

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 1 mg tagraxofuspu. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg tagraxofuspu.

Tagraxofusp je fúzny proteín tvorený toxínom proti záškrtu a interleukínom-3 (IL-3) produkovaný technológiou rekombinantnej DNA v *Escherichia coli*.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číra, bezfarebná kvapalina. Môže byť prítomných niekoľko málo bielych až priesvitných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ELZONRIS je indikovaný ako monoterapia na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov s nádorom z blastických plazmocytoidných dendritických buniek (BPDCN) (Pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ELZONRIS sa má podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protirakovinových látok. Musí byť k dispozícii vhodné resuscitačné vybavenie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka tagraxofuspu je 12 mikrogramov/kg podávaných formou intravenózneho infúzie po dobu 15 minút, raz denne, 1. – 5. deň z 21-dňového cyklu. Dávkovacie obdobie sa môže predĺžiť o časový posun v podaní dávky až do 10. dňa cyklu. Liečba má pokračovať, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite (pozri časť 4.4).

Prvý liečebný cyklus

V prvom cykle má byť pacient počas podávania lieku ELZONRIS hospitalizovaný. Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov precitlivenosti alebo syndrómu kapilárneho úniku (pozri časť 4.4) najmenej 24 hodín po poslednej infúzii.

Následné liečebné cykly

ELZONRIS je možné podávať v nemocničnom zariadení alebo vo vhodnom ambulantnom zariadení s vybavením na intenzívne sledovanie pacientov s hematopoetickými malignitami, ktorí podstupujú liečbu.

Premedikácia

Pacienti majú byť predliečení antagonistom histamínových H₁-receptorov (napr. difenhydramínium-chloridom), antagonistom histamínových H₂-receptorov, kortikosteroidom (napr. intravenóznym podaním 50 mg metylprednizolónu alebo jeho ekvivalentu) a paracetamolom približne 60 minút pred začatím infúzie (pozri časť 4.4).

Úpravy dávky

Pred prípravou každej dávky lieku ELZONRIS sa majú sledovať životné funkcie a skontrolovať albumín, transaminázy a kreatinín. V tabuľke 1 sú uvedené odporúčané úpravy dávky a v tabuľke 2 pokyny na liečbu syndrómu kapilárneho úniku (CLS).

Počas podávania sa majú často monitorovať životné funkcie.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávkovacieho režimu lieku ELZONRIS

Parameter	Kritériá závažnosti	Úprava dávky
Sérový albumín	Sérový albumín < 3,5 g/dl alebo znížený o ≥ 0,5 g/dl z hodnoty nameranej pred začatím aktuálneho cyklu	Pozri pokyny na liečbu CLS (tabuľka 2)
Telesná hmotnosť	Zvýšenie telesnej hmotnosti o ≥ 1,5 kg oproti hmotnosti pred liečbou v predchádzajúci deň liečby	Pozri pokyny na liečbu CLS (tabuľka 2)
Aspartátaminotransferáza (AST) alebo alanínaminotransferáza (ALT)	Zvýšenie ALT alebo AST > 5-násobok hornej hranice normy	Pozastavte liečbu, kým nie je zvýšenie transamináz ≤ 2,5-násobok hornej hranice normy.
Sérový kreatinín	Sérový kreatinín > 1,8 mg/dl (159 mikromolov/l) alebo klírens kreatinínu < 60 ml/minútu	Pozastavte liečbu, kým hladina kreatinínu v sére neklesne na ≤ 1,8 mg/dl (159 mikromolov/l) alebo klírens kreatinínu ≥ 60 ml/minútu.
Systolický krvný tlak	Systolický krvný tlak ≥ 160 mmHg alebo ≤ 80 mmHg	Pozastavte liečbu, pokiaľ nebude systolický krvný tlak < 160 mmHg alebo > 80 mmHg.
Srdcová frekvencia	Srdcová frekvencia ≥ 130 úderov za minútu alebo ≤ 40 úderov za minútu	Pozastavte liečbu, kým nie je srdcová frekvencia < 130 úderov za minútu alebo > 40 úderov za minútu.
Telesná teplota	Telesná teplota ≥ 38 °C	Pozastavte liečbu, kým nie je telesná teplota < 38 °C.
Hypersenzitívne reakcie	Mierne alebo stredne závažné	Pozastavte liečbu do vymiznutia akejkoľvek miernej alebo stredne závažnej reakcie z precitlivenosti. V liečbe liekom ELZONRIS pokračujte rovnakou rýchlosťou infúzie.

Tabuľka 2: Pokyny na liečbu CLS

Čas výskytu	CLS Prejav/príznak	Odporúčaný postup	Úprava dávky lieku ELZONRIS
Pred prvou dávkou lieku ELZONRIS v	Sérový albumín < 3,2 g/dl	ELZONRIS podajte, keď je sérový albumín ≥ 3,2 g/dl	

Čas výskytu	CLS Prejav/príznak	Odporúčaný postup	Úprava dávky lieku ELZONRIS
1. cykle			
Počas dávkovania lieku ELZONRIS	Sérový albumín < 3,5 g/dl	Podávajte 25 g intravenózneho albumínu každých 12 hodín (alebo častejšie, ak je to uskutočniteľné), dokiaľ nie je sérový albumín $\geq 3,5$ g/dl. A kým nebude znížený o $\geq 0,5$ g/dl z hodnoty nameranej pred začatím podávania v aktuálnom cykle.	Pozastavte podávanie, kým príslušný prejav/príznak CLS nevymizne ¹
	Sérový albumín znížený o $\geq 0,5$ g/dl od hodnoty albumínu nameranej pred začatím podávania lieku ELZONRIS v aktuálnom cykle		
	Telesná hmotnosť pred podaním dávky, ktorá je zvýšená o $\geq 1,5$ kg oproti hmotnosti pred podaním v predchádzajúci deň	Podávajte 25 g intravenózneho albumínu (každých 12 hodín alebo častejšie, ak je to uskutočniteľné) a stav tekutín upravujte podľa klinického stavu (napr. zvyčajne intravenóznymi tekutinami a vazopresormi, ak sa objaví hypotenzia, a diuretikami, ak je pacient normotenzný alebo hypertenzný), kým sa zvýšenie telesnej hmotnosti nevyrieši (t.j. nárast hmotnosti už nie je o $\geq 1,5$ kg väčší ako pred podaním v predchádzajúci deň).	
	Edém, preťaženie tekutinami a/alebo hypotenzia	Podávajte 25 g intravenózneho albumínu (každých 12 hodín, alebo častejšie, ako je to uskutočniteľné), kým sérový albumín nie je $\geq 3,5$ g/dl. Podávajte 1 mg/kg metylprednizolónu (alebo jeho ekvivalentu) denne, kým nedôjde k vymiznutiu prejavov/príznakov CLS alebo podľa klinickej indikácie. Agresívna liečba stavu tekutín a hypotenzie, ak je prítomná, môže zahŕňať intravenózne podanie tekutín a/alebo diuretík alebo inú liečbu krvného tlaku, kým nedôjde k vymiznutiu prejavov/príznakov CLS alebo podľa klinickej indikácie.	

¹ Ak je dávka lieku ELZONRIS pozastavená:

- podávanie lieku ELZONRIS môže pokračovať v rovnakom cykle, ak všetky prejavy/príznaky CLS ustúpia a pacient nevyžaduje opatrenia na liečbu hemodynamickej nestability.
- podávanie má byť pozastavené po zvyšok cyklu, ak nevymiznú prejavy/príznaky CLS alebo sa u pacienta budú vyžadovať opatrenia na liečbu hemodynamickej nestability (napr. ak sa vyžaduje podávanie intravenózných tekutín a/alebo vazopresorov na liečbu hypotenzie) (aj keď ustúpi).
- podávanie môže pokračovať v ďalšom cykle, iba ak všetky prejavy/príznaky CLS ustúpia a pacient je hemodynamicky stabilný.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pre pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U pacientov starších 65 rokov nie je nutná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Celkovo bola bezpečnosť podobná u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) a pacientov mladších ako 65 rokov liečených liekom ELZONRIS.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku ELZONRIS u detí a mladistvých vo veku do 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.1).

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

ELZONRIS je určený na intravenózne použitie.

