splnili laboratorní kritéria pro HyŮv zákon; v obou případech byly laboratorní abnormality zaznamenány během 1. cyklu.

Hematologické abnormality

Trombocytopenie byla hlášena u 30 % (53/176) pacientů léčených přípravkem ELZONRIS v monoterapii a u 35 % (31/89) pacientů s BPDCN. Trombocytopenie \geq stupni 3 byla hlášena u 23 % (40/176) pacientů léčených přípravkem ELZONRIS v monoterapii a u 26 % (23/89) pacientů s BPDCN. Většina případů trombocytopenie byla hlášena v 1. a 2. cyklu léčby. Neutropenie byla hlášena u 9 % (15/176) pacientů léčených přípravkem ELZONRIS v monoterapii a u 11 % (10/89) pacientů s BPDCN, s nežádoucími účinky \geq stupni 3 hlášenými u 6 % (11/176) a 8 % (7/89), v uvedeném pořadí.

Hypersenzitivita

Reakce představující hypersenzitivitu byly hlášeny u 19 % (33/176) pacientů léčených přípravkem ELZONRIS v monoterapii a u 17 % (15/89) pacientů s BPDCN, s nežádoucími účinky \geq stupně 3 hlášenými u 3 % (6/176) a 4 % (4/89), v uvedeném pořadí (viz bod 4.4).

Imunogenita

Imunitní odpověď byla vyhodnocena vyšetřením sérové reaktivity vazebných protilátek proti tagraxofuspu (protilátky proti přípravku; anti-drug antibodies, ADA) a neutralizačních protilátek inhibicí funkční aktivity. Imunitní odpověď byla hodnocena pomocí dvou imunotestů. První test detekoval reaktivitu namířenou proti tagraxofuspu (ADA) a druhý test detekoval reaktivitu proti části

tagraxofuspu tvořené interleukinem-3 (IL-3). Ke stanovení přítomnosti neutralizačních protilátek inhibiční funkční aktivity buněk byly použity dva testy na buňkách.

U 190 pacientů léčených přípravkem ELZONRIS ve čtyřech klinických studiích:

- Jako pozitivní bylo hodnoceno 94 % (176/187) pacientů hodnotitelných na přítomnost ADA již přítomných při vstupu před léčbou, 27 % bylo pozitivních na přítomnost neutralizačních protilátek. Předpokládala se vysoká prevalence ADA při vstupu v důsledku imunizace záškrtcem.
- 100 % (n = 170) pacientů, u nichž bylo možné vyhodnotit ADA vznikající při léčbě, bylo pozitivně testováno, přičemž většina pacientů vykazovala zvýšení titru ADA do konce 2. cyklu léčby přípravkem ELZONRIS.
- Přítomnost neutralizačních protilátek byla potvrzena u 92 % (155/169) pacientů pozitivních na ADA, u kterých bylo možné vyhodnotit přítomnost neutralizačních protilátek po léčbě.
- 75 % (129/171) pacientů hodnotitelných na protilátky proti IL-3 vznikající v důsledku léčby bylo testováno pozitivně, přičemž většina pacientů měla pozitivní výsledek v 3. cyklu léčby přípravkem ELZONRIS.
- 74 % (93/126) pacientů, kteří měli pozitivní test na protilátky proti IL-3 a bylo možné je vyhodnotit na přítomnost neutralizačních protilátek, bylo pozitivních na neutralizační protilátky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U přípravku ELZONRIS nebyly hlášeny žádné případy předávkování. V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni ohledně známek nebo příznaků nežádoucích účinků a musí jim být okamžitě poskytnuta vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; jiná cytostatika,
ATC kód: L01XX67

Mechanismus účinku

Tagraxofusp je cytotoxin zaměřený na CD123, složený z fúzního proteinu rekombinantního lidského interleukinu-3 (IL-3) a zkráceného difterického toxinu (DT), který cílí na buňky exprimující CD123. Tagraxofusp v cílových buňkách ireverzibilně inhibuje syntézu proteinů deaktivací elongačního faktoru 2 (EF2), což vede k apoptóze (buněčné smrti).

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie STML-401-0114 byla vícestupňová (stupeň 1 s eskalací dávky, stupeň 2 rozšíření, stupeň 3 konfirmační, stupeň 4 s pokračujícím přístupem), nerandomizovaná, otevřená, multicentrická studie přípravku ELZONRIS. ELZONRIS byl podáván 65 dříve neléčeným dospělým pacientům a 19 léčených v minulosti s BPDCN podle klasifikace WHO, kteří dostávali dávku 12 mikrogramů/kg 1. – 5. den opakovaných 21denních cyklech (tabulka 4). Do studie nebyli zahrnuti pacienti s aktivní nebo

suspektní leukemií CNS. Primárním cílovým parametrem byl výskyt úplné odpovědi (CR; úplné vyléčení nemoci) / klinicky úplná odpověď (CRc; CR se zbytkovou kožní abnormalitou, která neznamena aktivní onemocnění). Mezi všemi 65 pacienty v minulosti neléčenými přípravkem ELZONRIS mělo výskyt CR/CRc 56,9 % (95 % CI: 44,0, 69,2), v tom je zahrnutých 13 pacientů v kohortě k potvrzení účinnosti, u které byl výskyt CR/CRc 53,8 % (95 % CI: 25,1, 80,8). (Tabulka 5).

