

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lumoxiti 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraattia varten sisältää 1 mg moksetumomabi-pasudotoksia.

Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, injektiopullossa olevan moksetumomabi-pasudotoksin lopullinen pitoisuus on 1 mg/ml.

Moksetumomabi-pasudotoksia tuotetaan *Escherichia coli* -soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos.

Kuiva-aine välikonsentraatiksi: valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

Liuos (stabilointiaine): väritön tai hieman kellertävä kirkas liuos, jonka pH on 6,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lumoxiti on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana sellaisten relapsoitunutta tai refraktorista karvasoluleukemiaa (HCL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa, mukaan lukien hoito puriininukleosidianalogilla (PNA).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri, ja hoito on toteutettava tällaisen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Lumoxiti-valmisteen suositeltu annos on 0,04 mg/kg infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 3 ja 5. Potilaan hoitoa jatketaan enintään 6 hoitosyklin ajan tai kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Hoito voidaan lopettaa lääkärin harkinnan mukaan, jos potilas on saavuttanut täydellisen vasteen (CR) ilman minimaalista jäännöstitä (MRD) ennen 6 hoitosyklin loppuun saattamista.

Nesteytys

Yli 50 kg painaville potilaille annetaan 1 litra isotonista liuosta (kuten dekstroosia 50 mg/ml [5 %] ja natriumkloridia 9 mg/ml [0,9 %] tai 4,5 mg/ml [0,45 %] injektioneestettä) laskimoon 2–4 tunnin aikana ennen jokaista Lumoxiti-infuusion antoa ja aina infuusion antamisen jälkeen. Alle 50 kg painaville potilaille annettava määrä on 0,5 litraa.

Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Potilasta kehoitetaan juomaan vuorokauden aikana 3 litraa nestettä kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–8. Alle 50 kg painaville potilaille suositeltava määrä on 2 litraa vuorokaudessa.

Nestetasapainoa on seurattava nesteytymäärän välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys

Potilaalle annetaan esilääkityksenä suun kautta antihistamiinia (kuten hydroksitsiinia tai difenhydramiinia), kuumelääkettä (kuten parasetamolia) ja histamiinin H₂-reseptorin salpaajaa (kuten ranitidiinia, famotidiinia tai simetidiiniä) 30–90 minuuttia ennen jokaista Lumoxiti-infuusiota.

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea infuusioon liittyvä reaktio, katso lisäohjeita kohdasta 4.4.

Annoksen muuttaminen

Lumoxiti-hoito pitää keskeyttää ja/tai lopettaa haittavaikutusten hoitamiseksi alla kuvatulla tavalla.

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) ja hiussuonivuoto-oireyhtymä (CLS) tunnistetaan potilaan kliinisten oireiden perusteella (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 Seuranta HUS- ja CLS-oireyhtymien ilmenemisen varalta

| | HUS | CLS |
|-----------------------------|--|---|
| Seurattava parametri | Tarkista ennen jokaista infuusiota: <ul style="list-style-type: none"> • hemoglobiinipitoisuus • verihiutaleiden määrä • seerumin kreatiniini • LDH • konjugoitumaton bilirubiini | Tarkista ennen jokaista infuusiota: <ul style="list-style-type: none"> • paino • verenpaine • albumiini |
| Arviointi | Harkitse HUS-diagnoosia jos: <ul style="list-style-type: none"> • hemoglobiiniarvo on pienentynyt 10 g/l tai verihiutaleiden määrä on alle 25 x 10⁹/l eivätkä nämä muutokset liity perussairauteen ja • kreatiniiniarvo suurenee vaikeusasteeseen 2 (1,5–3-kertaiseksi lähtötilanteeseen tai viitealueen ylärajaan nähden). <p>Jos edellä esitetyn perusteella potilaalla epäillä hemolyttis-ureemista oireyhtymää, on välittömästi mitattava veren LDH-pitoisuus ja konjugoitumattoman bilirubiinin määrä sekä tarkistettava veren sivelynäytteestä hemolyysiin viittaavat skistosyytit.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Jos paino on noussut vähintään 10 % hoitosyklin päivästä 1 ja potilas on hypotensiivinen, hänet on viipymättä tutkittava ääreisturvotuksen, hypoalbuminemian ja hengitystieoireiden, kuten hengenahdistuksen ja yskän, varalta. • Jos potilaalla epäillä hiussuonivuoto-oireyhtymää, on selvitettävä, onko happisaturaatio pienentynyt ja löytyykö merkkejä keuhkopöhostä ja/tai herakalvon nestekertymästä. |

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS)

Jos potilaalla on vähintään vaikeusasteen 2 hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, asianmukainen tukihoido ja nesteytys ovat tarpeen, ja veren laboratorioarvoja, täydellistä verenkuvaa ja munuaisten toimintaa on seurattava (seerumin kreatiniinin ja/tai eGFR-arvon seuranta mukaan lukien) tilan korjautumiseen saakka (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2 HUS-oireyhtymän vaikeusasteet ja hoitosuositukset

| HUS:n vaikeusaste | Lumoxiti-valmisteen anto |
|--|--|
| Vaikeusaste 2 Näyttöä punasolujen tuhoutumisesta (skistosytoosista) ja lievästä munuaisten vajaatoiminnasta, jolla ei ole kliinisiä seurauksia | Lääkkeenantoa lykätään, kunnes hemolyysi ja seerumin kreatiniinipitoisuus korjautuvat vaikeusasteeseen 1 tai lähtötasolle. Lumoxiti-hoito on lopetettava, jos tila uusiutuu. |
| Vaikeusaste 3 Laboratoriolöydökset, joilla on kliinisiä seurauksia (esim. hemolyysi ja etenevä munuaisten vajaatoiminta, petekiat) | Lumoxiti-hoito on lopetettava. |
| Vaikeusaste 4 Henkeä uhkaavat seuraukset (esim. keskushermoston verenvuoto tai tromboosi/embolia tai munuaisten vajaatoiminta) | |

Haittavaikutukset on luokiteltu Yhdysvaltojen kansallisen syöpäinstituutin (National Cancer Institute, NCI) CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaisesti.

Hiussuonivuoto-oireyhtymä (CLS)

Jos potilaalla on vähintään vaikeusasteen 2 hiussuonivuoto-oireyhtymä, asianmukainen tukihoido ja suun kautta tai laskimoon annettava kortikosteroidihoito ovat tarpeen, ja potilaan painoa, albumiinipitoisuutta ja verenpainetta on seurattava tilan korjautumiseen saakka (ks. kohta 4.4).

Taulukko 3 CLS-oireyhtymän vaikeusasteet ja hoitosuositukset

| CLS:n vaikeusaste | Lumoxiti-valmisteen anto |
|---|--|
| Vaikeusaste 2 Oireinen; interventio tarpeen | Lääkkeenantoa lykätään, kunnes oireet korjautuvat. |
| Vaikeusaste 3 Vaikeat oireet; interventio tarpeen | Lumoxiti-hoito on lopetettava. |
| Vaikeusaste 4 Henkeä uhkaavat seuraukset; kiireellisen toimenpiteen tarve | |

Haittavaikutukset on luokiteltu Yhdysvaltojen kansallisen syöpäinstituutin (National Cancer Institute, NCI) CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaisesti.

Suurentuneet kreatiniiniarvot

Jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus on lähtötilanteessa normaalirajoissa ja suurenee vähintään vaikeusasteeseen 2 (yli 1,5-kertaiseksi lähtötilanteeseen tai viitealueen ylärajaan nähden), valmisteen antoa on lykättävä. Lumoxiti-hoito on aloitettava uudestaan arvojen korjaututtua vähintään vaikeusasteeseen 1 (1,0–1,5-kertaisiksi lähtötilanteeseen nähden, tai viitealueen ylärajan ja 1,5-kertaa viitealueen ylärajan välille).

Jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus on lähtötilanteessa vaikeusastetta 1 tai 2, antoa lykätään mikäli kreatiniinipitoisuus suurenee vähintään vaikeusasteeseen 3 (yli 3-kertaiseksi lähtötilanteeseen tai viitealueen ylärajaan nähden). Lumoxiti-hoito on aloitettava uudestaan arvojen korjaututtua lähtötasolle tai alemmas.

Lisätietoa seurannasta ja arvioinnista on kohdassa 4.4.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) potilailla (ks. Munuaisten toiminnan seuraaminen kohdassa 4.4, ja Iäkkäät potilaat kohdissa 4.8 sekä 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Lumoxiti-annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta. On vain vähän tietoa, joka tukee moksetumomabi-pasudotoksin käyttöä potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Moksetumomabi-pasudotoksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. Munuaisten toiminnan seuraaminen kohdassa 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lumoxiti-annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Moksetumomabi-pasudotoksia ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Lumoxiti-valmistetta 0–18 vuoden ikäisille lapsille karvasoluleukemian hoitoon.

Antotapa

Lumoxiti annetaan suonensisäisesti laskimoon.

Laimennettu liuos annetaan laskimoon 30 minuutin aikana. Käytä antamiseen infuusiövälineistöä, jossa on steriili, vähän proteiinia sitova 0,22 mikronin in-line-suodatin.

Infuusion jälkeen antoletku on huuhdeltava natriumkloridi-injektionesteellä (9 mg/ml, 0,9 %) samalla nopeudella kuin millä infuusio annettiin. Näin varmistetaan, että potilas saa koko Lumoxiti-annoksen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS)

Lumoxiti-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hemolyyttis-ureemista oireyhtymää (HUS), jolla on kolme tunnusomaista piirrettä: mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia, trombositopenia ja etenevä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Lumoxiti-hoitoa on vältettävä, jos potilaalla on anamneesissa vaikea tromboottinen mikroangiopatia (TMA) tai HUS. Profylaktinen nesteytys on suositeltavaa Lumoxiti-hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Study 1053 -tutkimuksessa potilaille, joiden verihituleiden määrä oli $\geq 100 \times 10^9/l$, annettiin munuaisten vajaatoiminnan ehkäisyyn pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–8.

Veren laboratorioarvoja ja täydellistä verenkuvaa on seurattava ennen kutakin annosta ja kliinisen tarpeen mukaan hoidon aikana. Seuranta hoitosyklin keskivaiheessa on myös suositeltavaa. HUS-diagnoosia on syytä harkita, jos potilaalle kehittyy hemolyyttinen anemia, trombositopenia pahenee tai puhkeaa äkillisesti, munuaisten toiminta huononee tai bilirubiini- ja/tai LDH-arvot kohoavat ja jos on näyttöä hemolyyysista ääreisveren sivelyvalmisteesta havaittujen skistosyyttien perusteella (ks. kohta 4.2).

HUS-tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia, jos hoito viivästyy. Tällöin dialyysihoitoa vaativan, etenevän munuaisten vajaatoiminnan riski suurenee. Jos HUS-oireyhtymää epäillään, on aloitettava

asianmukaiset tukitoimet, mukaan lukien nesteytys ja hemodynamiikan seuranta. Sairaalahoidoita on harkittava kliinisen tarpeen mukaan. Vaikeusasteen 2 HUS-oireyhtymän tapauksessa Lumoxiti-hoito on tauotettava siihen asti, kunnes tila on korjautunut, ja vähintään vaikeusasteen 3 HUS-oireyhtymän tapauksessa hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Hiussuonivuoto-oireyhtymä (CLS)

Lumoxiti-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu hiussuonivuoto-oireyhtymää (CLS), jonka tunnusomaisia piirteitä ovat hypoalbuminemia, hypotensio, nesteytimäärän oireet ja hemokonsentraatio (ks. kohta 4.8).

Potilaan painoa ja verenpainetta on seurattava ennen kutakin Lumoxiti-infusiota ja kliinisen tarpeen mukaan hoidon aikana. Potilaat on arvioitava CLS:n oireiden ja merkkien varalta, mukaan lukien painonnousu (vähintään 10 % senhetkisen hoitosyklin päivään 1 nähden), hypotensio, ääreisosien turvotus, hengenahdistus tai yskä ja keuhkopöhö ja/tai herakalvon nestekertymät. Lisäksi seuraavat laboratorioparametrien muutokset voivat auttaa tunnistamaan CLS-oireyhtymän: hypoalbuminemia, suurentunut hematokriittiarvo, leukosytoosi ja trombosytoosi (ks. kohta 4.2).

CLS saattaa olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan, jos hoito viivästy. Potilasta on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos CLS:n merkkejä tai oireita ilmenee milloin tahansa. Jos potilaalle kehittyy CLS, asianmukaiset tukitoimet ovat tarpeen, mukaan lukien samanaikainen suun kautta otettava tai laskimoon annettava kortikosteroidihoito, ja sairaalahoidoita kliinisen tarpeen mukaan. Vaikeusasteen 2 CLS-oireyhtymän tapauksessa Lumoxiti-hoito on tauotettava siihen asti, kunnes tila on korjautunut, ja vähintään vaikeusasteen 3 CLS-oireyhtymän tapauksessa hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Munuaisten toiminnan seuraaminen

Potilailla, joille on kehittynyt HUS-oireyhtymä, 65 vuotta täyttäneillä potilailla ja potilailla, joilla on lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta, saattaa Lumoxiti-hoidon seurauksena olla suurentunut riski munuaisten toiminnan huonontumiseen (ks. kohta 4.8). Lumoxiti-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on todettu vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 29 ml/min).

Munuaisten toimintaa on seurattava ennen jokaista Lumoxiti-infusiota ja koko hoidon ajan kliinisen tarpeen mukaan. Lumoxiti-annoksen antoa on lykättävä potilailla, joilla kreatiniinipitoisuus on suurentunut vähintään vaikeusasteeseen 3 tai joiden tilanne huononee lähtötilanteesta vähintään 2 vaikeusasteen verran (ks. kohta 4.2).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea infuusioon liittyvä reaktio, Lumoxiti-infuusion anto on keskeytettävä ja on aloitettava asianmukainen lääketieteellinen hoito. Potilaalle annetaan kortikosteroidia suun kautta tai laskimoon noin 30 minuuttia ennen infuusion annon jatkamista tai aina ennen seuraavaa tai seuraavia Lumoxiti-infusioita. Katso tietoja esilääkityksestä infuusioon liittyvien reaktioiden riskin pienentämiseksi kohdasta 4.2.

Lumoxiti sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Moksetumomabi-pasudotoksi on rekombinantti immunotoksiini, joka sitoutuu spesifisesti CD22-positiivisiin B-soluihin. Moksetumomabi-pasudotoksin vaikutusmekanismiin perusteella farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei odoteta ilmenevän.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä moksetumomabi-pasudotoksihoidon aikana ja vähintään 30 päivää viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Raskaus

Ihmistä tai eläimistä ei ole saatavilla tietoja moksetumomabi-pasudotoksin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvien riskien arvioimiseksi. Moksetumomabi-pasudotoksin vaikutusmekanismin ja ei-kantavilla naarasapinoilla havaittujen haittavaikutusten (kuten painonlaskun) perusteella voidaan odottaa, että raskaana olevalle naiselle annettu moksetumomabi-pasudotoksi aiheuttaa sekä maternaalista että alkio- ja sikiötoksisuutta. Moksetumomabi-pasudotoksia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta potilaalle koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei ole tietoa moksetumomabi-pasudotoksin esiintymisestä ihmisen rintamaidossa, imeytymisestä ja vaikutuksista imeväisiin eikä vaikutuksista maidontuotantoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Lumoxiti-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Sukukypsyyden saavuttaneille apinoille annetun moksetumomabi-pasudotoksin ei havaittu aiheuttavan lisääntymiselinten painoon eikä lisääntymiselinten histopatologiaan liittyviä haittavaikutuksia. Ei ole saatavilla tietoja, joiden perusteella voitaisiin suoraan määrittää mahdollisia ihmisen hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lumoxiti-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumoxiti-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu Study 1053 -tutkimuksesta saatuun tietoon 80 potilaasta (vaiheen 3 tutkimus).

