

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8. pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml koncentrátum infúziós oldathoz 1 mg tagraxofuspot tartalmaz. 1 mg tagraxofuspot tartalmaz ampullánként.

A tagraxofusp *Escherichia coli* baktériumban rekombináns DNS-technológiával előállított diftériatoxin–interleukin-3 (IL-3) fúziós fehérje.

Ismert hatású segédanyagok

Ampullánként 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó, színtelen folyadék, amely kevés fehér vagy áttetsző szemcsét tartalmazhat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ELZONRIS terápiás indikációja: monoterápia blastos plazmacytoid dendriticus sejtes neoplasia (BPDCN) elsővonalbeli kezelésére felnőtt betegeknél (lásd: 5.1. pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az ELZONRIS a rákterápiában jártas orvos felügyelete alatt alkalmazható. Megfelelő újraélesztési eszközöknek rendelkezésre kell állniuk.

Adagolás

A javasolt dózis naponta egyszer, 12 µg/ttkg tagraxofusp 15 perces intravénás infúzióban beadva, a 21 napos ciklus 1–5. napján. Az adagolási időszak megnyújtható a dózisintervallumnak a ciklus 10. napjáig történő meghosszabbítása érdekében. A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni (lásd 4.4. pont).

Első kezelési ciklus

Az ELZONRIS első ciklusát fekvőbeteg-intézményben kell beadni. A betegeket monitorozni kell túlérzékenység vagy kapilláriszívárgás-szindróma jeleire és tüneteire (lásd 4.4. pont) az utolsó infúzió beadását követő legalább 24 óra elteltéig.

További kezelési ciklusok

Az ELZONRIS beadható a fekvőbeteg-intézményben, vagy olyan alkalmas, járóbeteg-ellátást biztosító intézményben, ahol megfelelő eszközök állnak rendelkezésre rosszindulatú vérképzőszervi betegségben szenvedő, kezelés alatt álló betegek intenzív monitorozásához.

Premedikáció

A betegeknél H1-hisztamin-antagonistát (pl. difenhidramin-hidroklorid), H2-hisztamin-antagonistát, kortikoszteroidot (pl. 50 mg intravénás metilprednizolon vagy azzal egyenértékű gyógyszert) és paracetamol premedikációt kell alkalmazni az infúzió indítása előtt körülbelül 60 perccel (lásd 4.4. pont).

Dózismódosítás

A vitális paraméterek monitorozása szükséges, továbbá ellenőrizni kell az albumin-, transzamináz- és kreatininszinteket az ELZONRIS minden egyes dózísának előkészítése előtt. A javasolt dózismódosításokat az 1. táblázat, a kapilláriszivárgás-szindróma (CLS) kezelésének irányelveit pedig a 2. táblázat tartalmazza.

A vitális paramétereket az adagolás során gyakran kell monitorozni.

1. táblázat: Az ELZONRIS adagolási rendszer javasolt módosításai

Paraméter	Súlyossági kritériumok	Dózismódosítás
Szérumalbumin	Szérumalbumin < 3,5 g/dl, vagy ≥ 0,5 g/dl csökkenés az aktuális ciklus indítását megelőzően mért értékhez képest.	Lásd a CLS kezelési irányelveket (2. táblázat)
Testtömeg	Testtömeg-növekedés ≥ 1,5 kg, az előző kezelési napon mért, kezelés előtti testtömeghez viszonyítva.	Lásd a CLS kezelési irányelveket (2. táblázat)
Aszpartát-aminotranszferáz (GOT) vagy alanin-aminotranszferáz (GPT)	A GPT vagy GOT emelkedése a normálérték felső határának több mint ötszörösére	A kezelést fel kell függeszteni, amíg az emelkedett transzamináz-értékek a normálérték felső határának 2,5-szeresére vagy annál kevesebbre csökkennek.
Szérum kreatinin	Szérumkreatinin > 1,8 mg/dl (159 µmol/l) vagy a kreatinin clearance < 60 ml/perc	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a szérum kreatinin visszatér a ≤ 1,8 mg/dl (159 mikromol/l) szintre vagy a kreatinin clearance ≥ 60 ml/perc lesz.
Szisztolés vérnyomás	Szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm vagy ≤ 80 Hgmm	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a szisztolés vérnyomás nem változik < 160 Hgmm vagy > 80 Hgmm értékre.
Pulzusszám	Pulzusszám ≥ 130/perc vagy ≤ 40/perc .	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a pulzusszám nem változik a < 130/perc vagy > 40/perc értékre.
Testhőmérséklet	Testhőmérséklet ≥ 38 °C	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a testhőmérséklet el nem éri a < 38 °C értéket.
Túlérzékenységi reakciók	Enyhe vagy közepesen súlyos	A kezelést fel kell függeszteni, amíg az enyhe vagy közepesen súlyos túlérzékenységi reakció nem rendeződik. Az ELZONRIS-infúzió ugyanolyan sebességgel kezdhető újra.

2. táblázat: Kapilláriszivárgás-szindróma kezelésének irányelvei

Megjelenés ideje	CLS jele/tünete	Javasolt intézkedés	ELZONRIS adagolás kezelése
------------------	-----------------	---------------------	----------------------------

Megjelenés ideje	CLS jele/tünete	Javaolt intézkedés	ELZONRIS adagolás kezelése
Az ELZONRIS első ciklusának első dózisát megelőzően	Szérumalbumin < 3,2 g/dl	Az ELZONRIS beadható, ha a szérumalbumin $\geq 3,2$ g/dl	
Az ELZONRIS adagolása során	Szérumalbumin < 3,5 g/dl	25 g albumin adása intravénásan 12 óránként (vagy gyakrabban, ha szükséges), amíg a szérumalbumin-szint $\geq 3,5$ g/dl nem lesz, ÉS szintje nem csökken $\geq 0,5$ g/dl értékkel az aktuális ciklus adagolásának indítását megelőzően mért értékhez viszonyítva	Az adagolást fel kell függeszteni, amíg a CLS-re jellemző jelek/tünetek meg nem szűnnek ¹
	A szérumalbumin-szint az aktuális ELZONRIS ciklus adagolásának indítását megelőzően mért értékhez viszonyítva $\geq 0,5$ g/dl értékkel csökken		
	A dózis beadása előtt mért testtömeg $\geq 1,5$ kg-os növekedése az előző napon a dózis beadása előtt mért testtömeghez viszonyítva	25 g albumin adása intravénásan (12 óránként vagy gyakrabban, ha szükséges), és a folyadékháztartás kezelése a klinikai állapotnak megfelelően (pl. szokásosan intravénás folyadékbevitellel és vazopresszorokkal hypotonia, diuretikumokkal normális vérnyomás vagy hypertonia esetén), amíg a testtömeg-növekedés rendeződik (azaz a növekedés kevesebb mint 1,5 kg az előző napi dózis beadása előtt mért testsúlyhoz viszonyítva).	
	Oedema, folyadék-felhalmozódás és/vagy hypotonia	25 g albumin adása intravénásan (12 óránként vagy gyakrabban, ha szükséges), amíg a szérumalbumin-szint $\geq 3,5$ g/dl nem lesz. 1 mg/ttkg metilprednizolon (vagy azzal egyenértékű gyógyszer) beadása naponta, amíg a CLS jelei/tünetei meg nem szűnnek, vagy ameddig klinikailag indokolt. A folyadékháztartás és az esetleges hypotonia agresszív kezelése, közte intravénás folyadékpótlás és/vagy diuretikumok adása, illetve egyéb vérnyomás-kezelés, amíg a CLS jelei/tünetei meg nem szűnnek, vagy ameddig klinikailag indokolt.	

¹ Ha az ELZONRIS adagolását felfüggesztik:

- az ELZONRIS alkalmazása folytatható ugyanabban a ciklusban, ha minden CLS jel/tünet megszűnt és nem volt szükség intézkedésekre a hemodinámiás instabilitás kezelésére.
- A kezelést szüneteltetni kell a ciklus hátralévő részében, ha a CLS jelei/tünetei nem szűntek meg, vagy szükség volt a hemodinámiás instabilitás kezelésére irányuló intézkedésekre (pl. intravénás folyadékbevitel szükségessége és/vagy vazopresszorok adása a hypotonia kezelésére) (akkor is, ha rendeződött).
- A kezelés csak akkor folytatható a következő ciklusban, ha minden CLS jel/tünet megszűnt és a beteg hemodinamikailag stabil.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.2. pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.2. pont).

Idősek

65 évesnél idősebb betegek esetében nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2. pont). Általában véve a biztonságosság hasonló volt az idősebb (≥ 65 éves), és a 65 évnél fiatalabb, ELZONRIS-al kezelt betegek esetében.

Gyermekek és serdülők

Az ELZONRIS biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták (lásd 5.1. pont).