Výchozí charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 4 a klíčové měření účinnosti v tabulce 5.

Tabulka 4: Výchozí demografie pacientů s dosud neléčeným BPDCN léčených 12 mikrogramy/kg přípravku ELZONRIS

Parametr	Dosud neléčený BPDCN n = 65
Pohlaví, n (%)	
muž	52 (80)
žena	13 (20)
Rasa, n (%)	
bílá	57 (88)
jiná	8 (12)
Věk (roky)	
medián	68
minimum, maximum	22; 84
ECOG, n (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
výchozí BPDCN, n (%)	
kůže	60 (92)
kostní dřev	32 (49)
periferní krev	17 (26)
lymfatické uzliny	33 (51)
viscerální	10 (15)

Tabulka 5: Měření účinnosti u pacientů s dosud neléčeným BPDCN léčených dávkou 12 mikrogramů/kg přípravku ELZONRIS

Parametr	Konfirmační kohorta n=13	Dosud neléčený BPDCN n=65
Četnost odpovědí		
Výskyt CR/CRc*, n (%)	7 (54)	37 (57)
(95 % CI)	(25,1; 80,8)	(44,0; 62,9)
Doba trvání CR/CRc (měsíce)**		
Medián	neodhadnutý	7,3
Minimum, Maximum	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Celková četnost odpovědí, n (%)	10 (77)	49 (75)
(95 % CI)	(46,2; 95,0)	(63,1; 85,2)
Přemostění k transplantaci kmenových buněk		
Výskyt, n (%)	6 (46)	21 (32)
(95 % CI)	(19,2; 74,9)	(21,2; 45,1)

Parametr	Konfirmační kohorta n=13	Dosud neléčený BPDCN n=65
Celkové přežití		
Medián	18,9 (5,2, neodhadnutý)	12,3 (9,3; 35,9)
Minimum, Maximum	0,2; 28,9	0,2, 49,7
12měsíční přežití, % (95 % CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18měsíční přežití, % (95 % CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24měsíční přežití, % (95 % CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc je definována jako úplná odpověď se zbytkovou abnormalitou kůže, která nenaznačuje aktivní onemocnění.

** Trvání CR/CRc zahrnuje pacienty s přemostěním k transplantaci kmenových buněk

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ELZONRIS u všech podskupin pediatrické populace s BPDCN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tagraxofuspu byla hodnocena u 43 pacientů s BPDCN. Většina pacientů (n = 38) měla v důsledku předchozí vakcinace již přítomny protilátky proti přípravku (ADA) proti části tvořené difterickým toxinem (DT). Již existující ADA měly za následek vyšší clearance a nižší koncentrace tagraxofuspu. Během léčby se u všech pacientů vyvinuly vysoké titry ADA a významně se snížily hladiny volného tagraxofuspu (viz níže). Všechny údaje uvedené níže jsou založeny na koncentracích volného tagraxofuspu u pacientů s BPDCN, kteří v prvním léčebném cyklu neměli protilátky proti přípravku (ADA, n = 5). Popisné informace jsou zahrnuty u pacientů s BPDCN, kteří již měli ADA (n = 38).

Distribuce

Po podání přípravku ELZONRIS v dávce 12 mikrogramů/kg formou 15minutové infuze pacientům s BPDCN, kteří nemají již přítomné protilátky proti přípravku (ADA, n = 5), průměrná (SD) nevázaná plocha pod křivkou plazmatické koncentrace léčiva v čase ($AUC_{\text{nevázaná}}$) volného tagraxofuspu 1. den prvního cyklu léčby (C1D1) byla 230 (123) h*mikrogramy/l a maximální nevázaná plazmatická koncentrace (C_{max}) byla 162 (58,1) mikrogramů/l.

Průměrný (SD) distribuční objem volného tagraxofuspu v C1D1 byl 5,1 (1,9) l u 4 pacientů s BPDCN bez již přítomných ADA.

Eliminace

Předpokládá se, že tagraxofusp je proteolyticky rozkládán na peptidy a aminokyseliny, které je tvoří, bez účasti CYP nebo transportérů.

Průměrná (SD) clearance volného tagraxofuspu v C1D1 byla 7,1 (7,2) l/h u 4 pacientů s BPDCN bez již přítomných ADA a průměrný (SD) terminální poločas tagraxofuspu byl 0,7 (0,3) hodiny.