Yleisimmät haittavaikutukset (≥ 20 %) vaikeusasteesta riippumatta olivat turvotus (52,5 %), pahoinvointi (35,0 %), infuusioon liittyvät reaktiot (25,0 %), hypoalbuminemia (21,3 %) ja transaminaasiarvojen suureneminen (21,3 %). Yleisin vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutus oli HUS (6,3 %).

Lumoxiti-hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia ilmeni 10,0 %:lla potilaista. Yleisin Lumoxiti-hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli HUS (5,0 %). Yleisimmin lääkkeenannon lykkäämiseen johtanut haittavaikutus oli seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen (2,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Kunkin elinjärjestelmän haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4 Haittavaikutukset karvasoluleukemiaa sairastavilla, Lumoxiti-hoitoa saaneilla potilailla (n = 80)

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Yleisyysluokka |
|---|--|----------------|
| Veri ja imukudos | Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä | Yleinen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hypoalbuminemia ^a | Hyvin yleinen |
| Verisuonisto | Hiussuonivuoto-oireyhtymä | Yleinen |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi | Hyvin yleinen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Turvotus ^b | Hyvin yleinen |
| Tutkimukset | Suurentuneet transaminaasiarvot ^c | Hyvin yleinen |
| | Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus | Hyvin yleinen |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | Infuusioon liittyvät reaktiot ^d | Hyvin yleinen |

^a Hypoalbuminemia: sisältää suositellut termit ”hypoalbuminemia” ja ”veren albumiiniarvojen pieneneminen”

^b Turvotus: sisältää kaikki suositellut termit ”perifeerinen turvotus”, ”turvotus”, ”paikallinen turvotus”, ”kasvojen turvotus”, ”periorbitaalinen turvotus” ja ”ääreisosien turvotus”

^c Suurentuneet transaminaasiarvot: sisältää termit ”aspartaattiaminotransferaasiarvojen suureneminen” ja/tai ”alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen”

^d Infuusioon liittyvät reaktiot: sisältää kaikki tapahtumat syy-yhteydestä riippumatta tutkijan ilmoittamina tai retrospektiivisesti määriteltynä tarkoitamaan vähintään kahden seuraavan tapahtuman samanaikaista ilmenemistä tutkimuslääkeinfusion antopäivänä: päänsärky, heitehuimaus, hypotensio, lihaskipu, kuume, vilunväristykset, pahoinvointi ja/tai oksentelu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HUS

Study 1053 -tutkimuksessa karvasoluleukemiaa sairastavista, Lumoxiti-hoitoa saaneista potilaista, HUS ilmeni 8,8 %:lla potilaista, joista 5,0 %:lla oli vaikeusasteen 3 ja 1,3 %:lla oli vaikeusasteen 4 HUS.

Mediaaniaika HUS-oireyhtymän ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 33 päivää (vaihteluväli: 9–92); oireyhtymä saattaa ilmetä minkä tahansa Lumoxiti-hoitosyklin aikana. Useimmat HUS-tapaukset ilmenivät hoitosyklin ensimmäisten 9 päivän aikana (vaihteluväli: 1–16). Mediaaniaika HUS-oireyhtymän korjautumiseen oli 23,5 päivää (vaihteluväli: 2–44). Kaikki HUS-tapaukset korjautuivat, myös niillä potilailla, joiden Lumoxiti-hoito lopetettiin.

Kreatiniinipuhdistuman mediaani hoidon lopussa (Cockcroft–Gaultin kaavalla arvioituna) oli suurempi potilailla, joilla ei ollut HUS-oireyhtymää (89 ml/min, vaihteluväli 42–195), kuin potilailla, joilla oli HUS (76 ml/min, vaihteluväli 19–96).

HUS-oireyhtymän kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

CLS

Study 1053 -tutkimuksessa karvasoluleukemiaa sairastavista, Lumoxiti-hoitoa saaneista potilaista, CLS ilmeni 8,8 %:lla potilaista, ja valtaosalla sen vaikeusaste oli 2. Tapahtumista 2,5 % oli vaikeusasteen 4 tapahtumia.

Mediaaniaika CLS-oireyhtymän puhkeamiseen oli 37 päivää (vaihteluväli: 5–92); oireyhtymä saattaa ilmetä minkä tahansa hoitosyklin aikana. Useimmat CLS-tapaukset ilmenivät hoitosyklin ensimmäisten 9 päivän aikana (vaihteluväli: 1–24). Kaikki CLS-tapaukset korjautuivat, ja mediaaniaika haitan korjautumiseen oli 36 päivää (vaihteluväli: 10–53).

CLS-oireyhtymän kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Study 1053 -tutkimuksessa ilmoitettiin kreatiniinipitoisuuden suurenemista enintään 3-kertaisiksi viitealueen ylärajaan nähden 11,3 %:lla potilaista. Hoidon lopussa valtaosalla potilaista (82,5 %) seerumin kreatiniinipitoisuudet olivat normaalirajoissa. Seerumin kreatiniinipitoisuus pysyi suurentuneena vaikeusasteen 2 yläpuolelle 5 %:lla potilaista; kahdella näistä potilaista oli vaikeusasteen 3 tai 4 HUS.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita, tutkijan ilmoittamina tai retrospektiivisesti määriteltynä tarkoitamaan vähintään kahta seuraavista oireista: päänsärky, heitehuimaus, hypotensio, lihaskipu, kuume, vilunväristykset, pahoinvointi ja/tai oksentelu tutkimuslääkehoitopäivänä, ilmeni 25 %:lla potilaista, mukaan lukien vaikeusasteen 3 tapahtumat, joita ilmeni 2,5 %:lla potilaista. Infuusioon liittyviä reaktioita saattaa ilmetä minkä tahansa Lumoxiti-hoitosyklin aikana (ks. kohta 4.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Study 1053 -tutkimuksessa Lumoxiti-hoitoa saaneista potilaista 39 % oli vähintään 65-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden kreatiniinipuhdistuman mediaani oli pienempi lähtötilanteessa ja hoidon lopussa verrattuna alle 65-vuotiaisiin potilaisiin (vähintään 65-vuotiailla mediaani oli lähtötilanteessa 78 ml/min ja hoidon lopussa 69 ml/min ja alle 65-vuotiailla vastaavat arvot olivat 114 ml/min ja 98 ml/min).

Immunogeenisuus

Study 1053 -tutkimuksessa 88 % (70/80) potilaista sai positiivisen tuloksen lääkevasta-ainekokeessa (ennen hoitoa tai hoidon jälkeen). Potilaista 58 % (45/77) sai lääkevasta-ainekokeessa positiivisen tuloksen ennen moksetumomabi-pasudotoksihoitoa, ja 66 % potilaista (49/74) sai positiivisen tuloksen hoidon aikana. Moksetumomabi-pasudotoksia neutraloivia vasta-aineita todettiin 84 %:lla potilaista (67/80) kaikkina aikoina. Lääkevasta-aineilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia turvallisuuteen. Ks. Immunogeenisuus kohdasta 5.2.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Moksetumomabi-pasudotoksin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XC34