Pripravená dávka nariadeného lieku ELZONRIS sa má podávať pomocou infúznej injekčnej pumpy po dobu 15 minút. Celková doba infúzie by mala byť kontrolovaná pomocou infúznej injekčnej pumpy, aby bola do 15 minút podaná celá dávka a injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

ELZONRIS sa nesmie podať formou intravenózneho injekcie alebo ako bolus. Tento sa liek má podávať špecializovanou intravenóznou linkou a nesmie sa miešať s inými liekmi (pozri časť 6.2).

Pred infúziou je potrebné zabezpečiť žilový prístup a udržiavať ho pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm kapilárneho úniku

Syndróm kapilárneho úniku (CLS), vrátane život ohrozujúcich a smrteľných prípadov, bol hlásený u väčšiny príhod počas prvých piatich dní prvého cyklu liečby. Medzi najčastejšie prejavy a príznaky CLS patrilo zvýšenie telesnej hmotnosti, hypoalbuminémia a hypotenzia. Incidencia zvýšenia telesnej hmotnosti, hypoalbuminémie, hypotenzie a zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi sú vyššie u pacientov, u ktorých došlo k CLS, v porovnaní s pacientmi, u ktorých k CLS nedošlo. Zlyhanie obličiek a akútne poškodenie obličiek boli hlásené u dvoch pacientov s BPDCN a u jedného pacienta s akútnej myeloidnej leukémie (AML) sekundárne k CLS (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby sa má uistiť, že pacient má adekvátnu srdcovú funkciu a sérový albumín $\geq 3,2$ g/dl. Počas liečby sa majú pravidelne sledovať hladiny albumínu v sére, pred začatím každej dávky alebo častejšie, ako je klinicky indikované. Ďalej treba u pacientov posúdiť ďalšie prejavy/príznaky CLS vrátane nárastu hmotnosti, novovzniknutého edému alebo jeho zhoršenia, vrátane pľúcneho edému, a hypotenzie vrátane hemodynamickej nestability (pozri tabuľku 2).

Pacienti majú byť informovaní o identifikácii príznakov CLS a o tom, kedy je potrebné vyhľadať okamžitú lekársku pomoc. Môže byť potrebné intravenózne doplniť albumín a prerušiť dávkovanie (pozri časť 4.2).

Hypersenzitívne reakcie

Po podaní lieku ELZONRIS boli hlásené závažné hypersenzitívne reakcie. Medzi často hlásené reakcie patrí vyrážka (generalizovaná/makulopapulárna), sipot, pruritus, angioedém, opuch tváre a návaly tepla (pozri časť 4.8). Počas liečby sa majú pacienti sledovať, či sa u nich neobjavia hypersenzitívne reakcie. V závislosti od závažnosti a požadovaných intervencií sa má liečba dočasne prerušiť a pokračovať v nej sa má po vymiznutí príznakov (pozri časť 4.2).

Hematologické poruchy

U pacientov liečených liekom ELZONRIS v monoterapii bola hlásená trombocytopénia a neutropénia (pozri časť 4.8). Väčšina udalostí bola hlásená v 1. a 2. cykle liečby; tieto udalosti nelimitovali dávku a v nasledujúcich cykloch sa neopakovali. Pacienti by mali byť pravidelne sledovaní a liečení podľa klinickej indikácie.

Syndróm z rozpadu nádoru

Dôsledkom rýchlej protinádorovej aktivity lieku ELZONRIS môže byť syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS), ktorý môže byť fatálny (pozri časť 4.8).

Prítomnosť TLS sa zistí na základe klinického stavu a príznakov, vrátane akútneho zlyhania obličiek, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperurikémie alebo hyperfosfatémie spôsobených rozpadom nádoru. Pacienti považovaní z hľadiska TLS za vysoko rizikových kvôli vysokej nádorovej záťaži by mali byť liečení podľa klinickej indikácie, vrátane liečby porúch elektrolytovej rovnováhy, sledovania funkcie obličiek a rovnováhy tekutín a podávania podpornej liečby.

Hepatotoxicita

Liečba liekom ELZONRIS bola spojená so zvýšením hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 4.8). U pacienta liečeného vyššou dávkou (16 mikrogramov/kg) lieku ELZONRIS bolo hlásené akútne zlyhanie pečene a pečeňová encefalopatia. Počas liečby pred podaním každej dávky sa má pravidelne sledovať hladina ALT a AST. Liečba sa má dočasne pozastaviť, ak transaminázy vzrastú na viac ako 5-násobok hornej hranice normy a v liečbe sa má pokračovať, ak je zvýšenie transamináz $\leq 2,5$ -násobok hornej hranice normy (pozri časť 4.2).

Lézie choroidálneho plexu

Počas predklinických štúdií bol pozorovaný zápal choroidálneho plexu (pozri časť 5.3). Aj keď sa v klinických štúdiách nepozoroval, ak sa objavia klinické prejavy alebo príznaky naznačujúce poškodenie centrálného nervového systému (CNS), odporúča sa úplné klinické a neurologické zobrazovacie vyšetrenie vrátane fundoskopie a magnetickej rezonancie mozgu.

BPDCN postihujúce CNS

Prestup tagraxofuspu cez hematoencefalickú bariéru nie je známy. Ak je prítomné ochorenie CNS, je potrebné zvážiť ďalšie alternatívy liečby.

Ženy v reprodukčnom veku /antikoncepcia

U žien v reprodukčnom veku je potrebné vykonať negatívny tehotenský test počas 7 dní pred začatím liečby. Účinná antikoncepcia by mala byť používaná pred podaním prvej dávky a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke.

Dedičná intolerancia fruktózy

Pacientom s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) sa nesmie podať tento liek, ak to nie je striktné nevyhnutné.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Citlivosť na sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia

U žien v reprodukčnom veku je potrebné vykonať negatívny tehotenský test počas 7 dní pred začatím liečby. Účinná antikoncepcia by mala byť používaná pred podaním prvej dávky a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke.

Gravidita

Nie sú dostupné žiadne údaje o používaní lieku ELZONRIS u tehotných žien.

S tagraxofusom neboli vykonané reprodukčné štúdie na zvieratách (pozri časť 5.3).

ELZONRIS možno v tehotenstve použiť len vtedy, keď klinický stav ženy vyžaduje liečbu tagraxofusom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tagraxofusp/jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka.

Riziko pre dojčených novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť.

Dojčenie sa má prerušiť počas liečby liekom ELZONRIS a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke.

Fertilita

S tagraxofusom sa neuskutočnili žiadne štúdie fertility (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku tagraxofusu na ľudskú plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ELZONRIS nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejším nežiaducim účinkom, ktorý sa môže objaviť počas liečby liekom ELZONRIS, je CLS (pozri časti 4.2 a 4.4), ktorý bol hlásený u 18 % pacientov so strednou dobou do nástupu CLS 6 dní.

K nežiaducim účinkom vyskytujúcim sa u ≥ 20 % pacientov liečených liekom ELZONRIS patrili hypoalbuminémia, zvýšenie transamináz, trombocytopénia, nauzea, únava a pyrexia.

K nežiaducim účinkom klasifikovaným ako stupeň 3 a vyšším podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky (Common Terminology Criteria for Adverse events, CTCAE) a vyskytujúcich sa u > 5 % pacientov patrili zvýšenie transamináz, trombocytopénia a anémia.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

Frekvencia nežiaducich účinkov je uvedená na základe triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA (SOC) podľa preferovaných termínov. Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Nežiaduce účinky opísané v tejto časti boli identifikované v klinických štúdiách u pacientov s hematologickými malignitami ($n = 176$), vrátane 89 pacientov s BPDCN. V týchto štúdiách sa ELZONRIS podával v monoterapii v dávkach 7 mikrogramov/kg (12/176, 7 %), 9 mikrogramov/kg

(9/176, 5 %) a 12 mikrogramov/kg (155/176, 88 %). Výskyt a závažnosť nežiaducich účinkov u pacientov s BPDCN boli podobné ako v celej skúmanej populácii.