Tvorba protilátek proti přípravku ovlivňující farmakokinetiku

Pacienti s již přítomnými ADA měli v C1D1 nižší nevázané plazmatické koncentrace tagraxofuspu (AUC a C_{max}) než pacienti bez již přítomných ADA. Kvůli omezení bioanalytické metody v přítomnosti ADA nelze u těchto pacientů uvést kvantitativní farmakokinetické parametry.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Údaje shromážděné během cyklu 3 ukázaly zvýšené titry ADA a podstatné snížení koncentrací volného tagraxofuspu. Klinická účinnost však byla prokázána i po 1. cyklu navzdory snížené expozici. Z důvodu omezení bioanalytické metody je užitečnost volných koncentrací tagraxofuspu jako prediktoru odpovědi omezená.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Vzhledem k omezení bioanalytické metody jsou farmakokinetické údaje tagraxofuspu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater považovány za neznámé a stejně tak nebyl zjištěn vliv tělesné hmotnosti, věku a pohlaví.

Pediatrická populace

Farmakokinetika tagraxofuspu nebyla u pediatrické populace hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie kancerogenity nebo genotoxicity nebyly s tagraxofusem provedeny. Tagraxofus je rekombinantní protein, a proto se neočekává jeho přímá interakce s DNA.

Při dávkách ekvivalentních člověku vyšších nebo rovných 1,6násobku doporučené dávky na základě plochy povrchu těla byla u opic makak jávský pozorována těžká tubulární degenerace/nekróza ledvin. Při dávkách ekvivalentních nebo rovných doporučené dávce u člověka byla u opic makak jávský pozorována degenerace/nekróza chorioidního plexu v mozku. Tyto nálezy byly obecně zaznamenány po 5 dnech každodenního podávání. Reverzibilita tohoto nálezu nebyla hodnocena při nižších dávkách, ale nález byl ireverzibilní a 3 týdny po ukončení podávání se postupně při dávce ekvivalentní 1,6násobku doporučené dávky pro člověka zhoršoval. Tyto nálezy týkající se ledvin a chorioidního plexu jsou považovány za pravděpodobně relevantní pro klinickou situaci.

S tagraxofusem nebyly provedeny žádné studie fertility. Hodnocení rizik v literatuře naznačuje, že expozice exogennímu IL-3 nebo blokáda signalizace IL-3 může mít embryotoxické účinky na hematopoezu plodu a embryofetální vývoj. Účinky expozice difterickému toxinu na placentární a embryofetální vývoj nejsou známy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Chlorid sodný
Sorbitol (E 420)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření okamžitě naředěn a podán formou infuze.

Po přípravě infuzního roztoku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte zmrazené (-20 °C ± 5 °C).

Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička ze skla třídy I plus s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým/plastovým odtrhovacím víčkem, obsahující 1 ml koncentrátu.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Je třeba dodržovat postupy pro správnou manipulaci, včetně osobních ochranných prostředků (např. rukavic), a likvidaci protinádorových léků.

Infuzní roztok má připravovat zdravotnický pracovník za použití správné aseptické techniky po celou dobu manipulace s tímto léčivým přípravkem.

Příprava a podávání

Příprava infuze

Před rozmrazením přípravku ELZONRIS se ujistěte, že jsou k dispozici následující pomůcky potřebné pro přípravu a podání dávky:

- jedna infuzní injekční pumpa
- jedna prázdná 10ml sterilní injekční lahvička
- injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %)
- tři 10 ml sterilní stříkačky
- jedna 1ml sterilní stříkačka
- jeden minikonektor ve tvaru Y
- mikroborová hadička
- jeden 0,2µm polyethersulfonový in-line filtr s nízkou vazbou proteinů

Používejte pouze v případě, že je roztok čirý a bezbarvý nebo s několika bílými až průsvitnými částicemi.

Injekční lahvičky nechejte ve vnější krabičce rozmrazit při teplotě 25 °C nebo nižší po dobu až 1 hodiny. Lahvičku po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Stanovení velikosti dávky

Výpočet pro stanovení celkové dávky přípravku ELZONRIS (ml), která má být podána (viz bod 4.2):

$$\frac{\text{dávka přípravku ELZONRIS (mikrogramy/kg} \times \text{tělesná hmotnost pacienta (kg)}}{\text{Koncentrace naředěné injekční lahvičky (100 mikrogramů/ml)}} \\ = \text{Celková dávka (ml), která má být podána}$$

Při přípravě konečné dávky přípravku ELZONRIS je vyžadován postup, který se skládá z 2 kroků:

Krok 1 – připravte 10 ml přípravku ELZONRIS o koncentraci 100 mikrogramů/ml

- Pomocí sterilní injekční stříkačky o objemu 10 ml přeneste 9 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do prázdné sterilní injekční lahvičky o objemu 10 ml.
- Jemným krouživým pohybem promíchejte obsah v injekční lahvičce přípravku ELZONRIS, sejměte víčko a pomocí sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml odeberte 1 ml rozmrazeného přípravku ELZONRIS z lahvičky s přípravkem.
- Přeneste 1 ml přípravku ELZONRIS do 10 ml injekční lahvičky obsahující 9 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Injekční lahvičku alespoň třikrát jemně obraťte, aby se obsah promíchal. Netřepajte s ní energicky.
- Po zředění je konečná koncentrace přípravku ELZONRIS 100 mikrogramů/ml.

Krok 2 – Připravte infuzní sadu ELZONRIS.