Vaikutusmekanismi

Moksetumomabi-pasudotoksi on CD22-proteiiniin kohdentuva immunotoksiini, joka on suunniteltu kohdistamaan tyypistetyin *Pseudomonas*-eksotoksiinin sytotoksinen vaikutus CD22-reseptoria ilmentäviin soluihin. CD22 on B-lymfosyytteihin rajoittunut transmembraaniproteiini, jonka reseptoriheys karvasoluleukemiasoluissa (HCL-soluissa) on yhtä suuri tai suurempi kuin normaaleissa B-soluissa. Ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että moksetumomabi-pasudotoksin syöpää

ehkäisevä vaikutus perustuu tapahtumaketjuun, jossa immunotoksiini sitoutuu CD22-proteiinia ilmentäviin kasvainsoluihin, minkä jälkeen Lumoxiti-CD22-kompleksi internalisoituu ja prosessoituu vapauttamaan aktiivista PE38-eksotoksiinia. Eksotoksiini siirtyy sytosoliin, jossa se inaktivoi elongaatiotekijä 2:n (EF-2) ja aikaansaa proteiinisynteesin estymisen, mikä johtaa apoptoottiseen solukuolemaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Karvasoluleukemiaa sairastavilla potilailla Lumoxiti-hoito vähensi kiertävien CD19-positiivisten B-solujen määrää. Study 1053 -tutkimuksessa kiertävien CD19-positiivisten B-solujen määrä pieneni lähtötilanteesta 89 % kolmen ensimmäisen Lumoxiti-infuusion jälkeen. Määrä pysyi pienentyneenä vähintään yhden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lumoxiti-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin Study 1053 -tutkimuksessa. Tähän yksihaaraiseen vaiheen 3 monikeskustutkimukseen osallistuneilla potilailla oli relapsoitunut tai refraktorinen karvasoluleukemia. Study 1053 -tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli histologisesti vahvistettu karvasoluleukemia tai karvasoluleukemian variantti, he olivat saaneet aiemmin vähintään kahta systeemistä hoitoa, mukaan lukien yhtä puriininukleosidianalogia, ja hoidon tarve perustui vähintään yhteen seuraavista kriteereistä: neutrofiilit $< 1,0 \times 10^9/l$, trombosyytit $< 100 \times 10^9/l$, hemoglobiini $< 100 \text{ g/l}$ tai oireinen splenomegalia.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet solunsalpaajahoidoa, immuunihoitoa tai sädehoitoa neljän edeltävän viikon aikana, potilaat, joilla oli anamneesissa allogeeninen luuytimensiirto, sekä potilaat, joilla oli tiedossa olevia aivometastaaseja, verkkokalvon tai suonikalvon irtoaminen tai kontrolloimaton sairaus, kuten kontrolloimaton infektio. Muita poissulkukriteereitä olivat aiempi tromboembolia, tiedossa oleva synnynnäinen lisääntynyt hyytymistäipumus, tromboottinen mikroangiopatia /HUS tai kliinistä näyttöä vaikeasta disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 80 potilasta, joista 77:llä oli klassinen karvasoluleukemia ja kolmella karvasoluleukemian variantti. Primaarianalyysissä potilaiden iän mediaani oli 60 vuotta (vaihteluväli 34–84 vuotta), 79 % potilaista oli miehiä ja 94 % valkoihoisia. Lähtötilanteessa 98 %:lla potilaista ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1. Aiempien hoitojen määrän mediaani oli 3 (vaihteluväli 2–11); kaikki potilaat olivat aiemmin saaneet puriininukleosidianalogihoitoa, ja heistä 29 % yhdistelmänä rituksimabin kanssa. Muista aiemmista hoito-ohjelmista yleisimmät olivat rituksimabimonoterapia (51 %), alfainterferoni (25 %) ja BRAF:n estäjä (18 %). Lähtötilanteessa 33 %:lla potilaista (26/80) oli matala hemoglobiinipitoisuus ($< 100 \text{ g/l}$), 68 %:lla potilaista (54/80) oli neutropenia ($< 1,0 \times 10^9/l$), ja 84 %:lla potilaista (67/80) lähtötilanteen trombosyyttimäärä oli $< 100 \times 10^9/l$. Lähes puolella (48 %) potilaista oli suurentunut perna lähtötilanteessa. Seulontavaiheessa 23,8 %:lla potilaista oli infektio, joka saatiin riittävän hyvin hallintaan tai joka parani ennen hoidon aloitusta.

Potilaat saivat Lumoxiti-valmistetta 0,04 mg/kg infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 3 ja 5 enintään 6 hoitosyklin ajan tai kunnes dokumentoitiin täydellinen vaste (CR), taudin eteneminen, vaihtoehtoisen hoidon aloittaminen tai toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Potilaista noin 63 % jatkoi loppuun 6 hoitosykliä ja 15 % lopetti hoidon aiemmin kuin 6 hoitosyklin jälkeen, kun heillä oli dokumentoitu minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivinen täydellinen vaste. Riippumaton arviointitoimikunta arvioi tehoa käyttämällä aiemmista karvasoluleukemiatutkimuksista ja konsensusuosituksista muokattuja vereen, luuytimeen ja kuvantamiseen liittyviä kriteereitä.

Study 1053 -tutkimuksen tärkein tehoa mittaava lopputulosmuuttuja oli pitkäkestoinen täydellinen vaste, joka vahvistettiin hematologisen remission säilymisellä (hemoglobiini $\geq 110,0 \text{ g/l}$, neutrofiilit $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytit $\geq 100 \times 10^9/l$ ilman verensiirtoja tai kasvutekijähoitoa vähintään 4 viikon ajan) yli 180 päivän ajan riippumattoman arviointitoimikunnan arvioiman täydellisen vasteen saavuttamisen jälkeen.

Loppuanalyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisupäivä 29.4.2019) seuranta-ajan mediaani oli 24,6 kuukautta (vaihteluväli 1–72 kuukautta). Study 1053 -tutkimuksen tehoa koskevat tulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 5.

Taulukko 5 Tehoa koskevat tulokset Study 1053 -tutkimuksessa karvasoluleukemiapotilailla

| | Loppuanalyysi |
|--|---|
| | Riippumaton arviointitoimikunta (N = 80) |
| Pitkäkestoinen CR, CR ja HR sekä HR:n kesto | |
| Pitkäkestoinen CR (%) [95 %:n luottamusväli] | 36 [26; 48] |
| CR ja HR \geq 360 päivän ajan, (%) [95 %:n luottamusväli] | 33 [22; 44] |
| HR:n kesto CR:n alusta lähtien, mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] | 63 [36; 63] |
| CR ja aika CR:n saavuttamiseen | |
| CR ^a (%) [95 %:n luottamusväli] | 41 [30; 53] |
| Aika CR:n saavuttamiseen, mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] | 6 [5,7; 6,2] |
| CR:n kesto, mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] | 63 [36; 63] |
| HR, HR:n kesto ja aika HR:n saavuttamiseen | |
| HR-osuus (%) [95 %:n luottamusväli] | 80 [70; 88] |
| Aika HR:n saavuttamiseen, mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] | 1 [1,0; 1,2] |
| HR:n kesto HR:n alusta lähtien, mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] | 46 [26; 72] |
| OR, aika OR:n saavuttamiseen ja OR:n kesto | |
| OR-osuus (%) [95 %:n luottamusväli] | 75 [64; 84] |
| Aika OR:n saavuttamiseen, mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] | 6 [5,7; 5,9] |
| OR:n kesto, mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] | 67 [25; 67] |
| Osittainen vaste (PR) ^b (%) | 34 |
| Vakaa tauti (SD) ^c (%) | 15 |

HR = hematologinen remissio, CR = täydellinen vaste, OR = kokonaisvaste.

^a Täydellisen vasteen (CR) määritelmänä oli karvasolujen puuttuminen luuytimeistä rutiinimaisessa hematoksyliini-eosiinivärijäykässä, aiemmin todetun lymfadenopatian ja/tai organomegalian radiologisesti todettu korjautuminen ja hematologinen remissio

^b Osittaisen vasteen (PR) määritelmänä oli ääreisveren lymfosyyttimäärän pieneneminen \geq 50 %:lla tai normalisoituminen ($< 5 \times 10^8/l$), aiemman lymfadenopatian ja/tai organomegalian radiologisesti todettu väheneminen ja hematologinen remissio.

^c Vakaa taudin (SD) määritelmänä oli ääreisveren lymfosyyttimäärän pieneneminen \geq 50 %:lla, aiemman lymfadenopatian ja/tai organomegalian radiologisesti todettu väheneminen sekä hematologinen remissio, tai jos hematologisen remission kriteerit eivät täytyneet, hematologisten parametrien koheneminen 50 %:lla.