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke na základetriedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
Infekcie a nákazy	Časté celulitída Menej časté pneumónia zápal močových ciest zápal ďasien	Žiadne
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté trombocytopénia anémia Časté febrilná neutropénia neutropénia leukopénia leukocytóza lymfopénia	Veľmi časté trombocytopénia Časté febrilná neutropénia anémia neutropénia leukopénia lymfopénia Menej časté leukocytóza
Poruchy imunitného systému	Časté syndróm uvoľnenia cytokínov	Menej časté Syndróm uvoľnenia cytokínov
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté hypoalbuminémia Časté znížená chuť do jedla syndróm z rozpadu nádoru hyperglykémia hyperurikémia hypokalcémia hypomagnezémia hyponatriémia hypokaliémia hyperkaliémia hyperfosfatémia Menej časté hypofosfatémia laktátová acidóza acidóza	Časté syndróm z rozpadu nádoru hyperglykémia hypoalbuminémia hyponatriémia Menej časté hyperurikémia hypokalcémia hypokaliémia laktátová acidóza acidóza
Psychické poruchy	Časté zmätenosť Menej časté úzkosť depresia nespavosť zmeny duševného stavu	Žiadne
Poruchy nervového systému	Časté synkopa bolesť hlavy závrat Menej časté encefalopatia metabolická encefalopatia cievna mozgová príhoda ochrnutie tváre dysgeúzia relaps sklerózy multiplex somnolencia	Časté synkopa Menej časté cievna mozgová príhoda metabolická encefalopatia

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
	parestézie parosmia periférna motorická neuropatia periférna senzorická neuropatia	
Poruchy oka	Časté rozmazané videnie Menej časté krvácanie do spojovky očná hyperémia zákaly sklovca	Žiadne
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté perikardiálny výpotok tachykardia sínusová tachykardia Menej časté komorová fibrilácia supraventrikulárne extrasystoly atriálna fibrilácia bradykardia infarkt myokardu	Menej časté komorová fibrilácia perikardiálny výpotok sínusová tachykardia infarkt myokardu
Poruchy ciev	Veľmi časté syndróm kapilárneho úniku hypotenzia ^a Časté návaly tepla Menej časté hypertenzia hematóm	Časté syndróm kapilárneho úniku hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté hypoxia pľúcny edém dyspnoe epistaxa pleurálny výpotok kašeľ Menej časté respiračné zlyhanie pískanie bolesť orofaryngu tachypnoe	Časté hypoxia pľúcny edém Menej časté respiračné zlyhanie dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté nevoľnosť vracanie Časté dysfágia hnačka stomatitída dyspepsia sucho v ústach zápcha Menej časté abdominálna distenzia bolesť brucha krvácanie z ďasien tvorba pľuzgierov na jazyku hematóm na jazyku	Menej časté nevoľnosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté hyperbilirubinémia	Žiadne
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté svrbivá vyrážka	Menej časté angionedém

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
	vyrážka ^b hyperhidróza petechie Menej časté angioedém opuch tváre syndróm palmoplantárnej erytrodyzestézie žihľavka alopécia bolesť kože stázová dermatitída studený pot suchá koža	vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté bolesť chrbta bolesť kostí myalgia artralgia bolesť v končatinách svalová slabosť Menej časté muskuloskeletálna bolesť kokcydýnia svalové kŕče rabdomyolýza	Menej časté bolesť chrbta artralgia rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté akútne poškodenie obličiek Menej časté zlyhanie obličiek zadržiavanie moču bolesť močových ciest polakizúria proteinúria	Menej časté akútne poškodenie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté pyrexia zimnica únava ^c periférny edém ^d Časté príznaky podobné chrípke bolesť na hrudníku bolesť celkový pocit choroby Menej časté neznášanlivosť liečiva hypotermia syndróm systémovej zápalovej odpovede	Časté únava Menej časté pyrexia zimnica periférny edém neznášanlivosť liečiva
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté zvýšenie transamináz ^e zvýšenie telesnej hmotnosti Časté elektrokardiogram s predĺženým QT zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi zvýšenie kreatinínu v krvi zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastinového času zvýšenie INR (Medzinárodného normalizovaného pomeru)	Veľmi časté zvýšenie transamináz Menej časté elektrokardiogram s predĺženým QT zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi pozitívny bakteriálny test

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
	Menej časté pokles krvného fibrinogénu pozitívny bakteriálny test zníženie telesnej hmotnosti	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté reakcie súvisiace s infúziou kontúzia	Menej časté reakcie súvisiace s infúziou

^a Zahŕňa hypotenziu súvisiacu s liečbou, ortostatickú hypotenziu

^b Zahŕňa pustulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku

^c Zahŕňa asténiu, letargiu

^d Zahŕňa generalizovaný edém, edém, periférny edém, zadržiavanie tekutín, preťaženie tekutinami, periorbitálny edém, hypervolémia

^e Zahŕňa zvýšenie ALT/AST, zvýšenie hodnôt funkčných pečenevých testov, zvýšenie pečenevých enzýmov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm kapilárneho úniku

Syndróm kapilárneho úniku bol hlásený u 18 % (32/176), u 12 % (21/176) 2. stupňa, 3 % (6/176) 3. stupňa, 1 % (2/176) 4. stupňa a fatálne u 1,7 % (3/176). Z 25 pacientov, ktorí obnovili liečbu po výskyte CLS, došlo iba u 1 pacienta k opätovnému výskytu CLS. Medián času do nástupu CLS bol krátky (6 dní), u všetkých okrem 2 pacientov došlo k prvému nástupu CLS v 1. cykle. U žiadneho pacienta nedošlo k prvému nástupu CLS po 2. cykle. Celkový výskyt CLS bol podobný u pacientov s BPDCN (20 %, 18/89), vrátane 12 % (11/89) 2. stupňa, 2 % 3. stupňa (2/89), 2 % 4. stupňa (2/89) a 3 prípadov úmrtia (3 %). Vyžaduje sa, aby pacienti mali pred podaním lieku ELZONRIS primerané srdcové funkcie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hepatotoxicita

Zvýšenie ALT bolo hlásené ako nežiaduci účinok u 47 % (83/176) a zvýšenie AST u 46 % (81/176) pacientov liečených liekom ELZONRIS v monoterapii. Zvýšenie ≥ 3 . stupňa v prípade ALT sa zaznamenalo u 23 % (40/176) a v prípade AST u 23 % (40/176). Zvýšené pečenevé enzýmy sa vyskytli u väčšiny pacientov v 1. cykle a boli reverzibilné po prerušení dávky (pozri časť 4.4). Podobná doba do nástupu a incidencia sa pozorovali u pacientov s BPDCN, u 51 % (45/89) pacientov došlo k nežiaducim účinkom zvýšenia ALT a AST, pričom zvýšenie ALT a AST ≥ 3 . stupňa bolo hlásené u 28 % (25/89) a 29 % (26/89). Dvaja pacienti s BPDCN splnili laboratórne kritériá pre Hyov zákon; v oboch prípadoch boli laboratórne vyšetrenia mimo normy zaznamenané počas 1. cyklu.

Hematologické abnormality

Trombocytopénia bola hlásená u 30 % (53/176) pacientov liečených liekom ELZONRIS v monoterapii a u 35 % (31/89) pacientov s BPDCN. Trombocytopénia ≥ 3 . stupňa 3 bola hlásená u 23 % (40/176) pacientov liečených liekom ELZONRIS v monoterapii a u 26 % (23/89) pacientov s BPDCN. Väčšina udalostí trombocytopénie bola hlásená v 1. a 2. cykle liečby. Neutropénia bola hlásená u 9 % (15/176) pacientov liečených liekom ELZONRIS v monoterapii a u 11 % (10/89) pacientov s BPDCN, s udalosťami ≥ 3 . stupňa hlásenými u 6 % (11/176) a 8 % (7/89), v uvedenom poradí.

Hypersenzitivita

Hypersenzitívne reakcie sa zaznamenali u 19 % (33/176) pacientov liečených liekom ELZONRIS v monoterapii a u 17 % (15/89) pacientov s BPDCN, s udalosťami ≥ 3 . stupňa hlásenými u 3 % (6/176) a 4 % (4/89) v uvedenom poradí (pozri časť 4.4).