- Vypočítejte požadovaný objem naředěného přípravku ELZONRIS (100 mikrogramů/ml) podle tělesné hmotnosti pacienta.
- Natáhněte požadovaný objem do nové stříkačky (pokud je pro vypočítanou dávku pacienta zapotřebí více než 10 ml naředěného přípravku ELZONRIS (100 mikrogramů/ml), opakujte krok 1 s druhou lahvičkou přípravku ELZONRIS). Označte stříkačku s přípravkem ELZONRIS.
- Připravte si samostatnou injekční stříkačku s nejméně 3 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který se použije k propláchnutí infuzního setu, jakmile je podána dávka přípravku ELZONRIS.
- Označte štítkem injekční stříkačku s proplachovacím injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Připojte injekční stříkačku s proplachovacím roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) k jednomu ramenu konektoru ve tvaru Y a ujistěte se, že je svorka zavřená.
- Připojte stříkačku s přípravkem k druhému rameni konektoru ve tvaru Y a ujistěte se, že je svorka zavřená.
- Připojte terminální konec konektoru ve tvaru Y k mikroborové hadičce.
- Sejměte víčko ze strany přívodu 0,2 μ m filtru a připevněte jej na terminální konec mikroborové hadičky.
- Odsvorkujte rameno konektoru ve tvaru Y připojené ke stříkačce s proplachovacím injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Naplňte konektor ve tvaru Y až po místo jeho rozdělení (nenaplňujte celý infuzní set injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %)). Znovu zasvorkujte konektor ve tvaru Y na proplachovacím rameni s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Sejměte víčko na terminálním konci s 0,2 μ m filtrem a odložte jej stranou. Odsvorkujte rameno konektoru ve tvaru Y připojené k injekční stříkačce s léčivým přípravkem a naplňte celý infuzní set včetně filtru. Znovu nasadte víčko na filtr a znovu zasvorkujte hadičku konektoru ve tvaru Y na straně s přípravkem. Infuzní set je nyní připraven k podání dávky.

Zředěný roztok má být použit ihned, jakmile je připraven.

Podání

1. Zajistěte žilní přístup a udržujte jej pomocí sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
2. Připravenou dávku přípravku ELZONRIS podávejte formou infuze pomocí infuzní injekční pumpy po dobu 15 minut. Celková doba infuze bude kontrolována pomocí infuzní injekční pumpy, aby byla podána celá dávka a propláchnutí injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) během 15 minut.
3. Vložte stříkačku s přípravkem ELZONRIS do infuzní injekční pumpy, otevřete svorku konektoru ve tvaru Y na straně přípravku ELZONRIS a podejte připravenou dávku přípravku ELZONRIS.

4. Jakmile je injekční stříkačka ELZONRIS vyprázdněna, vyjměte ji z pumpy a vložte injekční stříkačku s proplachovacím roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do injekční pumpy.
5. Otevřete svorku konektoru ve tvaru Y na straně s proplachovacím injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a pokračujte v infuzi pomocí infuzní injekční pumpy v předem stanoveném průtoku, abyste vytlačili zbývající dávku přípravku ELZONRIS z infuzní hadičky a dokončili podání.

Likvidace

ELZONRIS je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1504/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. ledna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies USA, Inc.
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park
NC 27709
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku ELZONRIS na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) získat souhlas příslušného národního regulačního orgánu s obsahem a formátem

edukačních materiálů, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýmkoli dalšími aspekty těchto materiálů.

Edukační materiály jsou zaměřeny na zdravotnické pracovníky, aby se zvýšilo jejich povědomí o časných známkách a příznacích konkrétních nežádoucích účinků spojených se syndromem kapilárního úniku (CLS).

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek ELZONRIS obchodován, byly všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se očekává, že budou používat přípravek ELZONRIS, poskytnuty následující edukační materiály:

- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Karta pacienta
- **Příručka pro zdravotnické pracovníky:**
 - Popis CLS, který může nastat u přípravku ELZONRIS.
 - Před zahájením léčby přípravkem ELZONRIS zkontrolujte funkci srdce a sérový albumin.
 - Během léčby sledujte sérový albumin, přírůstek tělesné hmotnosti, vznik edému nebo jeho zhoršení, včetně plicního edému a hypotenze včetně hemodynamické nestability.
 - Informujte pacienta o riziku CLS a o tom, jak rozpoznat příznaky CLS.
 - Poskytněte pacientům kartu pacienta.
- **Karta pacienta:**
 - Léčba přípravkem ELZONRIS může zvýšit potenciální riziko CLS.
 - Znamky nebo příznaky CLS
 - Pacienti s CLS nebo s podezřením na něj mají okamžitě kontaktovat svého předepisujícího lékaře.
 - Kontaktní údaje lékaře předepisujícího přípravek ELZONRIS

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem shromáždění dalších údajů o bezpečnosti a účinnosti přípravku ELZONRIS musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) podle schváleného protokolu předložit výsledky studie založené na registru pacientů s nádorem z blastických plazmocytoidních dendritických buněk (BPDCN).	Zprávy budou předloženy jako součást každoročního přehodnocení