Riippumaton arviointitoimikunta arvioi minimaalisen jäännöstaudin tilanteen immunohistokemiallisesti luuydinbiopsioista. Loppuanalyysin aikaan niistä 33 potilaasta, jotka riippumattoman arviointitoimikunnan mukaan saavuttivat täydellisen vasteen, 82 % (27/33) oli minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivisia, ja niistä 29 potilaasta, jotka saavuttivat pitkäkestoisen täydellisen vasteen, 26 (89,7 %) oli minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivisia. Täydellisen vasteen keston mediaani oli minimaalisen jäännöstaudin suhteen positiivisilla potilailla 12,0 kuukautta (n = 6) ja minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivisilla potilailla 62,8 kuukautta (n = 27).

ITT-populaatiolle tehtiin ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit ensisijaisen ja toissijaisen pääte-muuttujan suhteen muun muassa iän (< 65 vuotta, ≥ 65 vuotta), sukupuolen, lähtötilanteen pernan statuksen (splenektomia, < 14 cm, ≥ 14 cm), puriinukleosidianalogilla toteutettujen aiempien hoitojen määrän (1, 2, > 2) ja karvasoluleukemian histologian (klassinen, variantti) mukaan. Analyysit osoittivat, että vaikutus pitkäkestoisten täydellisten vasteiden osuuteen ja täydellisten vasteiden osuuteen oli valtaosassa arvioituja alaryhmiä yhdenmukainen ITT-populaation tulosten kanssa. Vähintään 65-vuotiaiden tutkittavien osalta pitkäkestoisen täydellisen vasteen saaneiden osuus oli 19 % (95 %:n luottamusväli: 8 %, 38 %), ja riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima täydellisen vasteen saaneiden osuus oli 26 % (95 %:n luottamusväli: 12 %, 47 %). Splenektomia- ja karvasoluleukemian variantti -alaryhmistä tietoja on vain vähän. Täydellisiä vasteita ei ilmoitettu;

splenektomiaryhmässä kaksi potilasta neljästä ja karvasoluleukemian variantti -ryhmässä yksi potilas kolmesta saavutti osittaisen vasteen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lumoxiti-valmisteen käytöstä karvasoluleukemian hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Muuta tietoa

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteen ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Moksetumomabi-pasudotoksin farmakokinetiikkaa tutkittiin 68 karvasoluleukemiapotilaalla 0,04 mg/kg:n annoksella, joka annettiin laskimoon 30 minuutin aikana 28 päivän hoitosyklin päivinä 1, 3 ja 5. Farmakokineettinen altistus suureni myöhempien infusioiden jälkeen verrattuna ensimmäiseen infuusion, mikä todennäköisesti liittyy pahanlaatuisten B-solujen vähenemiseen moksetumomabi-pasudotoksihoidon jälkeen ja näin ollen lääkeainetta sitovaa CD22:ta ilmentävien solujen vähenemiseen. Kaikki minimipitoisuudet olivat merkityksettömän pieniä, mikä viittaa siihen, ettei moksetumomabi-pasudotoksi kumuloidu systeemisesti.

Jakautuminen

Tilamallittoman farmakokineettisen analyysin perusteella ja johdonmukaisesti sen kanssa, että lääkeaineen jakautuminen rajoittuu solunulkoiseen nesteeseen, keskimääräinen jakautumistilavuus hoitosyklin 1 päivänä 5 oli 6,06 l ja yksilöiden välinen variaatio (variaatiokerroin) oli 46,3 %.

Biotransformaatio

Moksetumomabi-pasudotoksin tarkkaa metaboliareittiä ei ole selvitetty. Muiden proteiinilääkkeiden tavoin moksetumomabi-pasudotoksin odotetaan hajoavan proteolyttisesti pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi kataboliareittien kautta.

Eliminaatio

Tilamallittoman farmakokineettisen analyysin perusteella moksetumomabi-pasudotoksin arvioitu systeemisen puhdistuman keskiarvo (variaatiokerroin prosentteina) hoitosyklin 1 päivänä 5 oli 4,8 l/h (82,3 %) ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) keskiarvo oli 2,32 tuntia (vaihteluväli 0,17–57,4). Eliminaation puoliintumisaika ensimmäisen annoksen jälkeen (hoitosyklin 1 päivä 1) voitiin arvioida vain kuudella 68 potilaasta ($t_{1/2}$:n keskiarvo = 0,98 tuntia).

Moksetumomabi-pasudotoksin ensisijaisia eliminaatioreittejä ovat oletettavasti CD22-välitteinen interalhisaatio ja proteolyysi tai katabolia. Munuaisten kautta erittymistä ei ole tutkittu moksetumomabi-pasudotoksilla. Samankaltaisesta esiasteyhdisteestä saadut tiedot viittaavat siihen, että muuttumatonta proteiinia erittyy virtsaan. Molekyylin koosta johtuen munuaisten kautta tapahtuvan erittymisen ei kuitenkaan odoteta olevan pääasiallinen eliminaatioreitti.

Eriyiset potilasryhmät

Farmakokineettisten tietojen tilamallittoman kovariaattianalyysin perusteella ikä (34–84 vuotta), sukupuoli, etninen tausta, lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > viitealueen yläraja [ULN] – 1,5 x ULN tai ASAT > ULN; n = 7) tai lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min; n = 19) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi moksetumomabi-pasudotoksin farmakokinetiikkaan. Kun valmistetta annosteltiin painon mukaan, havaittiin suuntaus, jonka mukaan altistus suureni painon lisääntyessä. Annoksen muuttamista näiden demografisten tietojen perusteella ei suositella.

Moksetumomabi-pasudotoksia ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kokonaisbilirubiini $> 1,5 \times \text{ULN}$ tai AST = mikä tahansa) eikä kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma $< 60 \text{ ml/min}$).

Immunogeenisuus

C_{max} -arvo pienenee suuntauksenaomaisesti lääkevasta-ainetitterien suurentuessa myöhempien hoitosykliden aikana (hoitosyklissä 3 ja sen jälkeen); nämä tulokset eivät kuitenkaan ole lopullisia, sillä lääkevasta-ainetitterien ollessa suuria moksetumomabi-pasudotoksin bioanalytiikkaan liittyy menetelmällisiä rajoituksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Moksetumomabi-pasudotoksin mahdollisen karsinogeenisuuden tai genotoksisuuden arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Moksetumomabi-pasudotoksia tutkittiin jaavanmakakeilla 13 viikon ajan. Annoksilla, jotka vastasivat ≥ 10 -kertaisesti ihmisille suositeltua annosta, havaittiin mikroskooppisesti sydänekudoksen rappeumaa ilman, että EKG:ssä olisi havaittu vastaavia muutoksia. Annoksilla, jotka vastasivat noin 34-kertaisesti ihmisille suositeltua annosta, havaittiin mikroskooppista näyttöä aivojen gliosisista ja selkäytimen aksonirappeumasta sekä vartalon vapinaa.

Lisääntymistoksisuus

Moksetumomabi-pasudotoksilla ei ole tehty eläinten hedelmällisyystutkimuksia. Kolmen kuukauden pituisessa toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineessa tutkimuksessa sukukypsyyden saavuttaneilla jaavanmakakeilla ei havaittu urosten eikä naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia annoksilla, jotka vastasivat noin 34-kertaisesti ihmisille suositeltua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine välikonsentraattia varten

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti

Sakkarosi

Glysiini

Polysorbaatti 80

Natriumhydroksidi

Liuos (stabilointiaine)

Sitruunahappomonohydraatti

Natriumsitraatti

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Lumoxiti-valmisteen ja polyvinyylidikloridista tai polyolefiinista valmistetuissa, laskimoon antamista varten tarkoitetuissa infuusiopusseissa säilytetyn natriumkloridi-injektionesteen (9 mg/ml, 0,9 %) välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuuksia.