Imunogenita

Imunitná odpoveď bola vyhodnotená vyšetrením sérovej reaktivity väzbových protilátok proti tagraxofuspu (protilátky proti liečivu; ADA) a neutralizačných protilátok inhibíciou funkčnej aktivity. Imunitná odpoveď bola hodnotená pomocou dvoch imunotestov. Prvý test detegoval reaktivitu namierenú proti tagraxofuspu (ADA) a druhý test detegoval reaktivitu proti časti tagraxofuspu

tvorenej interleukínom-3 (IL-3). Na stanovenie prítomnosti neutralizačných protilátok inhibíciou funkčnej aktivity buniek boli použité dva testy na bunkách.

U 190 pacientov liečených liekom ELZONRIS v štyroch klinických štúdiách:

- Ako pozitívne bolo hodnotených 94 % (176/187) pacientov hodnotiteľných na prítomnosť ADA už prítomných pri vstupe pred liečbou, pričom 27 % bolo pozitívnych na prítomnosť neutralizačných protilátok. Predpokladala sa vysoká prevalencia ADA pri vstupe v dôsledku imunizácie proti záškrtu.
- 100 % (n = 170) pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť ADA vznikajúce pri liečbe, bolo testovaných pozitívne, pričom väčšina z nich vykazovala na konci 2. cyklu liečby liekom ELZONRIS zvýšenie titra ADA.
- Prítomnosť neutralizačných protilátok bola potvrdená u 92 % (155/169) pacientov pozitívnych na ADA, u ktorých bolo možné vyhodnotiť prítomnosť neutralizačných protilátok po liečbe.
- 75 % (129/171) pacientov hodnotiteľných na protilátky proti IL-3 vznikajúcich v dôsledku liečby bolo testovaných pozitívne, pričom väčšina pacientov mala pozitívny výsledok v 3. cykle liečby liekom ELZONRIS.
- 74 % (93/126) pacientov, ktorí mali pozitívny test na protilátky proti IL-3 a bolo možné ich vyhodnotiť na prítomnosť neutralizačných protilátok, bolo pozitívnych na neutralizačné protilátky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade lieku ELZONRIS neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. V prípade predávkovania majú byť pacienti starostlivo monitorovaní kvôli prejavom a príznakom nežiaducich účinkov a má im byť okamžite poskytnutá vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká; iné cytostatiká

ATC kód: L01XX67

Mechanizmus účinku

Tagraxofusp je cytotoxín zameraný na CD123, zložený z fúzneho proteínu rekombinantného ľudského interleukínu-3 (IL-3) a skráteného toxínu proti záškrtu (DT), ktorý cieľi na bunky exprimujúce CD123. Tagraxofusp v cieľových bunkách ireverzibilne inhibuje syntézu proteínov inaktiváciou elongačného faktora 2 (EF2), čo vedie k apoptóze (bunkovej smrti).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia STML-401-0114 bola viacfázová (fáza 1 s eskaláciou dávky, fáza 2 rozširujúca, fáza 3 konfirmačná, fáza 4 s pokračujúcim prístupom), nerandomizovaná, otvorená, multicentrová štúdia lieku ELZONRIS. ELZONRIS bol podávaný 65 predtým neliečeným a 19 predtým liečeným dospelým pacientom s BPDCN podľa klasifikácie WHO, ktorí dostávali dávku 12 mikrogramov/kg 1. – 5. deň v niekoľkých 21-dňových cykloch (tabuľka 4). Do štúdie neboli zahrnutí pacienti s

diagnózou aktívnej leukémie CNS alebo s podozrením na ňu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera úplnej odpovede („CR – complete response“; úplné vyliečenie choroby)/ klinicky úplná odpoveď (CRc; CR s reziduálnou kožnou poruchou, ktorá neznamenal aktívne ochorenie). Medzi 65 predtým neliečenými pacientmi viedla liečba liekom ELZONRIS k miere CR/CRc 56,9 % (95 % IS: 44,0, 69,2), čo zahŕňalo 13 pacientov v kohorte na potvrdenie účinnosti, v ktorej miera CR/CRc bola 53,8 % (95 % IS: 25,1, 80,8). (Tabuľka 5).

Vstupné charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 4 a kľúčové merania účinnosti v tabuľke 5.

Tabuľka 4: Východisková demografia pacientov bez predchádzajúcej liečby BPDCN, ktorým bolo podaných 12 mikrogramov/kg lieku ELZONRIS

Parameter	Bez predchádzajúcej liečby BPDCN n = 65
Pohlavie, N (%)	
muž	52 (80)
žena	13 (20)
Rasa, n (%)	
biela	57 (88)
iná	8 (12)
Vek (roky)	
medián	68
minimum, maximum	22, 84
ECOG, n (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN pri vstupe, n (%)	
koža	60 (92)
kostná dreň	32 (49)
periférna krv	17 (26)
lymfatické uzliny	33 (51)
viscerálne orgány	10 (15)

Tabuľka 5: Merania účinnosti u pacientov bez predchádzajúcej liečby BPDCN, ktorým bolo podaných 12 mikrogramov/kg lieku ELZONRIS

Parameter	Konfirmačná kohorta n=13	Bez predchádzajúcej liečby BPDCN n=65
Miera odpovede		
Miera CR/CRc*, n (%)	7 (54)	37 (57)
(95 % IS)	(25,1; 80,8)	(44,0; 62,9)
Trvanie CR/CRc (mesiace)**		
medián	neodhadnuté	7,3
minimum, maximum	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Celkový výskyt odozvy, n (%)	10 (77)	49 (75)
(95 % IS)	(46,2; 95,0)	(63,1; 85,2)
Premostenie na transplantáciu kmeňových buniek		
Miera, n (%)	6 (46)	21 (32)

Parameter	Konfirmačná kohorta n=13	Bez predchádzajúcej liečbyBPDCN n=65
(95 % IS)	(19,2; 74,9)	(21,2; 45,1)
Celkové prežitie		
medián	18,9 (5,2, neodhadnuté)	12,3 (9,3, 35,9)
minimum, maximum	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12-mesačné prežitie, % (95 % IS)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18-mesačné prežitie, % (95 % IS)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24-mesačné prežitie, % (95 % IS)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc je definovaná ako úplná odpoveď s reziduálnou poruchou kože, ktorá nenaznačovala aktívne ochorenie.

** Trvanie CR/CRc zahŕňa pacientov s premostením na transplantáciu kmeňových buniek.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ELZONRIS vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s BPDCN (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tagraxofuspu bola hodnotená u 43 pacientov s BPDCN. Väčšina pacientov (n = 38) mala v dôsledku predchádzajúcej vakcinácie už prítomné ADA (protilátky proti liečivu) proti časti tvorenej difterickým toxínom (DT). Už prítomné ADA mali za následok vyšší klírens a nižšiu koncentráciu tagraxofuspu. Počas liečby sa u všetkých pacientov vyvinuli vysoké titre ADA a významne sa znížili hladiny voľného tagraxofuspu (pozri nižšie). Všetky údaje uvedené nižšie sú založené na koncentráciách voľného tagraxofuspu u pacientov s BPDCN, ktorí v prvom liečebnom cykle nemali protilátky proti liečivu (ADA, n = 5). Popisné informácie sú zahrnuté u pacientov s BPDCN, ktorí už mali ADA (n = 38).

Distribúcia

Po podaní lieku ELZONRIS 12 mikrogramov/kg formou 15 minútovej infúzie pacientom s BPDCN, ktorí nemali už z minulosti prítomné protilátky proti liečivu (ADA, n = 5), bola priemerná (SD) neviazaná plocha pod krivkou koncentrácie liečiva v čase ($AUC_{\text{neviazaná}}$) voľného tagraxofuspu v 1. deň prvého cyklu liečby (C1D1) 230 (123) hmikrogramov/l a maximálna neviazaná plazmatická koncentrácia (c_{max}) bola 162 (58,1) mikrogramov/l.

Priemerný (SD) distribučný objem voľného tagraxofuspu v C1D1 bol 5,1 (1,9) l u 4 pacientov s BPDCN bez ADA prítomných z minulosti.

Eliminácia

Predpokladá sa, že tagraxofusp je proteolyticky rozkladaný na peptidy a aminokyseliny, ktoré tvoria, bez účasti CYP alebo transportérov.

Priemerný (SD) klírens voľného tagraxofuspu v C1D1 bol 7,1 (7,2) l/h u 4 pacientov s BPDCN bez už prítomných ADA a priemerný (SD) terminálny biologický polčas tagraxofuspu bol 0,7 (0,3) hodiny.

Tvorba protilátok proti liečivu, ktorá ovplyvňuje farmakokinetiku

Pacienti s ADA prítomnými už z minulosti mali v C1D1 nižšiu neviazanú plazmatickú koncentráciu tagraxofuspu (AUC a c_{max}) než pacienti bez ADA prítomných už z minulosti. Kvôli obmedzeniu bioanalytickej metódy v prítomnosti ADA nemožno u týchto pacientov uviesť kvantitatívne farmakokinetické parametre.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Údaje zhromaždené počas 3. cyklu ukázali zvýšené titre ADA a podstatné zníženie koncentrácií voľného tagraxofuspu. Klinická účinnosť však bola preukázaná aj po 1. cykle napriek zníženej expozícii. Z dôvodu obmedzenia bioanalytickej metódy má koncentrácia voľného tagraxofuspu ako prediktora odpovede len obmedzenú užitočnosť.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Vzhľadom na obmedzenia bioanalytickej metódy sú farmakokinetické údaje tagraxofuspu u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene považované za neznáme a rovnako nebol zistený vplyv telesnej hmotnosti, veku a pohlavia.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika tagraxofuspu nebola v detskej populácii hodnotená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie karcinogenity alebo genotoxicity neboli s tagraxofuspom vykonané. Tagraxofusp je rekombinantný proteín, a preto sa neočakáva jeho priama interakcia s DNA.

Pri dávkach vyšších alebo rovných ekvivalentu 1,6-násobku odporúčanej ľudskej dávky stanovenej na základe plochy povrchu tela bola u makaka jávského pozorovaná závažná tubulárna degenerácia/nekróza obličiek. Pri dávkach rovných ekvivalentu odporúčanej ľudskej dávky bola u makaka jávského pozorovaná degenerácia/nekróza plexus choroideus v mozgu. Tieto nálezy boli vo všeobecnosti zaznamenané po 5 dňoch každodenného podávania. Reverzibilita tohto nálezu nebola hodnotená pri nižších dávkach, ale nález bol nevratný a postupne sa zhoršoval pri dávke ekvivalentnej 1,6-násobku odporúčanej ľudskej dávky, 3 týždne po ukončení podávania. Tieto nálezy týkajúce sa obličiek a plexus choroideus sú považované za pravdepodobne relevantné pre klinickú prax.

S tagraxofuspom sa neuskutočnili žiadne štúdie fertility. Hodnotenie rizík v literatúre naznačuje, že expozícia exogénnemu IL-3 alebo blokáda signalizácie IL-3 môže mať embryotoxické účinky na hematopoézu plodu a embryofetálny vývin. Účinky expozície difterickému toxínu na placentárnu a embryofetálny vývin nie sú známe.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

trometamol
chlorid sodný
sorbitol (420)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po otvorení ihneď nariediť a podať vo forme infúzie.

Po príprave infúzneho roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita zachovávajúca použiteľnosť lieku bola preukázaná počas 4 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávaní pri použití a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať a prepravovať zmrazené (-20 °C ± 5 °C).

Po rozmrazení znovu nemraziť.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I s butylovou gumovou zátkou a hliníkovým/plastovým odklápacím viečkom, obsahujúca 1 ml koncentráту.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Je potrebné dodržiavať postupy na správnu manipuláciu, vrátane osobných ochranných prostriedkov (napr. rukavíc), a likvidáciu protirakovinových liekov.

Infúzny roztok má pripravovať zdravotnícky pracovník za použitia správnej aseptickéj techniky po celú dobu manipulácie s týmto liekom.

Príprava a podávanie

Príprava infúzie

Pred rozmrazením lieku ELZONRIS sa treba uistiť, že sú k dispozícii nasledujúce pomôcky potrebné na prípravu a podanie dávky:

- jedna infúzna injekčná pumpa
- jedna prázdna 10 ml sterilná injekčná liekovka
- injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- tri 10 ml sterilné injekčné striekačky
- jedna 1 ml sterilná injekčná striekačka
- jeden minikonektor v tvare Y na dve infúzie
- hadička micro bore
- jeden 0,2 µm polyétersulfónový in-line filter s nízkou väzbou proteínov

Používajte iba v prípade, že je roztok číry a bezfarebný alebo len so zopár bielymi až priesvitnými časticami.

Injekčné liekovky nechajte vo vonkajšom obale rozmraziť pri teplote 25 °C alebo nižšej po dobu až 1 hodiny. Po rozmrazení sa injekčná liekovka nemá znovu zmraziť.

Stanovenie veľkosti dávky

Výpočet na stanovenie celkovej dávky lieku ELZONRIS (ml), ktorá má byť podaná (pozri časť 4.2):

$$\frac{\text{dávka lieku ELZONRIS (mikrogram/kg)} \times \text{telesná hmotnosť pacienta (kg)}}{\text{Koncentrácia zriedenej injekčnej liekovky (100 mikrogramov/ml)}} = \text{Celková dávka (ml), ktorá má byť podaná}$$

Na prípravu finálnej dávky lieku ELZONRIS sa vyžaduje 2-krokový postup:

Krok 1 – pripravte 10 ml lieku ELZONRIS s koncentráciou 100 mikrogramov/ml

- Pomocou sterilnej 10 ml injekčnej striekačky preneste 9 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do prázdnej sterilnej 10 ml injekčnej liekovky..
- Jemným krúživým pohybom premiešajte obsah v injekčnej liekovke s liekom ELZONRIS, odstráňte viečko a pomocou sterilnej 1 ml injekčnej striekačky odoberte 1 ml rozmrazeného lieku ELZONRIS z injekčnej liekovky.
- Preneste 1 ml lieku ELZONRIS do 10 ml injekčnej liekovky obsahujúcej 9 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Injekčnú liekovku aspoň trikrát jemne obráťte, aby sa obsah premiešal. Netraste ňou príliš silno.
- Po zriedení je finálna koncentrácia lieku ELZONRIS 100 mikrogramov/ml.

Krok 2 – Pripravte infúznú súpravu pre ELZONRIS.

- Vypočítajte požadovaný objem zriedeného lieku ELZONRIS (100 mikrogramov/ml) podľa hmotnosti pacienta.
- Odoberte požadovaný objem do novej injekčnej striekačky (pokiaľ je pre vypočítanú dávku pacienta potrebné viac ako 10 ml zriedeného lieku ELZONRIS (100 mikrogramov/ml), zopakujte krok 1 s druhou injekčnou liekovkou lieku ELZONRIS). Označte injekčnú striekačku s liekom ELZONRIS.
- Pripravte si samostatnú injekčnú striekačku s najmenej 3 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa použije na prepláchnutie aplikačnej sady, akonáhle je podaná dávka lieku ELZONRIS.
- Injekčnú striekačku s preplachovacím injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) označte.
- Pripojte injekčnú striekačku s preplachovacím roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) k jednému ramenu konektora v tvare Y a uistite sa, že svorka je uzavretá.
- Pripojte injekčnú striekačku s liekom k druhému ramenu konektora v tvare Y a uistite sa, že svorka je uzavretá.
- Pripojte terminálny koniec konektora v tvare Y k hadičke micro bore.
- Odstráňte viečko zo strany prívodu 0,2 µm filtra a pripevnite ho na terminálny koniec hadičky micro bore.
- Odsvorkujte rameno konektora v tvare Y pripojené k injekčnej striekačke, ktorá obsahuje preplachovací injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Naplňte konektor v tvare Y až po miesto jeho rozdvojenia (nenapĺňajte celú infúznú súpravu injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)). Konektor v tvare Y na preplachovacom ramene s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) znovu zasvorkujte.
- Odstráňte viečko na terminálnom konci s 0,2 µm filtrom a odložte ho nabok. Odsvorkujte rameno konektora v tvare Y pripojené k injekčnej striekačke s liekom a naplňte celú infúznú súpravu vrátane filtra. Nasadzte späť viečko na filter a znovu zasvorkujte hadičku konektora v tvare Y na strane s liekom. Infúzna súprava je teraz pripravená na podanie dávky.

Zriedený roztok sa má použiť ihneď, akonáhle je pripravený.

Podanie

1. Zaisťte žilový prístup a udržiujte ho pomocou sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
2. Pripravenú dávku lieku ELZONRIS podávajte formou infúzie pomocou infúznej injekčnej pumpy po dobu 15 minút. Celková doba infúzie bude kontrolovaná pomocou infúznej injekčnej pumpy, aby za 15 minút bola podaná celá dávka a došlo k prepláchnutiu injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
3. Vložte injekčnú striekačku s liekom ELZONRIS do infúznej injekčnej pumpy, otvorte svorku konektora v tvare Y na strane lieku ELZONRIS a podajte pripravenú dávku lieku ELZONRIS.

4. Akonáhle je injekčná striekačka ELZONRIS vyprázdnená, vyberte ju z pumpy a do infúznej injekčnej pumpy vložte injekčnú striekačku s preplachovacím roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
5. Otvorte svorku konektora v tvare Y na strane s preplachovacím injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a pokračujte v infúzii pomocou infúznej injekčnej pumpy s vopred stanoveným prietokom, aby ste vytlačili zvyšky dávky lieku ELZONRIS z infúznej hadičky a dokončili podanie.

Likvidácia

Elzonris je len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1504/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku ELZONRIS na trh v jednotlivých členských štátoch musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) získať súhlas príslušnej národnej liekovej agentúry s obsahom a formátom edukačného programu, vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a akýmkoľvek ďalšími aspektmi programu.

Edukačný program je zameraný na zdravotníckych pracovníkov, aby sa zvýšilo ich povedomie o skorých prejavoch a príznakoch konkrétnych nežiaducich reakcií spojených so syndrómom kapilárneho úniku (CLS).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek ELZONRIS uvedený na trh, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom, od ktorých sa očakáva, že budú používať ELZONRIS, poskytnutý nasledovný edukačný balíček:

- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- Karta pre pacienta
- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov:**
 - o Opis CLS, ktorý môže nastať po podaní lieku ELZONRIS
 - o Pred začatím liečby liekom ELZONRIS sa má skontrolovať funkcia srdca a sérový albumín.
 - o Počas liečby sa má sledovať sérový albumín, prírastok hmotnosti, nový výskyt alebo zhoršenie edému, vrátane pľúcneho edému a hypotenzia vrátane hemodynamickej nestability.
 - o Informovanie pacienta o riziku CLS a o tom, ako rozpoznať príznaky CLS.
 - o Poskytnúť pacientom kartu pre pacienta.
- **Karta pre pacienta:**
 - o Liečba liekom ELZONRIS môže zvýšiť potenciálne riziko CLS.
 - o Prejavy alebo príznaky CLS
 - o Pacienti s CLS alebo s podozrením naň majú okamžite kontaktovať svojho lekára.
 - o Kontaktné údaje lekára predpisujúceho ELZONRIS

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom zhromaždiť ďalšie údaje o bezpečnosti a účinnosti lieku ELZONRIS má držiteľ rozhodnutia o registrácii podľa schváleného protokolu predložiť výsledky štúdie z registra pacientov s nádorom z blastických plazmocytoidných dendritických buniek (BPDCN).	Správy budú predložené ako súčasť každoročného opätovného posúdenia.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tagraxofusp

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg tagraxofuspu v 1 ml koncentrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Trometamol, chlorid sodný, sorbitol (E420), voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 mg/ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte zmrazené.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1504/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ELZONRIS 1 mg/ml sterilný koncentrát
tagraxofusp
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 mg/ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľku

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok tagraxofusp

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ELZONRIS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný ELZONRIS
3. Ako sa ELZONRIS podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ELZONRIS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ELZONRIS a na čo sa používa

ELZONRIS obsahuje liečivo tagraxofusp. Protinádorové liečivo tagraxofusp je vyrobené z dvoch bielkovín z rôznych zdrojov. Jedna z bielkovín dokáže zabíjať rakovinové bunky. Táto bielkovina sa dostáva do rakovinej bunky pomocou druhej bielkoviny.

ELZONRIS sa používa na liečbu dospelých pacientov s nádorom z blastických plazmocytoidných dendritických buniek (BPDCN).

BPDCN je rakovina zriedkavého typu nezrelých imunitných buniek, nazývaných „plazmacytoidné dendritické bunky“. Toto ochorenie môže ovplyvniť veľa orgánov, vrátane kože, kostnej drene a lymfatických uzlín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný ELZONRIS

Nepoužívajte ELZONRIS

- ak ste alergický na tagraxofusp alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Pred použitím lieku ELZONRIS a počas liečby sa poraďte so svojím lekárom, ak:

- sa po začatí liečby náhle zvýši vaša telesná hmotnosť, objaví sa alebo sa začnú zhoršovať opuchy tváre, končatín alebo kĺbov (edém) alebo budete mať závraty (príznak nízkeho krvného tlaku). To môžu byť prejavy potenciálneho život ohrozujúceho stavu známeho ako syndróm kapilárneho úniku. Informácie nájdete v časti „Syndróm kapilárneho úniku“ v časti 4.
- sa u vás objaví pískavý zvuk počas dýchania (sipot) alebo budete mať ťažkosti s dýchaním, žihľavku/vyrážku, svrbenie alebo opuch (príznaky alergickej reakcie).

- vás informujú, že máte nízku hladinu krvných doštičiek v krvi (trombocytopénia).
- vás informujú, že máte nízku hladinu určitých bielych krviniek nazývaných neutrofil (neutropénia).
- pociťujete závraty, znížené močenie, zmätenosť, vracanie, nevoľnosť, opuchy, dýchavičnosť alebo zmeny srdcového rytmu (prejavy syndrómu z rozpadu nádoru).
- máte výsledky pečeňových testov mimo normy (možný prejav závažného poškodenia pečene).
- máte dedičnú intoleranciu fruktózy (HFI), zriedkavú genetickú poruchu, v dôsledku ktorej nedokážete rozložiť cukor v potravinách a nápojoch.
- máte problémy s obličkami alebo pečeňou.
- začnete mať bolesti hlavy alebo sa budete cítiť zmätený alebo ospalý alebo budete mať problémy s rečou, zrakom alebo pamäťou.
- vás informujú, že máte rakovinu v centrálnom nervovom systéme (CNS). Na liečbu vám môže byť podaný iný liek.

Váš lekár vás bude sledovať a pravidelne vykonávať krvné testy, aby sa uistil, že je pre vás bezpečné používať tento liek. Ak budete mať akékoľvek problémy, vaša liečba môže byť dočasne pozastavená a obnovená akonáhle sa budete cítiť lepšie.

Deti a dospievajúci

ELZONRIS sa neodporúča pre osoby mladšie ako 18 rokov. Je to preto, že existujú obmedzené informácie o tom, ako dobre tento liek v tejto vekovej skupine účinkuje.

Iné lieky a ELZONRIS

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek nemáte užívať, ak ste tehotná, ak sa vy a váš lekár nerozhodnete že prínos pre vás je väčší ako potenciálne riziko pre nenarodené dieťa.

Počas liečby liekom ELZONRIS a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke nesmiete dojčiť. Nie je známe, či ELZONRIS prechádza do materského mlieka.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, podstúpíte tehotenský test asi týždeň pred začatím liečby liekom ELZONRIS.

V užívaní antikoncepcie máte pokračovať aspoň 1 týždeň po poslednej dávke lieku ELZONRIS. Poradte sa so svojím lekárom o tom, aká antikoncepcia je pre vás najlepšia a tiež pred ukončením užívania antikoncepcie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by tagraxofusp ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

ELZONRIS obsahuje sorbitol (E420) a sodík

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nedokážu rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak máte HFI alebo už viac nemôžete prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťujete nevoľnosť, vraciate, alebo máte nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek..

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa ELZONRIS podáva

ELZONRIS vám bude podaný v nemocnici alebo v ambulantnom zdravotníckom zariadení pod dohľadom lekára.