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tagraxofuspum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje tagraxofuspum 1 mg v 1 ml koncentrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Trometamol, chlorid sodný, sorbitol (E 420), voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 mg/ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ELZONRIS 1 mg/ml sterilní koncentrát
tagraxofuspum
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 mg/ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok tagraxofuspum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ELZONRIS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek ELZONRIS
3. Jak je podáván přípravek ELZONRIS
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ELZONRIS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ELZONRIS a k čemu se používá

ELZONRIS obsahuje léčivou látku tagraxofusp. Tagraxofusp, protinádorový přípravek, je vyroben ze dvou proteinů (bílkovin) z různých zdrojů. Jeden z proteinů dokáže zabít rakovinné buňky. Tento protein se do rakovinné buňky dostává pomocí druhého proteinu.

Přípravek ELZONRIS se používá k léčbě dospělých pacientů s nádorem z blastických plazmocytoidních dendritických buněk (BPDCN).

BPDCN je rakovina vzácného typu nezralých imunitních buněk nazývaných „plasmacytoidní dendritické buňky“. Mohou ovlivnit mnoho orgánů, včetně kůže, kostní dřeně a mízních uzlin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek ELZONRIS

Nepoužívejte přípravek ELZONRIS

- jestliže jste alergický(á) na tagraxofusp nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ELZONRIS a během léčby se poradte se svým lékařem, pokud:

- se po zahájení léčby náhle zvýší Vaše tělesná hmotnost, nově se objeví nebo se začnou zhoršovat otoky obličeje, končetin nebo kloubů (edém) nebo budete mít závratě (příznak nízkého krevního tlaku). To mohou být známky možného život ohrožujícího stavu známého jako syndrom kapilárního úniku. Další informace naleznete v části „Syndrom kapilárního úniku“ v bodě 4.
- se u Vás objeví pískavý zvuk během dýchání (sípání) nebo budete mít potíže s dýcháním, kopřivka / vyrážka, svědění nebo otoky (příznaky alergické reakce).
- Vám bylo řečeno, že máte nízkou hladinu krevních destiček v krvi (trombocytopenie).

- Vám bylo řečeno, že máte nízkou hladinu určitého typu bílých krvinek nazývaných neutrofilů (neutropenie).
- máte závratě, málo močíte, objevila se zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otoky, dušnost nebo změny srdečního rytmu (známky syndromu nádorového rozpadu).
- máte abnormální výsledky jaterních testů (možná známka závažného poškození jater).
- máte dědičnou intoleranci (nesnášenlivost) fruktózy (HFI), vzácnou genetickou poruchu, v jejímž důsledku nedokážete rozložit cukr v potravinách a nápojích.
- máte problémy s ledvinami nebo játry.
- začnete mít bolesti hlavy nebo se budete cítit zmatený(á) nebo ospalý(á) nebo budete mít problémy s řečí, zrakem nebo pamětí.
- bylo Vám řečeno, že máte rakovinu v centrálním nervovém systému (CNS). K léčbě Vám může být podán jiný přípravek.

Lékař Vás bude sledovat a pravidelně provádět krevní testy, aby se ujistil, že je pro Vás bezpečné tento přípravek používat. Pokud budete mít jakékoli problémy, může být Vaše léčba dočasně zastavena a znovu zahájena, jakmile se budete cítit lépe.

Děti a dospívající

Přípravek ELZONRIS se nedoporučuje pro osoby do 18 let. Je to proto, že existují omezené informace o tom, jak dobře to v této věkové skupině funguje.

Další léčivé přípravky a přípravek ELZONRIS

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Tento přípravek byste neměla používat, pokud jste těhotná. Používat ho můžete pouze v případě, že Vy a Váš lékař rozhodnete, že přínos pro Vás je větší než potenciální riziko pro nenarozené dítě.

Během léčby přípravkem ELZONRIS a nejméně 1 týden po poslední dávce byste neměla kojit. Není známo, zda přípravek ELZONRIS přechází do mateřského mléka.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, podstoupíte těhotenský test asi týden před zahájením léčby přípravkem ELZONRIS.

V používání antikoncepce byste měla pokračovat alespoň 1 týden po poslední dávce přípravku ELZONRIS. Poradte se se svým lékařem o nejlepší antikoncepci pro Vás a před ukončením používání antikoncepce.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by tagraxofusp ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

ELZONRIS obsahuje sorbitol (E 420) a sodík

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivost fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud nemůžete jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak je podáván přípravek ELZONRIS

ELZONRIS Vám bude podán v nemocnici nebo ve zdravotnickém zařízení pod dohledem lékaře.

Asi hodinu před zahájením léčby Vám budou podány léky, které pomohou předcházet alergické reakci, například antihistaminika, kortikosteroidy a paracetamol.

Množství přípravku ELZONRIS, které Vám bude podáno, závisí na Vaší tělesné hmotnosti a vypočítá ho lékař. Doporučená denní dávka je 12 mikrogramů na kilogram tělesné hmotnosti. Podává se ve formě kapkové infuze do žíly (intravenózní infuze) po dobu 15 minut, jednou denně, po dobu prvních 5 dnů 21denního cyklu.

První cyklus Vám bude podán v nemocnici. Během léčby a nejméně 24 hodin po poslední dávce bude lékař sledovat, zda se u Vás nevykytnou nějaké nežádoucí účinky.

Obvykle se podává více než jeden cyklus léčby. Lékař rozhodne, kolik cyklů léčby dostanete.

Pokud první cyklus nezpůsobí problematické nežádoucí účinky, může být další cyklus Vaší léčby podán ve zdravotnickém zařízení. Během léčby budete sledován(a).

Jestliže vynecháte dávku přípravku ELZONRIS

Je velmi důležité, abyste dodržel(a) všechny termíny, kdy Vám má být podán přípravek ELZONRIS. Pokud zmeškáte termín, zeptejte se svého lékaře, na kdy Vám naplánuje další dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ELZONRIS

Neukončujte léčbu přípravkem ELZONRIS bez předchozí rady s lékařem. Ukončení léčby může Vaše onemocnění zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky:

Pokud se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky, **ihned** informujte svého lékaře, protože možná budete potřebovat okamžitou lékařskou pomoc:

- jeden nebo kombinace: zvýšení tělesné hmotnosti, otok nebo odulost, které mohou souviset s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obecně vyvíjejí rychle. Mohou to být příznaky stavu zvaného „syndrom kapilárního úniku“, který způsobuje únik krve z malých cév do těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Další nežádoucí účinky:

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- abnormální výsledky krevních testů (snížený počet krevních destiček [trombocytopenie]; červených krvinek [anémie]; snížené množství albuminu v krvi [hypalbuminémie])
- snížená chuť k jídlu
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- nevolnost nebo zvracení (pocit na zvracení; zvracení)
- horečka (pyrexie)

- zimnice
- únava
- otok končetin a/nebo kloubů (periferní edém)
- abnormální výsledky jaterních funkčních testů (zvýšená aspartátaminotransferáza; zvýšená alaninaminotransferáza)
- zvýšení tělesné hmotnosti

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- kožní infekce (celulitida)
- snížení počtu bílých krvinek s horečkou nebo bez ní (neutropenie, leukopenie, lymfopénie; febrilní neutropenie)
- komplikace z rozpadu rakovinových buněk (syndrom rozpadu nádoru)
- reakce na léčbu [včetně horečky, nevolnosti, bolesti hlavy, vyrážky, rychlého srdečního rytmu] (syndrom uvolnění cytokinů)
- abnormální výsledky krevních testů [zvýšený počet bílých krvinek (leukocytóza), zvýšená hladina kyseliny močové v krvi (hyperurikemie); snížení vápníku v krvi (hypokalcemie); snížení hořčíku v krvi (hypomagnezemie); snížení sodíku v krvi (hyponatremie); snížení draslíku v krvi (hypokalemie), zvýšená hladina draslíku v krvi (hyperkalemie), zvýšená hladina fosfátu v krvi (hyperfosfatemie), zvýšený žlučový pigment v krvi (hyperbilirubinemie), zvýšená hladina cukru v krvi (hyperglykémie), prodloužená doba srážení krve (prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru)]
- snížená chuť k jídlu
- pocit zmatenosti
- mdloby (synkopa)
- bolest hlavy
- závrať
- rozmazané vidění
- tekutina kolem srdce (výpotek v osrdečníku)
- abnormální nebo rychlý srdeční rytmus (tachykardie, sinusová tachykardie)
- zčervenání (návaly)
- snížená hladina kyslíku v těle (hypoxie)
- tekutina v plicích (plicní edém)
- nahromadění tekutiny kolem plic, které může způsobit dušnost (pleurální výpotek)
- obtížné dýchání (dušnost)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- kašel
- obtížné polykání (dysfagie)
- průjem
- zácpa
- sucho v ústech nebo oteklá a bolavá ústa (stomatitida)
- zažívací potíže (dyspepsie)
- svědění kůže (pruritus)
- kožní vyrážky
- nadměrné pocení (hyperhidróza)
- velmi malé fialové, červené nebo hnědé skvrny na kůži (petechie)
- bolest ramen, krku, zápěstí, nohou a/nebo rukou (bolest končetin), hrudníku, zad, kloubů (artralgie), svalů (myalgie) nebo kostí.
- svalová slabost
- náhlý výpadek funkce ledvin (akutní poškození ledvin) a/nebo abnormální výsledky testů funkce ledvin (zvýšená hladina kreatininu v krvi)
- příznaky podobné chřipce, jako jsou bolesti, horečka a třes
- bolest na hrudi
- celkový pocit nemoci (malátnost)
- abnormální srdeční rytmus (prodloužený QT interval na elektrokardiogramu)
- zvýšené hladiny enzymů v krvi zjištěné krevními testy (laktátdehydrogenáza, alkalická fosfatáza a kreatinfosfokináza)

- zrudnutí, třes, epileptické záchvaty, horečka, potíže s dýcháním, nízký krevní tlak, rychlý srdeční rytmus, náhlý otok obličeje, jazyka nebo potíže s polykáním během infuze nebo po infuzi první den léčby (reakce související s infuzí)
- modřiny (pohmožděniny)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- infekce plic (zápal plic)
- infekce močových cest
- onemocnění dásní (gingivitida) včetně krvácení dásní
- abnormality krevních testů [snížení hladiny fosfátů v krvi (hypofosfatemie), zvýšení hladiny kyseliny mléčné v krvi (laktátová acidóza/acidóza), snížení množství bílkoviny, která se podílí na srážení krve (snížení fibrinogenu v krvi)]
- neobvyklé změny nálady včetně deprese a úzkosti
- problémy se spánkem (nespavost)
- poruchy funkce mozku (encefalopatie / metabolická encefalopatie)
- cévní mozková příhoda
- ztráta schopnosti hýbat obličejem (ochrnutí obličeje)
- přetrvávající nepříjemná chuť v ústech (dysgeuzie)
- zhoršení roztroušené sklerózy (relaps)
- ospalost (spavost)
- brnění nebo necitlivost (parestézie, periferní senzorycká neuropatie)
- svalová slabost (periferní motorická neuropatie)
- krvácení do očního bělma (krvácení do spojivky)
- začervenání oka (překrvení oka)
- zákalky v oku (zákalky v sklivci)
- nepravidelný srdeční rytmus, který může vést k zastavení srdce (supraventrikulární extrasystoly, ventrikulární fibrilace, atriální fibrilace)
- pomalý srdeční rytmus (bradykardie)
- srdeční příhoda (infarkt myokardu)
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- plíce nefungují tak, jak by měly, což způsobuje dušnost (respirační selhání)
- hlasité dýchání (sípání)
- bolest v ústech a/nebo v krku (orofaryngeální bolest)
- rychlé dýchání (tachypnoe)
- pocit plnosti v žaludku a bolest břicha
- puchýře na jazyku
- krvavé puchýře na jazyku (hematom na jazyku)
- otok obličeje, jazyka, končetin nebo kloubů (angioedém)
- zčervenání, otoky a bolest dlaní a/nebo chodidel (syndrom palmoplantární erytrodysestezie)
- kopřivka (urtikarie)
- vypadávání vlasů (alopecie)
- bolest kůže
- suchá, zarudlá, svědivá kůže a/nebo boláky na dolních končetinách (stázová dermatitida)
- studený pot
- suchá kůže
- bolest kloubů, svalů a/nebo kostí, včetně kostrče (muskuloskeletální bolest, kokcydynie)
- svalové křeče
- svalová bolest, slabost, tmavá nebo hnědá moč (rhabdomyolýza)
- selhání ledvin
- obtíže s močením
- bolest v dolní části zad/břicha a/nebo bolestivé močení (bolest močových cest)
- časté denní močení (polakisurie)
- abnormality při vyšetření moče [zvýšený výskyt bílkoviny (proteinurie)]
- neschopnost snášet nežádoucí účinky tohoto přípravku (intolerance na léky)
- nízká tělesná teplota (hypotermie)
- horečka nebo nízká tělesná teplota, zrychlený srdeční tep, zrychlené dýchání (syndrom systémové zánětlivé odpovědi)

- prodloužení doby potřebné ke srážení krve (prokázáno krevními testy)
- pozitivní test na bakterie
- snížení tělesné hmotnosti

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ELZONRIS uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte a převázejte zmrazené ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nareďený roztok: použijte okamžitě nebo uchovávejte při teplotě do 25 °C a spotřebujte do 4 hodin. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zdravotník zlikviduje léky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ELZONRIS obsahuje

- Léčivou látkou je tagraxofuspum. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg tagraxofuspu v 1 ml koncentrátu.
- Dalšími složkami jsou trometamol, chlorid sodný, sorbitol (E 420) a voda pro injekci (viz bod 2 „ELZONRIS obsahuje sorbitol (E 420) a sodík“).

Jak přípravek ELZONRIS vypadá a co obsahuje toto balení

ELZONRIS koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirá, bezbarvá tekutina. Může být přítomno několik málo bílých až průsvitných částic.

Velikost balení: 1 skleněná injekční lahvička v krabičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κόσπος; 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
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +49 (0)800 0008974
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

España
Laboratorios Menarini, S.A.
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Obecná opatření

Je třeba dodržovat postupy pro správnou manipulaci, včetně osobních ochranných prostředků (např. rukavic), a likvidaci protinádorových léků.

Infuzní roztok má připravovat zdravotnický pracovník za použití správné aseptické techniky po celou dobu manipulace s tímto léčivým přípravkem.

Příprava a podávání

Příprava infuze

Před rozmrazením přípravku ELZONRIS se ujistěte, že jsou k dispozici následující pomůcky potřebné pro přípravu a podání dávky:

- Jedna infuzní injekční pumpa
- Jedna prázdná 10 ml sterilní lahvička
- Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %)
- Tři 10 ml sterilní stříkačky
- Jedna 1ml sterilní stříkačka
- Jeden minikonektor ve tvaru Y
- Mikroborová hadička
- Jeden 0,2µm polyethersulfonový in-line filtr s nízkou vazbou proteinů

Používejte pouze v případě, že je roztok čirý a bezbarvý nebo s několika bílými až průsvitnými částicemi.

Injekční lahvičky nechejte ve vnější krabičce rozmrazit při teplotě 25 °C nebo nižší po dobu až 1 hodiny. Lahvičku po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Stanovení velikosti dávky

Výpočet pro stanovení celkové dávky přípravku ELZONRIS (ml), která má být podána (viz bod 4.2):

$$\frac{\text{dávka přípravku ELZONRIS (mikrogramy/kg} \times \text{tělesná hmotnost pacienta (kg)}}{\text{Koncentrace naředěné injekční lahvičky (100 mikrogramů/ml)}} \\ = \text{Celková dávka (ml), která má být podána}$$

Pro přípravu konečné dávky přípravku ELZONRIS je vyžadován postup, který se skládá z 2 kroků:

Krok 1 - připravte 10 ml přípravku ELZONRIS o koncentraci 100 mikrogramů/ml

- Pomocí sterilní injekční stříkačky o objemu 10 ml přeneste 9 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do prázdné sterilní injekční lahvičky o objemu 10 ml.
- Jemným krouživým pohybem promíchejte obsah v injekční lahvičce přípravku ELZONRIS, sejměte víčko a pomocí sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml odeberte 1 ml rozmrazeného přípravku ELZONRIS z lahvičky s přípravkem.
- Přeneste 1 ml přípravku ELZONRIS do 10 ml injekční lahvičky obsahující 9 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Injekční lahvičku alespoň třikrát jemně obraťte, aby se obsah promíchal. Netřepujte s ní energicky.
- Po zředění je konečná koncentrace přípravku ELZONRIS 100 mikrogramů/ml.

Krok 2 - Připravte infuzní sadu ELZONRIS.

- Vypočítejte požadovaný objem naředěného přípravku ELZONRIS (100 mikrogramů/ml) podle tělesné hmotnosti pacienta.
- Natáhněte požadovaný objem do nové stříkačky (pokud je pro vypočítanou dávku pacienta zapotřebí více než 10 ml naředěného přípravku ELZONRIS (100 mikrogramů/ml), opakujte krok 1 s druhou lahvičkou přípravku ELZONRIS). Označte stříkačku s přípravkem ELZONRIS.
- Připravte si samostatnou injekční stříkačku s nejméně 3 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který se použije k propláchnutí infuzního setu, jakmile je podána dávka přípravku ELZONRIS.
- Označte štítkem injekční stříkačku s proplachovacím injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Připojte injekční stříkačku s proplachovacím roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) k jednomu ramenu Y-konektoru a ujistěte se, že je svorka zavřená.
- Připojte stříkačku s přípravkem k druhému rameni konektoru ve tvaru Y a ujistěte se, že je svorka zavřená.
- Připojte terminální konec konektoru ve tvaru Y k mikroborové hadičce.
- Sejměte víčko ze strany přívodu 0,2µm filtru a připevněte jej na terminální konec mikroborové hadičky.

- Odsvorkujte rameno konektoru ve tvaru Y připojené ke stříkačce s proplachovacím injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Naplňte konektor ve tvaru Y až po místo jeho rozdělení (nenaplňujte celý infuzní set injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %)). Znovu zasvorkujte konektor ve tvaru Y na proplachovacím rameni s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Sejměte víčko na terminálním konci s 0,2 µm filtrem a odložte jej stranou. Odsvorkujte rameno konektoru ve tvaru Y připojené k injekční stříkačce s léčivým přípravkem a naplňte celý infuzní set včetně filtru. Znovu nasadte víčko na filtr a znovu zasvorkujte hadičku konektoru ve tvaru Y na straně s přípravkem. Infuzní set je nyní připraven k podání dávky.

Zředěný roztok má být použit ihned, jakmile je připraven.

Podání

1. Zajistěte žilní přístup a udržujte jej pomocí sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
2. Připravenou dávku přípravku ELZONRIS podávejte formou infuze pomocí infuzní injekční pumpy po dobu 15 minut. Celková doba infuze bude kontrolována pomocí infuzní injekční pumpy k podání celé dávky a propláchnutí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg / ml (0,9 %) během 15 minut.
3. Vložte stříkačku s přípravkem ELZONRIS do infuzní injekční pumpy, otevřete svorku konektoru ve tvaru Y na straně přípravku ELZONRIS a podejte připravenou dávku přípravku ELZONRIS.
4. Jakmile je injekční stříkačka ELZONRIS vyprázdněna, vyjměte ji z pumpy a vložte injekční stříkačku s proplachovacím roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do injekční pumpy.
5. Otevřete svorku konektoru ve tvaru Y na straně s proplachovacím injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a pokračujte v infuzi pomocí infuzní injekční pumpy v předem stanoveném průtoku, abyste vytlačili zbývající dávku přípravku ELZONRIS z infuzní hadičky a dokončili podání.