Älä anna samanaikaisesti muita lääkevalmisteita saman laskimoyhteyden kautta.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta.

Lumoxiti-välikonsentraatti (käyttökuntoon saatettu Lumoxiti-kuiva-aine välikonsentraattia varten)

Lumoxiti-välikonsentraatti on laimennettava edelleen välittömästi.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi, ellei tapa, jolla valmiste on saatettu käyttökuntoon, estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, ovat säilytys ja käyttöolosuhteet käyttäjän vastuulla.

Lumoxiti-liuos (laimennettu Lumoxiti-välikonsentraatti valmistellussa infuusiopussissa)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa ja 4 tuntia huoneenlämmössä, enintään 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lumoxiti 1 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten toimitetaan tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja tummansininen alumiininen repäisykorkki.

1 ml liuosta (stabilointiainetta) toimitetaan tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja tummanharmaa alumiininen repäisykorkki.

Yksi pakkaus sisältää:

- 2 injektiopulloa, joissa on kuiva-ainetta välikonsentraattia varten, ja 1 injektiopullon liuosta (stabilointiainetta) tai
- 3 injektiopulloa, joissa on kuiva-ainetta välikonsentraattia varten, ja 1 injektiopullon liuosta (stabilointiainetta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten. Terveysthuollon ammattilaisen on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava Lumoxiti-kuiva-aine välikonsentraattia varten käyttäen aseptista tekniikkaa.

Vaihe 1: Annoksen laskeminen

- Laske annos (mg) ja käyttökuntoon saatettavien, välikonsentraattia varten tarkoitettujen Lumoxiti-kuiva-ainetta (1 mg/injektiopullo) sisältävien injektiopullojen määrä.

Välikonsentraattia varten tarkoitettujen Lumoxiti-kuiva-ainetta sisältävien injektiopullojen määrä = $0,04 \text{ mg/kg} \times \text{potilaan paino (kg)}$

1 mg/injektiopullo

- Älä pyöristä injektiopullojen lukumäärää alaspäin käyttämällä injektiopullon sisältöä vain osittain. Esimerkiksi 55 kg painava henkilö tarvitsee 3 injektiopulloa Lumoxiti-kuiva-ainetta välikonsentraattia varten.
- Annos määritetään yksilöllisesti potilaan todellisen painon perusteella ennen ensimmäisen hoitosyklin ensimmäistä annosta.
 - Annosta voidaan muuttaa vain hoitosyklien välillä, jos havaitaan, että paino on muuttunut yli 10 % siitä painosta, jonka perusteella ensimmäisen hoitosyklin ensimmäinen annos laskettiin. Annosta ei saa muuttaa minkään hoitosyklin aikana.

Vaihe 2: Lumoxiti-injektiopullojen käyttökuntoon saattaminen

Lumoxiti-kuiva-aine välikonsentraattia varten on saatettava käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä. Pakkauksessa ei ole mukana injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lumoxiti-kotelossa on mukana liuos (stabilointiaine), joka lisätään infuusiopussiin ennen kuin käyttökuntoon saatettu kuiva-aine välikonsentraattia varten lisätään. **Älä käytä kyseistä liuosta (stabilointiainetta) välikonsentraattia varten tarkoitetun kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen.**

- Jokainen Lumoxiti-injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta välikonsentraattia varten, saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.
 - Suuntaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon seinämiin, ei suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen.
 - Injektiopullossa olevan, käyttökuntoon saatetun Lumoxiti-kuiva-aineen välikonsentraattia varten (Lumoxiti-välikonsentraatin) lopullinen pitoisuus on 1 mg/ml.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Käännä injektiopullo ylösalaisin varmistaaksesi, että kaikki injektiopullossa oleva kuiva-aine on liennut. Älä ravista.
- Tarkasta silmämääräisesti, että Lumoxiti-välikonsentraatti on kirkasta tai hiukan läpikuultavaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiukkasia.

Siirry käyttökuntoon saattamisen jälkeen välittömästi vaiheissa 3 ja 4 kuvattuun laimennukseen. Älä säilytä Lumoxiti-välikonsentraattia.

Vaihe 3: Infuusiopussin valmistelu

Liuosta (stabilointiainetta) saa lisätä vain infuusiopussiin. Liuos (stabilointiaine) on lisättävä infuusiopussiin ennen Lumoxiti-välikonsentraatin lisäämistä.

Infuusiopussia kohti saa käyttää vain yhden liuosta (stabilointiainetta) sisältävän injektiopullon. Jos liuosta (stabilointiainetta) sisältäviä injektiopulloja jää yli, ne on hävitettävä.

- Ota infuusiopussi, joka sisältää 50 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %).
- Lisää infuusiopussiin 1 ml liuosta (stabilointiainetta).
 - Kääntelee pussia varovasti liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.

Vaihe 4: Lumoxiti-välikonsentraatin lisääminen infuusiopussiin

Vedä tarvittava määrä Lumoxiti-välikonsentraattia (laskettu vaiheessa 1) käyttökuntoon saatetu(i)sta injektiopullo(i)sta.

- Injisoi Lumoxiti-välikonsentraatti käyttökuntoon saatetu(i)sta injektiopullo(i)sta infuusiopussiin, jossa on 50 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %) ja 1 ml liuosta (stabilointiainetta).
- Kääntelee pussia varovasti liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.
- Tarkasta laimennettu Lumoxiti-välikonsentraatti (Lumoxiti-liuos) silmämääräisesti. Älä käytä, jos tämä liuos on sameaa tai sisältää hiukkasia.

Infusoi Lumoxiti-liuos (lopullisesta infuusiopussista) välittömästi tämän laimentamisvaiheen jälkeen (vaihe 5).

Vaihe 5: Lumoxiti-valmisteen anto

- Anna Lumoxiti-liuos välittömästi laskimoon 30 minuutin aikana. Käytä infuusiovälineistöä, jossa on steriili, vähän proteiinia sitova 0,22 mikronin in-line-suodatin.
- Älä sekoita Lumoxiti-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa äläkä anna sitä infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Huuhtele antoletku infuusion jälkeen natriumkloridi-injektionesteellä (9 mg/ml, 0,9 %) samalla nopeudella kuin millä infuusio annettiin. Näin varmistetaan, että potilas saa koko Lumoxiti-annoksen.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1522/001 2 injektiopulloa + 1 injektiopullo
EU/1/20/1522/002 3 injektiopulloa + 1 injektiopullo

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. **BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. **TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. **MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. **ERTYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTELUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr, Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wien
Itävalta

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite (osoitteet)

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

| Kuvaus | Määräaika |
|---|--|
| Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta moksetumomabi-pasudotoksin turvallisuutta ja tehoa voidaan arvioida tarkemmin tavanomaisessa kliinisessä käytännössä potilailla, joilla on relapsoitunut tai refraktorinen karvasoluleukemia (ja jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa, mukaan lukien hoito puriininukleosidianalogilla), myyntiluvan haltijan on toteutettava karvasoluleukemiapotilaiden sairausrekisteristä saatavaan tietoon perustuva tutkimus ja toimitettava sen tiedot sovitun protokollan mukaisesti. | Vuosittain osana vuotuista uudelleenarviointia |

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lumoxiti 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos moksetumomabi-pasudotoksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 1 mg moksetumomabi-pasudotoksia.
Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon injektioneiteisiin käytettävällä vedellä, kukin injektiopullo sisältää 1 mg/ml moksetumomabi-pasudotoksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Kuiva-aine välikonsentraattia varten
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Sakkaroosi
Glysiini
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi

Liuos (stabilointiaine)
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Polysorbaatti 80
Injektioneiteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos
2 injektiopulloa, joissa on kuiva-ainetta välikonsentraattia varten
3 injektiopulloa, joissa on kuiva-ainetta välikonsentraattia varten
1 injektiopullo, jossa on liuosta (stabilointiainetta) – saa lisätä vain natriumkloridipussiin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimoon käyttökuuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1522/001 2 injektiopulloa + 1 injektiopullo

EU/1/20/1522/002 3 injektiopulloa + 1 injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVANT
MERKINNÄT**

KUIVA-AINEINJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lumoxiti 1 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
moksetumabi-pasudotoksi
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

AstraZeneca

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVANT
MERKINNÄT**

INJEKTIOPULLO, JOSSA LIUOS (STABILOINTIAINE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuos (stabilointiaine)
Lumoxiti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

Saa lisätä vain natriumkloridipussia
AstraZeneca

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lumoxiti 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos moksetumomabi-pasudotoksi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lumoxiti on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Lumoxiti-valmistetta
3. Miten Lumoxiti annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lumoxiti-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lumoxiti on ja mihin sitä käytetään

Mitä Lumoxiti on

Lumoxiti sisältää vaikuttavana aineena moksetumomabi-pasudotoksia.