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az ELZONRIS intravénásan használható.

A hígított ELZONRIS elkészített adagját fecskendő infúziós pumpán keresztül kell beadni 15 perc alatt. Az infúzió beadási idejét fecskendő infúziós pumpa használatával kell irányítani, hogy a teljes dózis és a nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció 15 percen belül bejusson.

Az ELZONRIS-t tilos gyors intravénás push vagy bolus injekció formájában beadni. Az erre a célra szánt intravénás vezetéken át kell beadni és nem keverhető más gyógyszerrel (lásd 6.2. pont).

Az infúzió előtt vénás hozzáférést kell biztosítani és nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval fenntartani.

A gyógyszer előkészítésére és beadására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6. pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1. pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és a gyártási tétel számát egyértelműen fel kell tüntetni.

Kapilláriszívárgás-szindróma

Kapilláriszívárgás-szindrómát (CLS), közte életveszélyes és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek. A legtöbb eset a kezelés első ciklusának első öt napján történt. A CLS leggyakoribb jelei és tünetei közé tartoznak a megnövekedett testtömeg, hypoalbuminaemia és hypotonia. A megnövekedett testtömeg, hypoalbuminaemia, hypotonia és emelkedett szérumszint előfordulása gyakoribb azoknál a betegeknél, akiknél CLS jelentkezett, mint azoknál, akik nem tapasztaltak CLS-t. CLS-t követően másodlagosan kialakuló veseelégtelenséget és akut vesekárosodást két BPDCN-es betegnél és egy AML-es betegnél jelentettek (lásd 4.8. pont).

A terápia elindítása előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg kardiológiai állapota megfelelő és a szérumszintje $\geq 3,2$ g/dl. A kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a szérumszintet minden dózis elindítása előtt, vagy gyakrabban, ahogy a klinikai állapot indokolja. Ezen kívül a betegeket a CLS egyéb jelei és tünetei szempontjából is meg kell vizsgálni, ilyenek a testtömeg-növekedés, az újonnan kialakuló vagy rosszabbodó oedema, beleértve a pulmonalis oedemát és a hypotóniát, ideértve a hemodinamikai instabilitást is (lásd 2. táblázat).

A betegeket fel kell készíteni a CLS tüneteinek felismerésére, illetve arra, hogy mikor kérjenek azonnali orvosi segítséget. Intravénás albuminpótlásra és az adagolás megszakítására lehet szükség (lásd 4.2. pont).

Túlérzékenységi reakciók

Az ELZONRIS-szel kapcsolatban jelentettek súlyos túlérzékenységi reakciókat. A gyakran jelentett reakciók közé tartoznak a bőrkivetések (generalizált / maculopapularis); zihálás; pruritus; angiooedema; arc megduzzadása és kipirulása (lásd 4.8. pont). A betegeket monitorozni kell a kezelés alatti túlérzékenységi reakciók szempontjából. A súlyosságtól és a szükséges beavatkozásoktól függően kell a kezelést ideiglenesen felfüggeszteni, majd a tünetek rendeződése után folytatni (lásd 4.2. pont).

Hematológiai rendellenességek

ELZONRIS-monoterápiát kapó betegeknél thrombocytopeniát és neutropeniát jelentettek (lásd 4.8. pont). Az események többségét a kezelés első és második ciklusa során jelentették, ezek nem voltak dóziskorlátozó hatásúak és nem jelentkeztek újra a későbbi ciklusok során. A betegeket rutinszerűen monitorozni és a klinikai állapothoz megfelelően kezelni kell.

Tumorzórási-szindróma

Az ELZONRIS gyors tumorellenes hatása tumorlízis-szindrómát (TLS) okozhat, ami halálos kimenetelű lehet (lásd 4.8. pont).

A TLS azonosítása a klinikai megjelenésen és a tüneteken alapul, ideértve a tumorlízis miatt kialakuló akut veseelégtelenséget, hyperkalaemiát, hypokalcaemiát, hyperuricaemiát vagy hyperphosphataemiát. A magas tumorterhelés miatt TLS vonatkozásában magas kockázatú betegeket a klinikai állapothoz megfelelően kell kezelni, beleértve az elektrolit-eltérések kezelését, a vesefunkció és a folyadékháztartás monitorozását és szupportív kezelés alkalmazását.

Hepatotoxicitás

Az ELZONRIS-kezelés összefüggésbe hozható a májenzim-értékek emelkedésével (lásd 4.8. pont). Akut májelégtelenségről és hepatitis encephalopathiáról számoltak be egy, az ELZONRIS magasabb dózisával (16 µg/ttkg) kezelt betegnél. A kezelés során rendszeresen, minden dózis beadása előtt ellenőrizni kell a GPT- és GOT-értékeket. A kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha a transzaminázok a normáltartomány felső határértékének ötszörösénél magasabbra emelkednek, és akkor lehet folytatni a kezelést, amikor a transzaminázok emelkedése a normáltartomány felső határértékének 2,5-szeresére vagy kevesebbre csökken.

Plexus chorioideus léziók

A nem klinikai vizsgálatok során plexus chorioideus gyulladást igazoltak (lásd 5.3 pont). Bár a klinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg ilyet, ha a központi idegrendszer károsodására utaló klinikai jelek vagy tünetek fordulnak elő, ajánlott teljes klinikai és képalkotó neurológiai kivizsgálást – beleértve a fundoszkópiát és agyi mágneses rezonanciás képalkotást – végezni.

Központi idegrendszert érintő BPDCN

A tagraxofusp átjutása a vér-agy gáton nem ismert. Központi idegrendszeri betegség esetén más kezelési alternatívákat kell megfontolni.

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás

Fogamzóképes nők esetében a terápia elkezdését megelőző 7 napon belüli negatív terhességi teszt szükséges. Az első dózis beadása előtt és az utolsó dózis beadása után legalább egy hétig megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Örökletes fruktóztolerancia

Az örökletes fruktóztoleranciával (HFI) rendelkező betegeknél nem adható ez a gyógyszer, kivéve, ha feltétlenül szükséges.

A gyógyszer alkalmazása előtt az örökletes fruktóztoleranciára vonatkozó részletes anamnesis felvételére van szükség minden egyes beteg esetében.

Nátriumérzékenység

Ez a gyógyszer milliliterenként kevesebb mint 1 mmol/ml (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás

Fogamzóképes nők esetében a terápia elkezdését megelőző 7 napon belüli negatív terhességi teszt szükséges. Az első dózis beadása előtt és az utolsó dózis beadása után legalább egy hétig megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Terhesség

Az ELZONRIS terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs rendelkezésre álló adat. A tagraxofusp esetében nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket (lásd 5.3. pont).

Az ELZONRIS nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a tagraxofusp-kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tagraxofusp vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott újszülöttre és csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az ELZONRIS-kezelés időtartamára és az utolsó dózis beadása után legalább egy hétig fel kell függeszteni a szoptatást.

Termékenység

A tagraxofusp esetében nem végeztek termékenységre irányuló vizsgálatokat (lásd 5.3. pont). Nincs rendelkezésre álló adat a tagraxofusp humán termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ELZONRIS nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ELZONROS-kezelés alatt esetlegesen előforduló legsúlyosabb mellékhatás a CLS (lásd 4.2. és 4.4. pont), ami a betegek 18%-ánál jelentkezett, és a CLS kialakulásáig átlagosan eltelt idő 6 nap volt.

Az ELZONRIS-szel kezelt betegek legalább 20%-ánál előforduló mellékhatások: hypoalbuminaemia, emelkedett transzamináz-értékek, thrombocytopenia, hányinger, kimerültség és láz.

A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) szerinti 3. vagy magasabb fokozatú és a betegek több mint 5%-ánál előforduló mellékhatások: emelkedett transzamináz-értékek, thrombocytopenia és anaemia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisága a MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozása (SOC) és a preferált kifejezéseknek megfelelően van csoportosítva. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának

meghatározásai: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

Az ebben a pontban leírt mellékhatásokat rosszindulatú hematológiai betegségben szenvedő betegekkel (N = 176), köztük 89 BPDCN-es beteggel végzett klinikai vizsgálatokban azonosították. Ezekben a vizsgálatokban az ELZONRIS-t monoterápiaként, 7 µg/ttkg (12/176, 7%), 9 µg/ttkg (9/176, 7%) és 12 µg/ttkg (113/134, 88%) dózisokban alkalmazták. A mellékhatások előfordulása és súlyossága hasonló volt BPDCN-es betegeknek és a teljes vizsgálati populációban.

3. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása a MedRA-szervrendszerek osztályozása szerint

MedDRA-szervrendszerek osztályozása	Az összes CTCAE-fokozat gyakorisága	A CTCAE 3 és magasabb fokozatok gyakorisága
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori Cellulitis Nem gyakori Pneumonia Húgyúti fertőzés Gingivitis	Nincs
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Thrombocytopenia Anaemia Gyakori Lázás neutropenia Neutropenia Leukopenia Leukocytosis Lymphopenia	Nagyon gyakori Thrombocytopenia Gyakori Lázás neutropenia Anaemia Neutropenia Leukopenia Lymphopenia Nem gyakori Leukocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Citokin felszabadulási szindróma	Nem gyakori Citokin felszabadulási szindróma
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hypoalbuminaemia Gyakori Csökkent étvágy Tumorlízis szindróma Hyperglukaemia Hyperuricaemia Hypocalcaemia Hypomagnesaemia Hyponatraemia Hypokalaemia Hyperkalaemia Hyperphosphataemia Nem gyakori Hypophosphataemia Laktacidózis Acidózis	Gyakori Tumorlízis szindróma Hyperglukaemia Hypoalbuminaemia Hyponatremia Nem gyakori Hyperuricaemia Hypocalcaemia Laktacidózis Acidózis
Pszichiátriai kórképek	Gyakori Zavart állapot Nem gyakori	Nincs

MedDRA-szervrendszerek osztályozása	Az összes CTCAE-fokozat gyakorisága	A CTCAE 3 és magasabb fokozatok gyakorisága
	Szorongás Depresszió Álmatlanság Mentális állapotváltozások	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Syncope Fejfájás Szédülés Nem gyakori Encephalopathia Metabolikus encephalopathia Cerebrovascularis esemény Faciali paralysis Ízézés zavara Sclerosis multiplex relapszus Aluszékonyság Paresthesia Parosmia Perifériás motoros neuropathia Perifériás szenzoros neuropathia	Gyakori Syncope Nem gyakori Cerebrovascularis esemény Metabolikus encephalopathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori Homályos látás Nem gyakori Kötőhártya-bevérzés Ocularis hyperaemia Üvegtesti homály	Nincs
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori Pericardialis folyadékgyülem Tachykardia Sinus tachycardia Nem gyakori Kamrafibrilláció Supraventricularis extrasystole Pitvarfibrilláció Bradycardia Szívinfarktus	Nem gyakori Kamrafibrilláció Pericardialis folyadékgyülem Sinus-tachycardia Szívinfarktus
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori Kapilláriszívárgás-szindróma Hypotonia ^a Gyakori Bőrpír Nem gyakori Hypertonia Haematoma	Gyakori Kapilláriszívárgás-szindróma Hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori Hypoxia Pulmonalis oedema Dyspnoe Orrvérzés Pleurális folyadékgyülem Köhögés Nem gyakori Légzési elégtelenség Zihálás	Gyakori Hypoxia Pulmonalis oedema Nem gyakori Légzési elégtelenség Dyspnoe

MedDRA-szervrendszerek osztályozása	Az összes CTCAE-fokozat gyakorisága	A CTCAE 3 és magasabb fokozatok gyakorisága
	Oropharingealis fájdalom Tachypnoe	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hányinger Hányás Gyakori Nyelési nehézség Hasmenés Stomatitis Dyspepsia Szájszárazság Székrekedés Nem gyakori Hasfeszülés Hasi fájdalom Ínyvérzés Nyelv hólyagosodás Haematoma a nyelven	Nem gyakori Hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori Hyperbilirubinaemia	Nincs
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Pruritus Börkiütés^b Hyperhidrosis Petechia Nem gyakori Angiooedema Arcduzzadás Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma Urticaria Alopecia Bőrfájdalom Stasis dermatitis Hideg verejtékezés <u>Bőrszárazság</u>	Nem gyakori Angiooedema Börkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori Hátfájás Csontfájdalom Myalgia Arthralgia Végtagfájdalom Izomgyengeség Nem gyakori Csont- és izomrendszeri fájdalom Coccydynia Izomspasmus <u>Rhabdomyolysis</u>	Nem gyakori Hátfájás Arthralgia <u>Rhabdomyolysis</u>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori Akut vesekárosodás Nem gyakori Veseelégtelenség Vizelet-retenció Húgyúti fájdalom	Nem gyakori Akut vesekárosodás

MedDRA-szervrendszerek osztályozása	Az összes CTCAE-fokozat gyakorisága	A CTCAE 3 és magasabb fokozatok gyakorisága
	Pollakisuria Proteinuria	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Láz Hidegrázás Kimerültség^c Perifériás oedema^d Gyakori Influenzaszerű betegség Mellkasi fájdalom Fájdalom Rossz közérzet Nem gyakori Gyógyszerintolerancia Hypotermia Szisztémás gyulladásos válasz szindróma	Gyakori Kimerültség Nem gyakori Láz Hidegrázás Perifériás oedema Gyógyszerintolerancia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori Transzaminázok emelkedése^e Testtömeg-növekedés Gyakori EKG-n megnyúlt QT-intervallum Emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint a vérben Emelkedett kreatininszint a vérben Emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben Megnyúlt aktivált parciális tromboplastin-idő (APTI) Emelkedett INR-érték Nem gyakori Csökkent fibrinogénszint a vérben Pozitív eredményű baktériumteszt Testtömeg-csökkenés	Nagyon gyakori Transzaminázok emelkedése Nem gyakori EKG-n megnyúlt QT-intervallum Emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben Pozitív eredményű baktériumteszt
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori Infúzióval összefüggő reakció Contusio	Nem gyakori Infúzióval összefüggő reakció

^a Ide tartozik: beavatkozási hypotonia, orthostaticus hypotonia

^b Ide tartozik: pustulosus bőrkiütés, maculopapularis bőrkiütés, erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés

^c Ide tartozik: asthenia, lethargia

^d Ide tartozik: generalizált oedema, oedema, perifériás duzzanat, folyadékviisszatartás, folyadék-felhalmozódás, periorbitalis oedema, hypervolemia

^e Ide tartozik: emelkedett GPT- és GOT-értékek, emelkedett májfunkciós teszteredmények, emelkedett májenzimszintek

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszívárgás-szindrómát 18% (32/176) esetében jelentettek, 12% (21/176) 2. fokozatú, 3% (6/176) 3. fokozatú, 1% (2/176) 4. fokozatú, 1,7% (3/176) esetében halálos kimenetelű volt. A CLS-esemény lezajlása után a kezelést folytató 25 beteg közül csak egy tapasztalta a CLS visszatérését. A CLS első kialakulásáig eltelt átlagos idő rövid volt (6 nap), 2 beteg kivételével minden beteg az 1. ciklusban tapasztalta a CLS kialakulását. A CLS első kialakulását egyetlen beteg sem tapasztalta a 2. ciklus után. A CLS teljes előfordulása hasonló volt a BPDCN-es betegek esetében (20%, 18/89), köztük 12% (11/89) 2. fokozatú, 2% 3. fokozatú (2/89), 2% 4. fokozatú (2/89) és 3 (3%) halálos kimenetelű volt. A betegeknek az ELZONRIS beadása előtt megfelelő cardialis funkcióval kell rendelkezniük (lásd 4.2. és 4.4. pontok).

Hepatotoxicitás

GPT- és GOT-emelkedést az ELZONRIS-monoterápiát kapó betegek közül 47% (83/176) illetve 46% (81/176) esetében jelentettek mellékhatásként. ≥ 3 . fokozatú GPT- és GOT-emelkedést 23% (40/176) illetve 23% (40/176) esetében jelentettek. A májenzimek emelkedése a betegek többségénél a 1. ciklusban jelentkezett és az adagolás megszakítása után reversibilissé vált (lásd 4.4. pont). Hasonló kialakulási időt és előfordulást figyeltek meg BPDCN-es betegek esetében, a betegek 51%-a (45/89) tapasztalt GPT- és GOT-emelkedést mellékhatásként, ≥ 3 . fokozatú GPT- és GOT-emelkedést jelentettek 28%-ban (25/89) és 29%-ban (26/89). Két BPDCN-es betegnél teljesült a Hy-féle törvény laboratóriumi kritériuma, a laboratóriumi eltérések mindkét esetben az 1. ciklusban jelentkeztek.

Hematológiai rendellenességek

Thrombocytopeniát az ELZONRIS-monoterápiát kapó betegek 30%-a (53/176) illetve a BPDCN-es betegek 35%-a (31/89) esetében jelentettek. ≥ 3 . fokozatú thrombocytopeniát az ELZONRIS monoterápiát kapó betegek 23%-a (40/176) és a BPDCN-es betegek 26%-a (23/89) esetében jelentettek. A thrombocytopeniás események többségét a kezelés 1. és 2. ciklusában jelentették. Neutropeniát az ELZONRIS monoterápiát kapó betegek 9%-a (15/176) és a BPDCN-es betegek 11%-a (10/89) esetében jelentettek, ≥ 3 . fokozatú esetet 6% (11/176) illetve 8% (4/89), esetében jelentettek.

Túlérzékenység

Túlérzékenységet jelző reakciót az ELZONRIS-monoterápiát kapó betegek 19%-a (33/176) és a BPDCN-es betegek 17%-a (15/89) esetében jelentettek, ≥ 3 . fokozatú esetet 3% (6/176) illetve 4% (4/89) esetében jelentettek (lásd 4.4. pont).

Immunogenitás

Az immunválaszt a szérum tagraxofusp elleni kötési reaktivitásának (gyógyszer elleni antitestek: ADA) és a neutralizáló antitestek funkcionális aktivitás gátlásának felmérésével értékelték. Az immunválasz értékeléséhez két immunoassay vizsgálatot végeztek el. Az első vizsgálat a tagraxofusp elleni reaktivitást detektálta (ADA), a második vizsgálat pedig a tagraxofusp interleukin-3 (IL-3) része elleni reaktivitást detektálta. A neutralizáló antitestek jelenlétének vizsgálatára két sejtalapú vizsgálatot végeztek a sejtalapú funkcionális aktivitás gátlását használva.

Az eredmények a négy klinikai vizsgálatba bevont, ELZONRIS-kezelésben részesülő, összesen 190 beteg esetében:

- a kiinduláskor, a kezelés előtt már meglévő ADA jelenlétének szempontjából értékelhető betegek 94%-a (176/187) esetében igazoltak pozitivitást, a betegek 27%-a volt pozitív neutralizáló antitestek jelenlétére. Az ADA magas előfordulása a kiinduláskor a diftéria-immunizálás miatt várható volt.
- A kezeléshez kapcsolódó ADA szempontjából értékelhető betegek 100%-a (N=170) esetében volt a teszt pozitív, a legtöbb beteg az ADA titer növekedését mutatta az ELZONRIS 2. ciklusának végén.
- Az ADA-pozitív, a kezelés után neutralizáló antitestek jelenléte szempontjából értékelhető betegek 92%-a (155/169) volt pozitív a neutralizáló antitestek tekintetében.

- A kezeléshez kapcsolódó anti-IL-3 antitestek szempontjából értékelhető betegek 75%-a (129/171) esetében volt a teszt pozitív, a legtöbb beteg az ELZONRIS 3. ciklusában mutatott pozitivitást.
- Az anti-IL-3-pozitív, neutralizáló antitestek jelenléte szempontjából értékelhető betegek 74%-a (93/126) volt pozitív a neutralizáló antitestek tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem jelentettek ELZONRIS-túladagolást. Túladagolás esetén a betegeket szorosan monitorozni kell a mellékhatások jelei vagy tünetei szempontjából, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Citosztatikumok; egyéb citosztatikumok
ATC-kód: L01XX67

Hatásmechanizmus

A tagraxofusp egy CD123-vezérelt citotoxin, ami rekombináns humán interleukin-3 (IL-3) és csonkított diftériatoxin (DT) fúziós proteinből áll, ami a CD123-expresszáló sejteket célozza meg. A tagraxofusp az elongációs faktor 2 (EF2) inaktiválásával irreverzibilisen gátolja a célsejtek fehérjeszintézisét, ami apoptosist (sejthalál) eredményez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az STML-401-0114 az ELZONRIS többfokozatú (1. fokozat: dóziseszkaláció, 2. fokozat: bővítés, 3. fokozat: megerősítés, 4. fokozat: folytatólagos hozzáférés), nem randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálata volt. Az ELZONRIS-kezelést 65, korábban nem kezelt és 19, korábban kezelt felnőtt, a WHO besorolás szerint BPDCN-es betegnél alkalmazták, akik 12 µg/ttkg dózis kaptak több, 21 napos ciklus 1-5. napján (4. táblázat). A vizsgálatba nem vontak be olyan betegeket, akiknél ismertén aktív vagy feltételezett központi idegrendszeri leukémia állt fenn. Az elsődleges végpont a teljes válasz (CR; a betegség teljes megszűnése) / vagy klinikai teljes válasz (CRc; CR residualis bőreltéréssel, ami nem jelez aktív betegséget) aránya volt. Mind a 65, korábban nem kezelt beteg esetében az ELZONRIS 56,9%-os CR/CRc-arányt (95%-os CI: 44,0, 69,2) eredményezett, és az magában foglalta a hatásosság-megerősítő kohorszba tartozó 13 beteget is, ahol a CR/CRc-arány 53,8% volt (95%-os CI: 25,1, 80,8) (5. táblázat).

A betegek kiindulási jellemzőit a 4. táblázat mutatja be, a főbb hatásossági mérőszámokat pedig a 5. táblázat foglalja össze.

4. táblázat: A korábban nem kezelt BPDCN-es, 12 µg/ttkg ELZONRIS-kezelést kapott betegek kiindulási demográfiai adatai

Paraméter	Korábban nem kezelt BPDCN N = 65

Nem, N (%)	
Férfi	52 (80)
Nő	13 (20)
Rassz, N (%)	
Fehér	57 (88)
Egyéb	8 (12)
Életkor (év)	
Medián	68
Minimum, Maximum	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN a kiinduláskor, N (%)	
Bőr	60 (92)
Csontvelő	32 (49)
Perifériás vér	17 (26)
Nyirokcsomók	33 (51)
Belső szervek	10 (15)

5. táblázat: Hatásossági mérőszámok korábban nem kezelt BPDCN-es, 12 µg/ttkg ELZONRIS-kezelést kapott betegek esetében

Paraméter	Megerősítő hatásosság kohorsz N = 13	Korábban nem kezelt BPDCN N = 65
Válaszadási arány		
CR/CRc* Arány, N (%)	7 (54)	37 (57)
95%-os CI:	(25,1; 80,8)	(44,0; 62,9)
CR/CRc időtartama (hónap)**		
Medián	NE	16,9
Minimum, Maximum	4,7; 28,5	1,3; 49,1
Összesített válaszarány, N (%)	10 (77)	49 (75)
95%-os CI:	(46,2; 95,0)	(63,1; 85,2)
Bridging-kezelés összejt átültetéshez		
Arány, N (%)	6 (46)	21 (32)
95%-os CI:	(19,2; 74,9)	(21,2; 45,1)
Teljes túlélés		
Medián	18,9 (5,2; NE)	12,3 (9,7; 35,9)
Minimum, Maximum	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12 hónapos túlélés,% (95%-os CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 62,2)
18 hónapos túlélés,% (95%-os CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24 hónapos túlélés,% (95%-os CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc meghatározása: teljes válasz olyan residualis bőreltérésekkel, amik nem utalnak aktív betegségre.

** A CR/CRc időtartama magában foglalja az összejt átültetéshez bridging-kezeléssel érintett betegeket is.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a BPDCN-es gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ELZONRIS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2. pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan a betegség ritka előfordulása miatt nem lehetett teljes körű információt

gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésre bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tagraxofusp farmakokinetikáját 43 BPDCN-es betegnél értékelték. A legtöbb beteg ($n = 38$) a korábbi védőoltás miatt már rendelkezett gyógyszerellenes antitestekkel (ADA) a diftériatoxin-komponens ellen. A már meglévő ADA magasabb clearance-t és alacsonyabb tagraxofusp-koncentrációt eredményezett. A kezelés alatt minden betegnél magas ADA-titer alakult ki, ami jelentősen csökkentette a szabad tagraxofusp szintet (lásd alább). Az alábbiakban szereplő minden adat a szabad tagraxofusp koncentrációra vonatkozik azoknál a BPDCN-es betegeknél, akik nem rendelkeztek már meglévő gyógyszerellenes antitestekkel (ADA, $n = 5$) az első ciklusban. Azokról a betegekről, akiknél már volt jelen ADA ($n = 38$) leíró információ található az alábbiakban.

Eloszlás

Az ELZONRIS 12 $\mu\text{g}/\text{ttkg}$ 15 perces infúzió útján történt beadását követően, azoknál a BPDCN-es betegeknél, akik nem rendelkeztek már meglévő gyógyszerellenes antitestekkel (ADA, $n = 5$), a szabad tagraxofusp vonatkozásában a plazmakoncentráció-idő-görbe alatti terület nem kötött gyógyszerre ($\text{AUC}_{\text{nem kötött}}$) vonatkozó átlaga (SD) a kezelés első ciklusának 1. napján (C1D1) 230 (123) $\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{l}$ és a maximális nem kötött plazmakoncentráció (c_{max}) 162 (58,1) $\mu\text{g}/\text{l}$ volt.

A szabad tagraxofusp átlagos (SD) eloszlási térfogata a C1D1 időpontban 5,1 (1,9) l volt négy BPDCN-es betegnél, akiknél nem volt jelen korábbi ADA.

Elimináció

A tagraxofusp várhatóan fehérjebontással, CYP vagy transzporterek részvétele nélkül peptidekre és az azokat alkotó aminosavakra bomlik.

A szabad tagraxofusp átlagos (SD) clearance a C1D1 időpontban 7,1 (7,2) l/óra volt 4 BPDCN-es betegnél, akiknél nem volt jelen korábbi ADA, és a tagraxofusp átlagos (SD) terminális felezési ideje 0,7 (0,3) óra volt.

A farmakokinetikát befolyásoló gyógyszerellenes antitestek kialakulása

Azoknál a betegeknél, akiknél volt korábbi ADA, a nem kötött tagraxofusp plazma koncentrációk (AUC and c_{max}) alacsonyabbak voltak a C1D1 időpontban, mint azoknál a betegeknél, akiknél nem volt korábbi ADA. A bioanalitikai módszer ADA jelenlétében jelentkező korlátai miatt ezeknél a betegeknél kvantitatív farmakokinetikai paraméterek nem adhatók meg.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A 3. ciklus alatt gyűjtött adatok magasabb ADA-tíreket és jelentősen csökkent szabad tagraxofusp koncentrációkat mutattak. Azonban a klinikai hatásosság a csökkent expozíció ellenére kimutatható volt az 1. ciklus után. A bioanalitikai módszer korlátai miatt a szabad tagraxofusp koncentrációk használhatósága a terápiás válasz előjelzése szempontjából korlátozott.

Farmakokinetika speciális populációkban

A bioanalitikai módszer korlátai miatt a tagraxofusp farmakokinetikája vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél, illetve a testtömeg, életkor és biológiai nem jelentősége nem ismertnek tekinthető.

Gyermekek és serdülők

A tagraxofusp farmakokinetikáját nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél.

5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A tagraxofusp esetében nem végeztek karcinogenitásra vagy genotoxicitásra vonatkozó vizsgálatokat. A tagraxofusp egy rekombináns fehérje, ezért nem várható, hogy közvetlenül interakcióba lép a DNS-sel.

A testfelszín alapján számított ajánlott dózis 1,6-szeresénél nagyobb, vagy annak megfelelő humán ekvivalens dózisok esetében a vesetubulusok súlyos-degenerációját/-nekrózisát figyelték meg makákóknál. A testfelszín alapján számított ajánlott dózisnak megfelelő humán ekvivalens dózisok esetében plexus chorioideus degenerációt/nekrózist figyeltek meg makákók agyában. Ezeket általában a napi adagolás 5. napja után figyelték meg. Ezen hatások reverzibilitását nem értékelték alacsonyabb dózisok esetében, de a hatás irreverzibilis és progresszíven súlyosbodó volt az ajánlott dózis 1,6-szeresének megfelelő humán ekvivalens dózisoknál az adagolás leállítása után 3 héttel. Ezek a vesét és a plexus chorioideust érintő hatások a klinikum szempontjából valószínűleg relevánsnak tekinthetők.

A tagraxofups esetében nem végeztek termékenységre irányuló vizsgálatokat. Az irodalmi adatokon alapuló kockázatértékelés arra utal, hogy az exogén IL-3-expozíció vagy az IL-3-jelút blokkolása embriotoxikus hatású lehet a magzati vérképzésre és az embriofoetális fejlődésre. A diftériatoxin-expozíció hatása a placentára és az embriofoetális fejlődésre nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

trometamol
nátrium-klorid
szorbit (E420)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6. pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan ampulla

3 év

Felbontás után

Mikrobiológiai szempontból felbontás után a készítményt azonnal fel kell oldani és infúzióban beadni.

Infúziós oldat előkészítését követően

A felbontás utáni kémiai és fizikai stabilitás 25 °C-on 4 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtt a felbontás utáni tárolási idő és körülmények a felhasználó felelősségét képezi.

6.4 Különleges tárolási előírások

Fagyasztva ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$) tárolandó és szállítandó.

A készítményt kiolvasztás után ne fagyassza újra.

A fénytől való védelem érdekében az ampulla a dobozában tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3. pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml koncentrátumot tartalmazó, Type I plus típusú üvegampulla butilgumidugóval és lepattintható alumínium/műanyag kupakkal.

Kiszerezés: 1 db üvegampulla dobozban

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

A tumorellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére, beleértve a személyi védőfelszerelést (pl. kesztyű) és megsemmisítésére vonatkozó eljárásokat kell követni.

Az infúziós oldat előkészítését kizárólag egészségügyi szakember végezheti, a helyes antiszeptikus technika alkalmazásával a gyógyszer kezelésének teljes időtartama alatt.

Előkészítés és alkalmazás

Az infúzió előkészítése

Gondoskodjon róla, hogy a dózis előkészítéséhez és alkalmazásához szükséges következő komponensek rendelkezésre álljanak az ELZONRIS kiolvasztása előtt:

- Egy fecskendő infúziós pumpa
- Egy üres, 10 ml-es steril ampulla
- nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció
- Három 10 ml-es steril fecskendő
- Egy 1 ml-es steril fecskendő
- Egy Mini-bifuse Y összekötő
- Mikrofuratú csőszelék
- Egy 0,2 µm-es alacsony fehérjekötő képességű poliéterszulfon szűrőbetét

Csak tiszta és színtelen, illetve kevés fehér vagy áttetsző szemcsét tartalmazó oldatot használjon.

Az ampullákat 25 °C-os vagy alacsonyabb hőmérsékleten olvassza fel legfeljebb 1 órán át, a külső dobozban. Az ampullát kiolvasztás után ne fagyassza újra.

A dózis mennyiségének meghatározása

A beadandó teljes ELZONRIS dózis (ml) meghatározásához végzett számítás (lásd 4.2. pont):

$$\frac{\text{ELZONRIS dózis (µg/ttkg)} \times \text{beteg testtömege (kg)}}{\text{Hígított ampullás koncentráció (100 µg/ml)}} = \text{Teljes beadandó dózis (ml)}$$

A végleges ELZONRIS-dózis előkészítéséhez egy kétlépéses eljárás szükséges:

1. lépés – 10 ml ELZONRIS 100 µg/ml oldat elkészítése

- Egy steril 10 ml-es fecskendőt használva vigyen át 9 ml nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót egy üres 10 ml-es steril ampullába.
- Óvatosan mozgassa körbe az ELZONRIS ampullát, hogy a tartalom összekeveredjen, távolítsa el a kupakot és egy steril 1 ml-es fecskendő segítségével szívjon ki 1 ml kioldott ELZONRIS-t a készítmény ampullájából.
- Vigyen át 1 ml ELZONRIS-t a 9 ml nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó, 10 ml-es ampullába. Óvatosan fordítsa meg a csövet legalább háromszor, hogy a tartalma összekeveredjen. Ne rázza erősen.
- A hígítást követően az ELZONRIS végleges koncentrációja 100 µg/ml.

2. lépés – Az ELZONRIS infúziós szerelék előkészítése

- A beteg testtömegének megfelelően számítsa ki a hígított ELZONRIS (100 µg/ml) szükséges mennyiségét.
- Szívja fel a szükséges mennyiséget egy új fecskendőbe (ha 10 ml-nél több hígított ELZONRIS (100 µg/ml) szükséges a kiszámított betegdózishoz, ismételje meg az 1. lépést egy második ELZONRIS ampullával). Címkézze fel az ELZONRIS fecskendőt.

- Készítsen elő egy külön fecskendőt legalább 3 ml nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval, amit a beadáshoz használt szerelék átmosásához használ majd az ELZONRIS beadása után.
- Címkézze fel a nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőt.
- Csatlakoztassa a nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőt az Y összekötő egyik szárához, és ellenőrizze, hogy a kapocs le van zárva.
- Csatlakoztassa a gyógyszer tartalmazó fecskendőt az Y összekötő másik szárához, és ellenőrizze, hogy a kapocs le van zárva.
- Csatlakoztassa az Y összekötő terminális végét a mikrofuratú csőszerelékhez.
- Távolítsa el a kupakot a 0,2 µm-es szűrő bemeneti oldaláról, és csatlakoztassa azt a mikrofuratú csőszerelék terminális végéhez.
- Engedje fel a kapcsot az Y összekötő nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőhöz csatlakozó ágán. Töltse fel az Y összekötőt a csatlakozóig (NE töltse fel a teljes infúziós szerelék nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval). Ismét zárja le az Y összekötő nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő ágát.
- Távolítsa el a kupakot a 0,2 µm-es szűrő terminális végéről és tegye félre. Engedje fel a kapcsot az Y összekötő gyógyszerrel töltött fecskendőhöz csatlakozó ágán és töltse fel az egész infúziós szerelék, a szűrőt is beleértve. Helyezze vissza a kupakot a szűrőre, és ismét zárja le az Y összekötő gyógyszeroldali ágát a kapoccsal. Az infúziós szerelék készen áll a dózis beadására.

A hígított oldatot elkészítés után azonnal fel kell használni.

Alkalmazás

1. Az infúzió előtt vénás hozzáférést kell biztosítani, és steril nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval fenntartani.
2. Adja be a hígított ELZONRIS elkészített adagját fecskendős infúziós pumpán keresztül 15 perc alatt. Az infúzió teljes beadási idejét fecskendős infúziós pumpa használatával kell vezérelni, hogy a teljes dózis és az injekció átöblítéséhez használt nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció 15 percen belül bejusson.
3. Helyezze be az ELZONRIS-fecskendőt a fecskendős infúziós pumpába, nyissa ki a kapcsot az Y összekötő ELZONRIS-oldalán és adja be az előkészített ELZONRIS-dózist.
4. Amikor az ELZONRIS-fecskendő kiürült, távolítsa el az a pumpából, és helyezze be a nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőt a fecskendős infúziós pumpába.
5. Nyissa ki a kapcsot az Y összekötő nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőhöz csatlakozó ágán és folytassa az infúziót a fecskendős infúziós pumpán át az előre meghatározott sebességgel, hogy az ELZONRIS-dózis maradékát kiöblítse az infúziós vezetékből és befejezze a beadást.

Ártalmatlanítás

Az ELZONRIS kizárólag egyszeri használatra alkalmas.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1504/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. január 07

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az ELZONRIS egyes tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) meg kell egyezzen az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs médiumot, a terjesztési módokat, illetve a program minden más szempontjáról.

Az oktatási program az egészségügyi szakembereket célozza meg, hogy felhívja a figyelmüket a kapilláriszívárgás-szindrómához (CLS) társuló specifikus mellékhatások korai jeleire és tüneteire.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagország, ahol az ELZONRIS-t forgalmazzák és minden egészségügyi szakember, aki várhatóan használni fogja az ELZONRIS-t megkapja a következő oktatási csomagot:

- Útmutató egészségügyi szakembereknek
- Betegfigyelmeztető kártya
- **Útmutató egészségügyi szakembereknek:**
 - o Az ELZONRIS-kezelés mellett esetleg előforduló CLS leírása
 - o Az ELZONRIS-terápia elindítása előtt ellenőrizni kell a beteg kardiológiai állapotát és szérumalbumin-szintjét.
 - o A kezelés alatt monitorozni kell a szérumalbumin-szintet, a testtömeg-növekedést, az újonnan kialakuló vagy rosszabbodó oedemát, beleértve a pulmonalis oedemát és a hypotoniát, beleértve a hemodinamikai instabilitást.
 - o Tájékoztassa a beteget a CLS kockázatairól és arról, hogyan ismerje fel a CLS tüneteit.
 - o Lássa el a betegeket betegfigyelmeztető kártyával.
- **Betegfigyelmeztető kártya:**
 - o Az ELZONRIS-kezelés megnövelheti a CLS potenciális kockázatát
 - o A CLS jelei és tünetei
 - o A CLS jelentkezése vagy gyanúja esetén a betegek azonnal lépjenek kapcsolatba a gyógyszer felíró orvossal.
 - o Az ELZONRIS-t felíró orvos elérhetőségi adatai

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az ELZONRIS-ra vonatkozó további biztonságossági és hatásossági adatok gyűjtése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának (MAH) be kell nyújtania a blastos plazmacytoid dendriticus sejtes neoplasia-, vagyis BPDCN-regiszteren alapuló vizsgálat eredményeit, a jóváhagyott protokollnak megfelelően.	Az éves újraértékelés részeként benyújtandó jelentések

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz
tagraxofusp

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Ampullánként 1 mg tagraxofuspot tartalmaz 1 ml koncentrátumban

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trometamol, nátrium-klorid, szorbit (E420), injekcióhoz való víz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 mg/ml

1 ampulla

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyasztva tárolandó és szállítandó.
A fénytől való védelem érdekében az ampulla a dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1504/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKESZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ELZONRIS 1 mg/ml steril koncentrátum
tagraxofusp

Hígítást követően intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz tagraxofusp

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ELZONRIS, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ELZONRIS beadása előtt
3. Hogyan adják be az ELZONRIS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ELZONRIS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ELZONRIS, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ELZONRIS készítmény egy tagraxofusp nevű hatóanyagot tartalmaz. A tagraxofusp egy tumorellenes gyógyszer, ami két különböző forrásból származó fehérjéből készül. A fehérjék egyike képes elpusztítani a tumorsejteket. Ezt a fehérjét a második fehérje juttatja el a tumorsejtekhez

Az ELZONRIS-t blasztos plazmacitoid dendritikus sejtes neoplázia (BPDCN) kezelésére használják felnőtt betegeknél.

A BPDCN az éretlen immunsejtek egy ritka típusának, -- ezek az úgynevezett „plazmacitoid dendritikus sejtek” -- rákos elváltozása, ami több szervet érinthet, beleértve a bőrt, a csontvelőt és a nyirokcsomókat.

2. Tudnivalók a ELZONRIS beadása előtt

Ne alkalmazza az ELZONRIS-t:

- ha allergiás a tagraxofuspra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával az ELZONRIS alkalmazása előtt és a kezelés időtartama alatt, ha:

- hirtelen testtömeg-növekedés jelentkezik a kezelés elkezdése után, az arca, végtagjai vagy ízületei megduzzadnak (ödéma), vagy a meglévő duzzadás rosszabbodik, vagy szédülést érez (az alacsony vérnyomás egyik tünete). Ezek egy potenciálisan életveszélyes állapot, a kapilláriszivárgás-

szindróma jelei lehetnek. További információkért lásd a 4. pont „Kapilláriszívárgás-szindróma” részt.

- sípoló hangot hall légzés közben (zihálás)/nehézlégzés, csalánkiütést, bőrkütiéseket, viszketést vagy duzzanatot tapasztal magán (allergiás reakció jelei).
- arról tájékoztatták, hogy a vérében alacsony a vérlemezkék száma (trombocitopénia).
- arról tájékoztatták, hogy a vérében alacsony a neutrofil sejteknek nevezett fehérvérsejtek száma (neutropénia)
- szédülés, kevesebb vizelet, zavartság, hányás, hányinger, duzzanat, légszomj vagy a szívritmus változása jelentkezik (a tumorlízis szindróma jelei).
- a májteszt eredményei kórosak (ez súlyos májkárosodásra utalhat).
- Önnek egy ritka genetikai rendellenessége, örökletes fruktóztoleranciája (HFI) van, ami azt jelenti, hogy a szervezete nem tudja lebontani az ételekben és italokban található cukrot.
- vese- vagy májbetegsége van.
- fájni kezd a feje, zavartnak vagy aluszékonynak érzi magát vagy beszéd-, látás- vagy memóriaproblémák jelentkeznek Önnél.
- tájékoztatták, hogy daganat van a központi idegrendszerében. Ennek kezelésére másik gyógyszert adhatnak Önnek.

A kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotát, és rendszeres vérvizsgálatokat végeztet, hogy meggyőződjön róla, hogy biztonságos-e az Ön számára ennek a gyógyszernek a használata. Ha bármilyen probléma jelentkezik, a kezelését esetleg időlegesen felfüggesztik és akkor indítják újra, amikor Ön jobban érzi magát.

Gyermekek és serdülők

Az ELZONRIS nem javasolt 18 évnél fiatalabb betegek kezelésére. Ennek az az oka, hogy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre arról, hogy a gyógyszer hogyan hat ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és az ELZONRIS

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ez a gyógyszer nem alkalmazható Önnél, ha terhes, kivéve, ha Ön és orvosa úgy döntenek, hogy az előnyök az Ön számára lényegesen nagyobbak, mint a magzatot érintő esetleges kockázatok.

Az ELZONRIS-kezelés időtartama alatt és az utolsó adag beadása után legalább egy hétig nem szabad szoptatnia. Nem ismert, hogy az ELZONRIS átjut-e az anyatejbe.

Ha Ön fogamzóképes nő, akkor Önnél terhességi tesztet fognak végezni körülbelül egy héttel az ELZONRIS-kezelés megkezdése előtt.

A fogamzásgátlót az ELZONRIS utolsó adagja után még legalább 1 hétig szednie kell. Beszélje meg kezelőorvosával az Önnek leginkább megfelelő fogamzásgátlási módot, illetve annak abbahagyását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a tagraxofusp valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

Az ELZONRIS szorbitot (E420) és nátriumot tartalmaz

A szorbit a fruktóz egyik forrása. Ha Önnek egy ritka genetikai rendellenessége, örökletes fruktóztoleranciája (HFI) van, akkor nem kaphatja ezt a gyógyszert. A HFI betegek nem tudják lebontani a fruktózt, ami súlyos mellékhatásokat okozhat.

Mielőtt ezt a gyógyszert kapná, szólnia kell a kezelőorvosának, ha Ön HFI-ben szenved, vagy hnm tud édes ételeket vagy italokat fogyasztani, mert hányingere lesz, hány vagy mert kellemetlen hatásokat, például puffadást, gyomorgörcsöt vagy hasmenést tapasztal.

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 1 mmol/ml (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be az ELZONRIS-t?

Az ELZONRIS-t kórházban vagy szakrendelő intézetben fogják beadni Önnek, orvosi felügyelet mellett.

A kezelés megkezdése előtt körülbelül egy órával gyógyszereket kap, többek között antihisztaminokat, kortikoszteroidot és paracetamolt. Ezek segítenek megelőzni az allergiás reakciókat.

Az Önnek beadott ELZONRIS mennyisége az Ön testtömegétől függ, és a kezelőorvosa fogja kiszámítani. Az ajánlott napi adag 12 mikrogramm/testtömegkilogramm. A gyógyszert 15 perces intravénás infúzióban kapja meg naponta egyszer, a 21 napos ciklus első 5 napján.

Az első ciklust kórházban kapja meg. Folyamatosan ellenőrizni fogják, hogy megjelenik-e Önnél bármilyen mellékhatás a kezelés alatt, és az utolsó adag beadása után még legalább 24 órán keresztül.

Általában egynél több kezelési ciklusra van szükség. A kezelőorvosa dönti el, hogy Ön hány kezelést fog kapni.

Ha az első ciklus nem okoz kellemetlen mellékhatásokat, akkor a következő ciklust szakrendelő intézetben is megkaphatja. A kezelés alatt folyamatosan ellenőrizni fogják az Ön állapotát.

Ha kimarad az ELZONRIS egy adagja

Nagyon fontos, hogy megjelenjen minden megbeszélte időpontban az ELZONRIS beadásához. Ha kihagy egy időpontot, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy mikorra ütemezi át az Ön következő kezelését.

Ha idő előtt abbahagyja az ELZONRIS alkalmazását

Ne hagyja abba az ELZONRIS-kezelést anélkül, hogy előbb beszélne a kezelőorvosával. A kezelés abbahagyása miatt az állapota rosszabbodhat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy az Ön gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások:

Azonnal mondja el a kezelőorvosának, ha a következő tünetek bármelyikét észleli, mivel lehet, hogy sürgős orvosi kezelésre van szüksége.

- ha bármelyik tünet önmagában, vagy több tünet együtt jelentkezik: testtömeg-növekedés, duzzadás vagy puffadság, amihez csökkent vizeletürítési gyakoriság, légzési nehézség, haspuffadás és teltségérzet, és általános fáradtság érzése társulhat. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki. Ezek lehetnek a „kapilláriszívárgás-szindróma” nevű állapot tünetei, ami során vér szivárog a kis vérekből a testszövetekbe, és ez sürgős orvosi beavatkozást igényel.

Egyéb mellékhatások:

Mondja el kezelőorvosának, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-et érinthet):

- Kóros vérteszteredmények (csökkent vérlemezkeszám [trombocitopénia]; csökkent vörösvértestszám [anémia]; csökkent albuminszint a vérben [hipoalbuminémia])
- Alacsony vérnyomás (hipotónia)
- Émelygés vagy rosszullét (hányinger; hányás)
- Láz
- Hidegrázás
- Fáradtság (levertség)
- A végtagok és/vagy ízületek megdagadása (perifériális ödéma)
- Kóros májfunkciós teszteredmények (emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint; emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint)
- Testtömeg-növekedés

Gyakori (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet):

- Bőrfertőzés (cellulitisz)
- Csökkent fehérvérsejtszám lázzal vagy anélkül (neutropénia, leukopénia, limfopénia; lázas neutropénia)
- A rákos sejtek lebomlása miatti szövödmények (tumorlízis szindróma)
- Reakció a kezelésre [ideértve: láz, rosszullét, fejfájás, bőrkiütés, gyors szívverés] (citokin felszabadulási szindróma)
- Kóros vérteszt eredmények [emelkedett fehérvérsejtszám (leukocitózis), emelkedett húgysavszint a vérben (hiperurikémia); csökkent kalciumszint a vérben (hipokalcémia); csökkent magnéziumszint a vérben (hipomagnezémia); csökkent nátriumszint a vérben (hiponatrémia); csökkent káliumszint a vérben (hipokalémia), emelkedett káliumszint a vérben (hiperkalémia), emelkedett foszfátszint a vérben (hiperfoszfátémia), emelkedett epefestékszint a vérben (hiperbilirubinémia), emelkedett vércukorszint (hiperglikémia), a véralváadáshoz szükséges idő meghosszabbodása (a kivált parciális tromboplasztin idő megnyúlása, nemzetközi normalizált arány értékének emelkedése)]
- Csökkent étvágy
- Zavartság
- Ájulás (szinkópe)
- Fejfájás
- Szédülés
- Homályos látás
- Folyadék a szív körül (perikardiális folyadékgyülem)
- Rendellenes vagy gyors szívverés (tahikardia, szinusz tahikardia)
- Kipirulás (arc kipirulása)
- Csökkent oxigénszint a szervezetben (hipoxia)
- Folyadék a tüdőben (tüdőödéma)
- Folyadék felhalmozódása a tüdő körül, ami légszomjat okozhat (pleurális folyadékgyülem)
- Nehézlégzés (diszpnoé)
- Orrvérzés (episztaxisz)
- Köhögés
- Nyelési nehézség (diszfágia)
- Hasmenés
- Székrekedés
- Szájüregi duzzanat, fájdalom, vagy szájszárazság (sztomatitisz)
- Gyomorégés (diszpepszia)
- Bőrviszketés (pruritusz)
- Bőrkiütések
- Túlzott verejtékezés (hiperhidrózis)
- Nagyon apró lila, piros vagy barna pöttyök a bőrön (petehiák)
- Fájdalom a következő területeken: váll, nyak, csukló, láb és/vagy kar (végtagfájdalom), mellkas, hát, ízületek (artralgia), izmok (mialgia) vagy csontfájdalom.

- Izomgyengeség
- A veseműködés hirtelen leállása (akut vesekárosodás) és/vagy kóros vesefunkciós teszteredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
- Influenzaszerű tünetek, például fájdalom, láz, hidegrázás
- Mellkasi fájdalom
- Általános gyengélkedés (rossz közérzet)
- Rendellenes szívritmus (EKG-n QT-megnyúlás)
- A vérvizsgálatok eredményeiben látható, emelkedett enzimszintek a vérben (laktát-dehidrogenáz, alkalikus foszfatáz és kreatin foszfokináz)
- Kipirulás, hidegrázás, görcsrohamok, láz, légzési nehézség, alacsony vérnyomás, gyors szívverés, az arc, nyelv hirtelen megduzzadása vagy nyelési nehézség az infúzió alatt vagy az infúzió után a kezelés első napján (infúzióval összefüggő reakció)
- Kék foltok (zúzódások)

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet:

- Tüdőfertőzés (tüdőgyulladás)
- Húgyúti fertőzés
- Fogínybetegség (gingivitisz), ideértve a fogínyvérzést
Kóros vérteszteredmények [emelkedett káliumszint a vérben (hiperkalémia), csökkent foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia), emelkedett tejsavszint a vérben (laktacidózis/acidózis), véralvadási fehérjék szintjének csökkenése (csökkent fibrinogénszint a vérben)]
- Szokatlan hangulatváltozások, beleértve a depressziót és szorongást
- Alvászavarok (inszomnia)
- Agyműködési zavarok (enkefalopátia/metabolikus enkefalopátia)
- Sztrók
- Arcmozgások elvesztése (arcizombénulás)
- Állandó rossz szájíz (ízérzékszavar)
- Sclerosis multiplex rosszabbodása (relapszusa)
- Aluszékonyság (szomnolencia)
- Bizsergés vagy zsibbadás (paresztézia, perifériás szenzoros neuropátia)
- Izomgyengeség (perifériás motoros neuropátia)
- Bevérzés a szemben (kötőhártyavérzés)
- Fokozott vérbőség a szemben (okuláris hiperémia)
- Üvegtesti homály
- Rendszertelen szívverés, ami a szív leállításához vezethet (szupraventrikuláris extraszisztolé, kamrafibrilláció, pitvarfibrilláció)
- Lassú szívverés (bradikardia)
- Szívroham (szívinfarktus)
- Magas vérnyomás (hipertónia)
- Légszomj, amit a tüdő nem megfelelő működése okoz (légzési elégtelenség)
- Hangos lélegzés (Zihálás)
- Száj- és/vagy torokfájás
- Szapora légzés
- Felpuffadt gyomor és gyomorfájás
- Hólyagok a nyelven
- Vérhólyagok a nyelven (nyelvhematóma)
- Az arc, nyelv, a végtagok vagy az ízületek megdagadása (angioödéma)
- Fájdalmas és kivörösödött tenyerek és/vagy talpak (tenyér-talp eritrodizesztézia szindróma)
- Csalánkiütés
- Hajhullás
- Bőrfájdalom
- Száraz, vörös, viszkető bőr és/vagy fekélyek a lábszáron (vérpangás okozta bőrgyulladás)
- Hideg verejtékezés
- Bőrszárazság
- Ízületi, izom- és/vagy csontfájdalom, beleértve a farokcsontot (mozgásszervi fájdalom, coccydynia)
- Izomgörcs

- Izomfájdalom, izomgyengeség, sötét színű vagy barna vizelet (rabdomiolízis)
- Veseelégtelenség
- Vizeelési nehézség
- Fájdalom a hát alsó részén/hasban és/vagy fájdalmas vizelet (húgyúti fájdalom)
- Gyakori nappali vizelet
- Kóros értékek a vizeletvizsgálati eredményekben [emelkedett fehérjeszint (fehérjevizelet)]
- Gyógyszerintolerancia
- Alacsony testhőmérséklet (hipotermia)
- Láz vagy alacsony testhőmérséklet, emelkedett pulzusszám, fokozott légzés (szisztémás gyulladásos válasz szindróma)
- Megnyúlt véralvadási idő (vértesszel kimutatva)
- Pozitív eredményű baktériumteszt
- Testtömeg-csökkenés

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ELZONRIS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az ampullán és a dobozon feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan ampulla: Fagyasztva, ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$) tárolandó és szállítandó.

A fénytől való védelem érdekében az ampulla a dobozában tárolandó.

Hígított oldat: azonnal fel kell használni vagy 25 °C alatt tárolva 4 órán belül fel kell használni. Kioltatás után ne fagyassza újra.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Az Ön kezelését végző egészségügyi szakember végzi el a fel nem használt gyógyszerek megsemmisítését. Ezek az intézkedések segítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ELZONRIS?

- A hatóanyaga a tagraxofusp. Ampullánként 1 mg tagraxofuspot tartalmaz 1 ml-es koncentrátum formájában.
- A további összetevők: trometamol, nátrium-klorid, szorbit, (E420) és injekcióhoz való víz (lásd 2. pontot „Az ELZONRIS szorbitot (E420) és nátriumot tartalmaz”).

Milyen az ELZONRIS külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az ELZONRIS koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) tiszta, színtelen folyadék. Kevés fehér vagy áttetsző szemcse jelen lehet az oldatban.

Kiszerezés: 1 db üvegampulla dobozban.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,

1043 AP Amsterdam
Hollandia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Általános óvintézkedések

A tumorellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére, beleértve a személyi védőfelszerelést (pl. kesztyű) és megsemmisítésére vonatkozó eljárásokat kell követni.

Az infúziós oldat előkészítését egészségügyi szakembernek kell végeznie, a helyes antiszeptikus technika alkalmazásával a gyógyszer kezelésének teljes időtartama alatt.

Előkészítés és alkalmazás

Az infúzió előkészítése

Gondoskodjon róla, hogy a dózis előkészítéséhez és alkalmazásához szükséges következő komponensek rendelkezésre álljanak az ELZONRIS kiolvasztása előtt:

- Egy fecskendő infúziós pumpa
- Egy üres, 10 ml-es steril ampulla
- nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció
- Három 10 ml-es steril fecskendő
- Egy 1 ml-es steril fecskendő
- Egy Mini-bifuse Y összekötő
- Mikrofuratú csőszelék
- Egy 0,2 µm-es alacsony fehérjekötő képességű poliéterszulfon szűrőbetét

Csak tiszta és színtelen, illetve kevés fehér vagy áttetsző szemcsét tartalmazó oldatot használjon fel. Az ampullákat 25 °C-os vagy alacsonyabb hőmérsékleten olvassza fel legfeljebb 1 órán át, a külső kartondobozban. Az ampullát kiolvasztás után ne fagyassza újra.

A dózis mennyiségének meghatározása

A beadandó teljes ELZONRIS-dózis (ml) meghatározásához végzett számítás (lásd Alkalmazási előírás, 4.2. pont):

$$\frac{\text{ELZONRIS dózis (µg/ttkg)} \times \text{beteg testsúlya (kg)}}{\text{Hígított ampullás koncentráció (100 µg/ml)}} = \text{Teljes beadandó dózis (ml)}$$

A végleges ELZONRIS-dózis előkészítéséhez egy kétlépéses eljárás szükséges:

1. lépés – 10 ml ELZONRIS 100 µg/ml oldat elkészítése

- Egy steril 10 ml-es fecskendőt használva vigyen át 9 ml nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót egy üres 10 ml-es steril ampullába.
- Óvatosan mozgassa körbe az ELZONRIS ampullát, hogy a tartalom összekeveredjen, távolítsa el a kupakot és egy steril 1 ml-es fecskendő segítségével szívjon ki 1 ml kiolvasztott ELZONRIS-t a készítmény ampullájából.
- Vigyen át 1 ml ELZONRIS-t a 9 ml nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó 10 ml-es ampullába. Óvatosan fordítsa meg a csövet legalább háromszor, hogy a tartalma összekeveredjen. Ne rázza erősen.
- A hígítást követően az ELZONRIS végleges koncentrációja 100 µg/ml.

2. lépés – Az ELZONRIS infúziós szerelék előkészítése

- A beteg testtömegének megfelelően számítsa ki a hígított ELZONRIS (100 µg/ml) szükséges mennyiségét.
- Szívja fel a szükséges mennyiséget egy új fecskendőbe (ha 10 ml-nél több hígított ELZONRIS (100 µg/ml) szükséges a kiszámított betegdózishoz, ismételje meg az 1. lépést egy második ELZONRIS ampullával). Címkézze fel az ELZONRIS fecskendőt.

- Készítsen elő egy külön fecskendőt legalább 3 ml nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval, amit a beadáshoz használt szerelék átmosásához használ majd az ELZONRIS dózis beadása után.
- Címkézze fel a nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőt.
- Csatlakoztassa a nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőt az Y összekötő egyik szárához, és ellenőrizze, hogy a kapocs le van zárva.
- Csatlakoztassa a gyógyszer tartalmazó fecskendőt az Y összekötő másik szárához, és ellenőrizze, hogy a kapocs le van zárva.
- Csatlakoztassa az Y összekötő terminális végét a mikrofuratú csőszerelékhez.
- Távolítsa el a kupakot a 0,2 µm-es szűrő bemeneti oldaláról és csatlakoztassa az a mikrofuratú csőszerelék terminális végéhez.
- Engedje fel a kapcsot az Y összekötő nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőhöz csatlakozó ágán. Töltse fel az Y összekötőt a csatlakozóig (NE töltse fel a teljes infúziós szerelék nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval). Ismét zárja le az Y összekötő nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő ágát.
- Távolítsa el a kupakot a 0,2 µm-es szűrő terminális végéről és tegye félre. Engedje fel a kapcsot az Y összekötő gyógyszerrel töltött fecskendőhöz csatlakozó ágán és töltse fel az egész infúziós szerelék, a szűrőt is beleértve. Helyezze vissza a kupakot a szűrőre, és ismét zárja le az Y összekötő gyógyszeroldali ágát a kapoccsal. Az infúziós szerelék készen áll a dózis beadására.

A hígított oldatot elkészítés után azonnal fel kell használni.

Alkalmazás

1. Az infúzió előtt vénás hozzáférést kell biztosítani, és steril nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval fenntartani.
2. Adja be a hígított ELZONRIS elkészített adagját fecskendős infúziós pumpán keresztül 15 perc alatt. Az infúzió teljes beadási idejét fecskendős infúziós pumpa használatával kell vezérelni, hogy a teljes dózis és az injekció átöblítéséhez használt nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció 15 percen belül bejusson.
3. Helyezze be az ELZONRIS fecskendőt a fecskendős infúziós pumpába, nyissa ki a kapcsot az Y összekötő ELZONRIS oldalán és adja be az előkészített ELZONRIS dózist.
4. Amikor az ELZONRIS fecskendő kiürült, távolítsa el az a pumpából, és helyezze be a nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőt a fecskendős infúziós pumpába.
5. Nyissa ki a kapcsot az Y összekötő nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót tartalmazó átöblítő fecskendőhöz csatlakozó ágán és folytassa az infúziót a fecskendős infúziós pumpán át az előre meghatározott sebességgel, hogy az ELZONRIS dózis maradékát kiöblítse az infúziós vezetékéből és befejezze a beadást.