Asi hodinu pred začatím liečby vám budú podané lieky, ktoré pomôžu predchádzať alergickej reakcii, napríklad antihistaminiká, kortikosteroidy a paracetamol.

Množstvo lieku ELZONRIS, ktoré vám bude podané, závisí od vašej telesnej hmotnosti a vypočíta ho lekár. Odporúčaná denná dávka je 12 mikrogramov na kilogram telesnej hmotnosti. Podáva sa vo forme 15-minútovej kvapkovej infúzie do žily (intravenózne infúzie) raz denne, počas prvých 5 dní 21-dňového cyklu.

Prvý cyklus vám bude podaný v nemocnici. Počas liečby a po dobu najmenej 24 hodín po poslednej dávke budete sledovaní, či sa u vás nevyskytnú nejaké vedľajšie účinky.

Zvyčajne sa podáva viac ako jeden cyklus liečby. Váš lekár rozhodne, koľko cyklov liečby dostanete.

Ak prvý cyklus nespôsobí žiadne problematické vedľajšie účinky, môže byť váš ďalší cyklus liečby podaný v ambulantnom zdravotníckom zariadení. Počas liečby budete sledovaní.

Ak vynecháte dávku lieku ELZONRIS

Je veľmi dôležité, aby ste dodržali všetky termíny, keď vám má byť podaný liek ELZONRIS. Ak termín zmeškáte, spýtajte sa svojho lekára, na kedy bude naplánovaná ďalšia dávka.

Ak prestanete používať ELZONRIS

Neukončujte liečbu liekom ELZONRIS bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom. Ukončenie liečby môže spôsobiť zhoršenie vášho zdravotného stavu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, **ihneď** to povedzte svojmu lekárovi, pretože možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

- jeden lebo kombinácia viacerých: prírastok hmotnosti, opuch alebo opuchnutosť, ktoré môžu súvisieť s menej častým močením, ťažkosťami s dýchaním, opuchom brucha a pocitom plnosti a celkovým pocitom únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne prejavujú rýchlo. Môžu to byť príznaky stavu nazývaného „syndróm kapilárneho úniku“, ktorý spôsobuje únik krvi z malých ciev do tela a vyžaduje okamžitú lekársku pomoc.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- výsledky krvných testov mimo normy (znížený počet krvných doštičiek [trombocytopenia]; červených krviniek [anémia]; znížené množstvo albumínu v krvi [hypoalbuminémia])

- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- nevoľnosť alebo vracanie (nevoľnosť, vracanie)
- horúčka (pyrexia)
- zimnica
- únava (vyčerpanosť)
- opuch končatín a/alebo kĺbov (periférny edém)
- výsledky testov funkcie pečene mimo normy (zvýšená aspartátaminotransferáza; zvýšená alanínaminotransferáza)
- prírastok telesnej hmotnosti

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- kožné infekcie (celulitída)
- zníženie počtu bielych krviniek s horúčkou alebo bez nej (neutropénia, leukopénia, lymfopénia; febrilná neutropénia)
- komplikácie spôsobené rozpadom nádorových buniek (syndróm z rozpadu nádoru)
- reakcie na liečbu [vrátane horúčky, nevoľnosti, bolesti hlavy, vyrážky, rýchleho srdcového rytmu] (syndróm uvoľnenia cytokínov)
- výsledky krvných testov mimo normy [zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza), zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi (hyperurikémia); zníženie vápnika v krvi (hypokalcémia); zníženie horčíka v krvi (hypomagneziémia); zníženie sodíka v krvi (hyponatriémia); zníženie draslíka v krvi (hypokaliémia), zvýšenie draslíka v krvi (hyperkaliémia), zvýšená hladina fosfátu v krvi (hyperfosfatémia), zvýšenie žltého pigmentu v krvi (hyperbilirubinémia), zvýšená hladina cukru v krvi (hyperglykémia), predĺženie doby zrážania krvi (predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru)]
- zníženie chuti do jedla
- pocit zmätenosti
- mdloby (synkopa)
- bolesť hlavy
- závrat
- rozmazané videnie
- tekutina okolo srdca (perikardiálny výpotok)
- nezvyčajný alebo rýchly srdcový rytmus (tachykardia, sínusová tachykardia)
- sčervenenie (návaly horúčavy)
- znížená hladina kyslíka v tele (hypoxia)
- tekutina v pľúcach (pľúcny edém)
- nahromadenie tekutiny okolo pľúc, ktoré môže spôsobiť dýchavičnosť (pleurálny výpotok)
- ťažkosti pri dýchaní (dýchavičnosť)
- krvácania z nosa (epistaxa)
- kašeľ
- sťažené prehĺtanie (dysfágia)
- hnačka
- zápcha
- sucho v ústach alebo opuchnuté a boľavé ústa (stomatitída)
- tráviace ťažkosti (dyspepsia)
- svrbenie kože (pruritus)
- kožné vyrážky
- nadmerné potenie (hyperhidróza)
- veľmi malé fialové, červené alebo hnedé škvrny na koži (petechie)
- bolesť ramien, krku, zápästí, nôh a/alebo ramien (bolesť končatín), hrudníka, chrbta, kĺbov (artralgia), svalov (myalgia) alebo kostí
- svalová slabosť
- náhly výpadok funkcie obličiek (akútne poškodenie obličiek) a/alebo nezvyčajné výsledky testov funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v krvi)
- príznaky podobné chrípke, ako sú bolesti, horúčka a triaška
- bolesti na hrudníku
- celkový pocit choroby (malátnosť)
- nezvyčajný srdcový rytmus (predĺžený interval QT na elektrokardiograme)

- zvýšené hladiny enzýmov v krvi zistené pri vyšetreniach krvi (laktátdehydrogenáza, alkalická fosfatáza a kreatínfosfokináza)
- sčervenanie, trasľavosť, záchvaty, horúčka, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak, rýchly srdcový rytmus, náhly opuch tváre, jazyka alebo ťažkosti s prehĺtaním počas infúzie alebo po infúzii prvý deň liečby (reakcia súvisiaca s infúziou)
- modriny (pomliaždeniny)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- infekcia pľúc (zápal pľúc)
- zápal močových ciest
- ochorenie ďasien (gingivitída) vrátane krvácania ďasien
- výsledky krvných testov mimo normy [zníženie hladiny fosfátov v krvi (hypofosfatémia), zvýšenie hladiny kyseliny mliečnej v krvi (laktátová acidóza/acidóza), zníženie množstva proteínu, ktorý sa podieľa na zrážaní krvi (zníženie fibrinogénu v krvi)]
- nezvyčajné zmeny nálady vrátane depresie a úzkosti
- problémy so spánkom (nespavosť)
- poruchy funkcie mozgu (encefalopatia/metabolická encefalopatia)
- cievna mozgová príhoda
- strata schopnosti hýbať tvárovými svalmi (ochrnutie tváre)
- pretrvávajúce neprijemná chuť v ústach (dysgeúzia)
- zhoršenie sklerózy multiplex (relaps)
- ospalosť (somnolencia)
- mravčenie alebo típnutie (parestézie, periférna senzorická neuropatia)
- svalová slabosť (periférna motorická neuropatia)
- krvácanie do očného bielka (krvácanie do spojovky)
- sčervenanie oka (zvýšené prekrvenie oka)
- zákaly v oku (v sklovci)
- nepravidelný srdcový rytmus, ktorý môže viesť k zastaveniu srdca (supraventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna fibrilácia, atriálna fibrilácia)
- pomalý srdcový rytmus (bradycardia)
- srdcový infarkt (infarkt myokardu)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- pľúca nefungujú tak, ako by mali, čo spôsobuje dýchavičnosť (respiračné zlyhanie)
- hlasné dýchanie (sipot)
- bolesť v ústach a/alebo hrdle (bolesť orofaryngu)
- rýchle dýchanie (tachypnoe)
- pocit plnosti v žalúdku a bolesť žalúdka
- pľuzgiere na jazyku
- krvavé pľuzgiere na jazyku (hematóm na jazyku)
- opuch tváre, jazyka, končatín alebo kĺbov (angioedém)
- sčervenanie, opuchy a bolesť dlaní a/alebo chodidiel (syndróm palmoplantárnej erytrodyzestézie)
- žihľavka (urtikária)
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- bolesť kože
- suchá, začervenaná, svrbíaca koža a/alebo bolestivé miesta na dolných končatinách (stázová dermatitída)
- studený pot
- suchá koža
- bolesť kĺbov, svalov a/alebo kostí, vrátane kostrče (muskuloskeletálna bolesť, kokcydýnia)
- svalový kŕč
- svalová bolesť, slabosť, tmavý alebo hnedý moč (rabdomyolýza)
- zlyhanie obličiek
- ťažkosti s močením
- bolesť v dolnej časti chrbta/brucha a/alebo bolestivé močenie (bolesť močových ciest)
- časté denné močenie (polakizúria)
- výsledky vyšetrení moču mimo normy [zvýšené množstvo proteínu (proteinúria)]
- neschopnosť znášať vedľajšie účinky tohto lieku (intolerancia na liečivo)

- nízka telesná teplota (hypotermia)
- horúčka alebo nízka telesná teplota, zvýšený srdcový tep, zrýchlené dýchanie (syndróm systémovej zápalovej reakcie)
- predĺženie doby potrebnej na zrážanie krvi (zistené krvnými testami)
- pozitívny výsledok testu na baktérie
- zníženie telesnej hmotnosti

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ELZONRIS

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Uchovávať a prepravovať zmrazené ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Zriedený roztok: použite okamžite alebo uchovávať pri teplote do 25 °C a spotrebujte do 4 hodín. Po rozmrazení znovu nezmraziť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ELZONRIS obsahuje

- Liečivo je tagraxofusp. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg tagraxofuspu v 1 ml koncentrátu.
- Ďalšie zložky sú trometamol, chlorid sodný, sorbitol (E420) a voda na injekcie (pozri časť 2 „ELZONRIS obsahuje sorbitol (E420) a sodík“).

Ako vyzerá ELZONRIS a obsah balenia

ELZONRIS koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je číra, bezfarebná kvapalina. Môže byť prítomných niekoľko málo bielych až priesvitných častíc.

Veľkosť balenia je 1 sklenená injekčná liekovka v škatuľke.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandsko

Výrobca

Stemline Therapeutics BV
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Všeobecné opatrenia

Je potrebné dodržiavať postupy na správnu manipuláciu, vrátane osobných ochranných prostriedkov (napr. rukavíc), a likvidáciu protirakovinových liekov.

Infúzny roztok má pripravovať zdravotnícky pracovník za použitia správnej aseptickkej techniky po celú dobu manipulácie s týmto liekom.

Príprava a podávanie

Príprava infúzie

Pred rozmrazením lieku ELZONRIS sa treba uistiť, že sú k dispozícii nasledujúce pomôcky potrebné na prípravu a podanie dávky:

- jedna infúzna injekčnú pumpa
- jedna prázdna 10 ml sterilná injekčná liekovka
- injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- tri 10 ml sterilné injekčné striekačky
- jedna 1 ml sterilná injekčná striekačka
- jeden minikonektor v tvare Y na dve infúzie
- hadička micro bore
- jeden 0,2 µm polyétersulfónový in-line filter s nízkou väzbou proteínov

Používajte iba v prípade, že je roztok číry a bezfarebný alebo len so zopár bielymi až priesvitnými časticami.

Injekčné liekovky nechajte vo vonkajšom obale rozmraziť pri teplote 25 °C alebo nižšej po dobu až 1 hodiny. Po rozmrazení sa injekčná liekovka nemá znovu zmraziť.

Stanovenie veľkosti dávky

Výpočet na stanovenie celkovej dávky lieku ELZONRIS (ml), ktorá má byť podaná (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2):

$$\frac{\text{dávka lieku ELZONRIS (mikrogram/kg)} \times \text{telesná hmotnosť pacienta (kg)}}{\text{Koncentrácia zriedenej injekčnej liekovky (100 mikrogramov/ml)}} = \text{Celková dávka (ml), ktorá má byť podaná}$$

Na prípravu finálnej dávky lieku ELZONRIS sa vyžaduje 2-krokový postup:

Krok 1 – pripravte 10 ml lieku ELZONRIS s koncentráciou 100 mikrogramov/ml

- Pomocou sterilnej 10 ml injekčnej striekačky preneste 9 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do prázdnej sterilnej 10 ml injekčnej liekovky.
- Jemným krúživým pohybom premiešajte obsah v injekčnej liekovke ELZONRIS, odstráňte viečko pomocou sterilnej 1 ml injekčnej striekačky odoberte 1 ml rozmrazeného lieku ELZONRIS z injekčnej liekovky.
- Preneste 1 ml lieku ELZONRIS do 10 ml injekčnej liekovky obsahujúcej 9 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Injekčnú liekovku aspoň trikrát jemne obráťte, aby sa obsah premiešal. Netraste ňou príliš silno.
- Po zriedení je finálna koncentrácia lieku ELZONRIS 100 mikrogramov/ml.

Krok 2 – Pripravte infúznú súpravu pre ELZONRIS.

- Vypočítajte požadovaný objem zriedeného lieku ELZONRIS (100 mikrogramov/ml) podľa hmotnosti pacienta.
- Odoberte požadovaný objem do novej injekčnej striekačky (pokiaľ je pre vypočítanú dávku pacienta potrebné viac ako 10 ml zriedeného lieku ELZONRIS (100 mikrogramov/ml), zopakujte krok 1 s druhou injekčnou liekovkou lieku ELZONRIS). Označte injekčnú striekačku s liekom ELZONRIS.
- Pripravte si samostatnú injekčnú striekačku s najmenej 3 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa použije na prepláchnutie aplikačnej sady, akonáhle je podaná dávka lieku ELZONRIS.
- Injekčnú striekačku s preplachovacím injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) označte.
- Pripojte injekčnú striekačku s preplachovacím roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) k jednému ramenu konektora v tvare Y a uistite sa, že svorka je uzavretá.
- Pripojte injekčnú striekačku s liekom k druhému ramenu konektora v tvare Y a uistite sa, že svorka je uzavretá.
- Pripojte terminálny koniec konektora v tvare Y k hadičke micro bore.

- Odstráňte viečko zo strany prívodu 0,2 µm filtra a pripevnite ho na terminálny koniec hadičky micro bore.
- Odsvorkujte rameno konektora v tvare Y pripojené k injekčnej striekačke, ktorá obsahuje preplachovací injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Naplňte konektor v tvare Y až po miesto jeho rozdvojenia (nenapĺňajte celú infúznú súpravu injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)). Konektor v tvare Y na preplachovacom ramene s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) znovu zasvorkujte.
- Odstráňte viečko na terminálnom konci s 0,2 µm filtrom a odložte ho nabok. Odsvorkujte rameno konektora v tvare Y pripojené k injekčnej striekačke s liekom a naplňte celú infúznú súpravu vrátane filtra. Nasad'ite späť viečko na filter a znovu zasvorkujte hadičku konektora v tvare Y na strane s liekom. Infúzna súprava je teraz pripravená na podanie dávky.

Zriedený roztok sa má použiť ihneď, akonáhle je pripravený.

Podanie

1. Zaistite žilový prístup a udržiujte ho pomocou sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
2. Pripravenú dávku lieku ELZONRIS podávajte formou infúzie pomocou infúznej injekčnej pumpy po dobu 15 minút. Celková doba infúzie bude kontrolovaná pomocou infúznej injekčnej pumpy, aby za 15 minút bola podaná celá dávka a došlo k prepláchnutiu injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
3. Vložte injekčnú striekačku s liekom ELZONRIS do infúznej injekčnej pumpy, otvorte svorku konektora v tvare Y na strane lieku ELZONRIS a podajte pripravenú dávku lieku ELZONRIS.
4. Akonáhle je injekčná striekačka ELZONRIS vyprázdnená, vyberte ju z pumpy a do infúznej injekčnej pumpy vložte injekčnú striekačku s preplachovacím roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
5. Otvorte svorku konektora v tvare Y na strane s preplachovacím injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a pokračujte v infúzii pomocou infúznej injekčnej pumpy s vopred stanoveným prietokom, aby ste vytlačili zvyšky dávky lieku ELZONRIS z infúznej hadičky a dokončili podanie.