Mihin Lumoxiti-valmistetta käytetään

Lumoxiti-valmistetta käytetään yksinään harvinaisen syövän, karvasoluleukemian, hoitoon. Karvasoluleukemiassa luuydin muodostaa poikkeavia valkosoluja. Tämä lääke on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, kun

- syöpä on uusiutunut, tai
- aiempi hoito ei ole tehonnut.

Lumoxiti on tarkoitettu potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta muuta lääkettä karvasoluleukemian hoitoon, mukaan lukien lääkettä, joka on tyypiltään ns. puriininukleosidianalogi.

Miten Lumoxiti vaikuttaa

Lumoxiti vaikuttaa sitoutumalla soluihin, joissa on tietynlaista proteiinia, nimeltään CD22. Karvasoluleukemiasoluissa on tätä proteiinia. Karvasoluleukemiasoluihin sitoutumisen jälkeen lääke vapauttaa soluihin ainetta, joka aiheuttaa karvasoluleukemiasolujen kuoleman.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Lumoxiti-valmistetta

Älä käytä Lumoxiti-valmistetta

- jos olet allerginen moksetumomabi-pasudotoksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Lumoxiti-valmistetta, jos

- sinulla on ollut hemolyyttis-ureemiseksi oireyhtymäksi (HUS) kutsuttu verisuoni- ja munuaissairaus. HUS-oireyhtymä kuuluu Lumoxiti-valmisteen mahdollisiin vakaviin haittavaikutuksiin (ks. kohta 4).
- sinulla on ollut vaikea tromboottiseksi mikroangiopatiaksi (TMA) kutsuttu tila, joka on aiheuttanut hyytymien muodostumista pieniin verisuoniin.
- sinulla on ollut hiussuonivuoto-oireyhtymäksi (CLS) kutsuttu sairaus, jossa pienistä verisuonista tihkuu nestettä elimistöön. CLS-oireyhtymä on Lumoxiti-valmisteen vakava haittavaikutus (ks. kohta 4).
- sinulla on munuaisvaivoja.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut jokin edellä mainituista sairauksista, saattaa olla suurentunut riski saada kyseinen sairaus uudelleen Lumoxiti-hoidon aikana. Jos epäilet, että jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen Lumoxiti-hoitoa ja sen aikana lääkäri saattaa tarkistaa verenpaineesi ja painosi sekä tehdä joitakin tutkimuksia. Esimerkiksi verikokeita ja virtsanäytteitä saatetaan tarvita munuaisten toiminnan tarkistamiseksi.

Lapset ja nuoret

Lumoxiti-valmistetta ei pidä käyttää lapsille ja nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla karvasoluleukemiaa sairastavilla potilailla. Syynä on, että karvasoluleukemia on näissä ikäryhmissä äärimmäisen harvinainen.

Muut lääkevalmisteet ja Lumoxiti

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Ehkäisy, raskaus ja imetys

Ehkäisy

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Lumoxiti-hoidon aikana. Ehkäisyn käyttöä on jatkettava vähintään 30 päivän ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sopivimmista ehkäisymenetelmistä.

Raskaus

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, koska Lumoxiti saattaa vaikuttaa haitallisesti syntymättömään lapseen.

- Älä käytä Lumoxiti-valmistetta raskauden aikana, ellette yhdessä lääkärin kanssa päädy siihen, että se on paras vaihtoehto.
- Jos tulet raskaaksi Lumoxiti-hoidon aikana, ilmoita asiasta välittömästi lääkärille tai hoitajalle.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettäväsi. Ei tiedetä, erittykö Lumoxiti ihmisen rintamaitoon.

- Päätät lääkärin kanssa yhdessä, mikä on parasta sinulle ja lapsellesi.
- Tämä saattaa tarkoittaa, että et imetä ja käytät Lumoxiti-valmistetta tai että imetät ja et käytä Lumoxiti-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lumoxiti ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Jos kuitenkin tunnet, että et pysty keskittymään tarpeeksi hyvin tai reagoimaan nopeasti, noudata varovaisuutta ajaessasi tai käyttäessäsi koneita.

Lumoxiti sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Lumoxiti-valmistetta annetaan

Terveystieteiden ammattilaisen on saatettava tämä lääke käyttökuntoon ja laimennettava se. Kokenut lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Lumoxiti-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

Lääkäri määrittää sinulle oikean annoksen painosi perusteella.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Lumoxiti-valmistetta infuusiona (tiputuksena) laskimoon 30 minuutin aikana kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 3 ja 5. Sinulle voidaan antaa enintään 6 hoitosykliä. Lääkäri päättää, kuinka monta hoitosykliä tarvitset.

Ennen jokaista Lumoxiti-infuusiota sinulle annetaan muita lääkkeitä, jotka auttavat lievittämään haittavaikutuksia, kuten infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4).

Sinulle annetaan nesteytystä infuusiona ennen jokaista Lumoxiti-infuusiota ja sen jälkeen HUS-oireyhtymän ehkäisemiseksi. HUS on tämän lääkkeen vakava haittavaikutus (ks. kohta 4). On tärkeää juoda päivittäin 2–3 litraa nestettä jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin 8 ensimmäisen päivän ajan lääkärin suosituksen mukaisesti.

Jos et pääse vastaanottokäynnille, jolla Lumoxiti on tarkoitettu antaa

Varaa heti puhelimitse uusi vastaanottoaika. On hyvin tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää saamatta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lumoxiti-hoito saattaa aiheuttaa joitakin vakavia haittavaikutuksia. Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee mikä tahansa seuraavista haittavaikutuksista, sillä ne saattavat vaatia hoitoa, ja Lumoxiti-hoitoasi saattaa olla tarpeen lykätä tai se saatetaan joutua lopettamaan:

- Verinen ripuli, vatsakipu, oksentelu, kuume, väsymys, sekavuus, virtsanerityksen väheneminen tai virtsan tumma väri tai epätavallinen verenvuoto tai mustelmanmuodostus. Nämä voivat olla oireita hemolyyttis-ureemiseksi oireyhtymäksi (HUS) kutsutusta verisuoni- ja munuaissairaudesta (**yleinen**, saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä).
- Nopea painonnousu, matala verenpaine, huimaus tai heikotuksen tunne, käsivarsien tai jalkojen turvotus, hengenahdistus tai yskä. Nämä voivat olla oireita hiussuonivuoto-oireyhtymäksi (CLS) kutsutusta sairaudesta, jossa pienistä verisuonista tihkuu nestettä elimistöön (**yleinen**, saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä).
- Infuusionaikaista reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa infuusion aikana ja minkä hoitosyklin aikana tahansa (**hyvin yleinen**, saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä). Oireita voivat olla päänsärky, huimaus, matala verenpaine, lihaskipu, kuume, vilunväristykset, pahoinvointi tai oksentelu.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- kasvojen, silmien, käsivarsien ja jalkojen turvotus (edeema)
- tietyn proteiinin, albumiinin, määrän pieneneminen veressä
- suurentuneet maksa-arvot
- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
- pahoinvointi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lumoxiti-valmisteen säilyttäminen

Lumoxiti annetaan sinulle sairaalassa tai klinikalla, ja terveydenhuollon ammattilainen on vastuussa sen säilytyksestä. Säilytystä koskevat ohjeet ovat seuraavat:

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot:

- Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Ei saa jäätyä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lumoxiti sisältää

- Vaikuttava aine on moksetumomabi-pasudotoksi. Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 1 mg moksetumomabi-pasudotoksia. Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä, jokainen injektiopullo sisältää 1 mg/ml moksetumomabi-pasudotoksia.
- Kuiva-aineen muut aineet ovat natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, sakkaroosi, glysiini, polysorbaatti 80 ja natriumhydroksidi (ks. kohta 2 ”Lumoxiti sisältää natriumia”).
- Liuos (stabilointiaine) sisältää sitruunahappomonohydraattia, natriumsitraattia, polysorbaatti 80:tä ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Lumoxiti on kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos.

- Kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista.
- Liuos (stabilointiaine) on väritön tai hieman kellertävä kirkas liuos.

Lumoxiti-pakkaus sisältää joko

- 2 injektiopulloa, joissa on kuiva-ainetta välikonsentraattia varten, ja 1 injektiopullon liuosta (stabilointiainetta) tai

- 3 injektiopulloa, joissa on kuiva-ainetta välikonsentraattia varten, ja 1 injektiopullon liuosta (stabilointiainetta).

Kuiva-aine välikonsentraattia varten ja liuos (stabilointiaine) toimitetaan erillisissä lasista valmistetuissa injektiopulloissa, joissa kussakin on tulppa ja alumiininen korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Antotapa

Lumoxiti annetaan laskimoon.

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava Lumoxiti kuiva-aine välikonsentraatiksi käyttäen aseptista tekniikkaa.

Vaihe 1: Annoksen laskeminen

- Laske annos (mg) ja käyttökuntoon saatettavien, välikonsentraattia varten tarkoitettua Lumoxiti-kuiva-ainetta (1 mg/injektiopullo) sisältävien injektiopullojen määrä.

Välikonsentraattia varten tarkoitettua Lumoxiti-kuiva-ainetta sisältävien injektiopullojen määrä =
$$\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{potilaan paino (kg)}}{1 \text{ mg / injektiopullo}}$$

- Älä pyöristä injektiopullojen lukumäärää alaspäin käyttämällä injektiopullon sisältöä vain osittain. Esimerkiksi 55 kg painava henkilö tarvitsee 3 injektiopulloa Lumoxiti-kuiva-ainetta välikonsentraattia varten.
- Annos määritetään yksilöllisesti potilaan todellisen painon perusteella ennen ensimmäisen hoitosyklin ensimmäistä annosta.
 - Annosta voidaan muuttaa vain hoitosyklien välillä, jos havaitaan, että paino on muuttunut yli 10 % siitä painosta, jonka perusteella ensimmäisen hoitosyklin ensimmäinen annos laskettiin. Annosta ei saa muuttaa minkään hoitosyklin aikana.

Vaihe 2: Lumoxiti-injektiopullojen käyttökuntoon saattaminen

Lumoxiti-kuiva-aine välikonsentraattia varten on saatettava käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä. Pakkauksessa ei ole mukana injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lumoxiti-kotelossa on mukana liuos (stabilointiaine), joka lisätään infuusiopussiin ennen kuin käyttökuntoon saatettu kuiva-aine välikonsentraattia varten lisätään. **Älä käytä kyseistä liuosta (stabilointiainetta) välikonsentraattia varten tarkoitetun kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen.**

- Jokainen Lumoxiti-injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta välikonsentraattia varten, saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.
 - Suuntaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon seinämiin, ei suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen.
 - Injektiopullossa olevan, käyttökuntoon saatetun Lumoxiti-kuiva-aineen välikonsentraattia varten (Lumoxiti-välikonsentraatin) lopullinen pitoisuus on 1 mg/ml.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Käännä injektiopullo ylösalaisin varmistaaksesi, että kaikki injektiopullossa oleva kuiva-aine on liennut. Älä ravista.
- Tarkasta silmämääräisesti, että Lumoxiti-välikonsentraatti on kirkasta tai hiukan läpikuultavaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiukkasia.

Siirry käyttökuntoon saattamisen jälkeen välittömästi vaiheessa 3 ja 4 kuvattuun laimennukseen. Älä säilytä Lumoxiti-välikonsentraattia.

Vaihe 3: Infuusiopussin valmistelu

Liuosta (stabilointiainetta) saa lisätä vain infuusiopussiin. Liuos (stabilointiaine) on lisättävä infuusiopussiin ennen Lumoxiti-välikonsentraatin lisäämistä.

Infuusiopussia kohti saa lisätä vain yhden injektiopullon, jossa on liuosta (stabilointiainetta). Jos liuosta (stabilointiainetta) sisältäviä injektiopulloja jää yli, ne on hävitettävä.

- Ota infuusiopussi, joka sisältää 50 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %).
- Lisää infuusiopussiin 1 ml liuosta (stabilointiainetta).
 - Kääntelee pussia varovasti liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.

Vaihe 4: Lumoxiti-välikonsentraatin lisääminen infuusiopussiin

Vedä tarvittava määrä Lumoxiti-välikonsentraattia (laskettu vaiheessa 1) käyttökuntoon saatetu(i)sta injektiopullo(i)sta.

- Injisoi Lumoxiti-välikonsentraatti käyttökuntoon saatetu(i)sta injektiopullo(i)sta infuusiopussiin, jossa on 50 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %) ja 1 ml liuosta (stabilointiainetta).
- Kääntelee pussia varovasti liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.
- Tarkasta laimennettu Lumoxiti-välikonsentraatti (Lumoxiti-liuos) silmämääräisesti. Älä käytä, jos tämä liuos on sameaa tai sisältää hiukkasia.

Infusoi Lumoxiti-liuos (lopullisesta infuusiopussista) välittömästi tämän laimentamisvaiheen jälkeen (vaihe 5).

Vaihe 5: Lumoxiti-valmisteen anto

Lumoxiti annetaan laskimoon.

- Anna Lumoxiti-liuos välittömästi laskimoon 30 minuutin aikana. Käytä infuusiovälineistöä, jossa on steriili, vähän proteiinia sitova 0,22 mikronin in-line-suodatin.
- Älä sekoita Lumoxiti-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa äläkä anna sitä infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Huuhtele antoletku infuusion jälkeen natriumkloridi-injektionesteellä (9 mg/ml, 0,9 %) samalla nopeudella kuin millä infuusio annettiin. Näin potilas saa varmasti koko Lumoxiti-annoksen.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen, ks. alla oleva kohta ”kestoaika”.

Kesto aika

Lumoxiti on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Avaamaton injektio pullon:

- 4 vuotta.

Lumoxiti-välikonsentraatti (käyttökuntoon saatettu Lumoxiti-kuiva-aine välikonsentraattia varten):

- Lumoxiti-välikonsentraatti on laimennettava edelleen välittömästi.
- Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi, ellei tapa, jolla valmiste on saatettu käyttökuntoon, estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, ovat säilytys ja käyttöolosuhteet käyttäjän vastuulla.

Lumoxiti-liuos (laimennettu Lumoxiti-välikonsentraatti valmistellussa infuusiopussissa):

- Infusoi Lumoxiti-liuos (lopullisessa infuusiopussissa) välittömästi Lumoxiti-välikonsentraatin laimentamisen jälkeen.
- Kokonaisuena ensimmäisestä välikonsentraattia varten tarkoitetun Lumoxiti-kuiva-ainetta sisältävän injektio pullon käyttökuntoon saattamisesta infuusion alkuun ei saa ylittää neljää tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C).
- Jos infuusiopussia ei käytetä välittömästi, säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) ja käytä 24 tunnin kuluessa ensimmäisestä välikonsentraattia varten tarkoitetun Lumoxiti-kuiva-ainetta sisältävän injektio pullon puhkaisukerrasta. Ei saa jäättyä. Älä ravista.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄATELMÄT MYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ
POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa