

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Lumoxiti 1 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat sadrži 1 mg moksetumomab pasudotoksa.

Nakon rekonstitucije s vodom za injekcije konačna koncentracija moksetumomab pasudotoksa u bočici iznosi 1 mg/ml.

Moksetumomab pasudotoks proizvodi se u stanicama bakterije *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju.

Prašak za koncentrat: bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak.

Otopina (stabilizator): bezbojna do žućkasta, bistra otopina, pH vrijednosti 6,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lumoxiti je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom leukemijom vlasastih stanica (engl. *hairy cell leukaemia*, HCL) koji su prethodno primili najmanje dvije sistemske terapije, uključujući liječenje purinskim nukleozidnim analogom (PNA).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka Lumoxiti iznosi 0,04 mg/kg, a primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta 1., 3. i 5. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Bolesnici trebaju nastaviti liječenje do maksimalno 6 ciklusa, odnosno do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Liječenje se prema odluci liječnika može prekinuti i prije dovršetka 6 ciklusa liječenja ako bolesnik postigne potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR) bez minimalne rezidualne bolesti (engl. *minimal residual disease*, MRD).

#### *Hidracija*

Bolesnicima koji teže više od 50 kg treba prije i nakon svake infuzije lijeka Lumoxiti intravenskom infuzijom tijekom 2 - 4 sata primijeniti 1 l izotonične otopine (npr. dekstroza 50 mg/ml [5%] i natrijev klorid 9 mg/ml [0,9%] ili 4,5 mg/ml [0,45%] otopina za injekcije). Bolesnicima koji teže manje od 50 kg treba primijeniti 0,5 l takve otopine.

Potrebno je osigurati odgovarajuću hidraciju bolesnika. Bolesnicima se savjetuje da od 1. do 8. dana svakog 28-dnevnog ciklusa piju 3 l tekućine tijekom 24 sata. Bolesnicima koji teže manje od 50 kg preporučuju se 2 l tekućine na dan.

Potrebno je pratiti ravnotežu tekućina da bi se izbjeglo preopterećenje tekućinama (vidjeti dio 4.4).

#### *Premedikacija*

Unutar 30 - 90 minuta prije svake infuzije lijeka Lumoxiti treba primijeniti premedikaciju oralnim antihistaminikom (npr. hidrokizinom ili difenhidraminom), antipiretikom (npr. paracetamolom) i antagonistom histaminskog H2 receptora (npr. ranitidinom, famotidinom ili cimetidinom).

U slučaju nastupa teške reakcije na infuziju vidjeti dio 4.4 za dodatne upute.

#### Prilagodbe doze

Liječenje lijekom Lumoxiti treba odgoditi i/ili prekinuti radi zbrinjavanja nuspojava na način opisan u nastavku.

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) i sindrom kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) utvrđuju se na temelju kliničke slike (vidjeti Tablicu 1).

**Tablica 1: Praćenje zbog moguće pojave HUS-a i CLS-a**

	HUS	CLS
<b>Parametar koji treba pratiti</b>	<p>Prije svake infuzije treba provjeriti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• razine hemoglobina</li> <li>• broj trombocita</li> <li>• vrijednosti kreatinina u serumu</li> <li>• vrijednosti laktatne dehidrogenaze (LDH)</li> <li>• vrijednosti indirektnog bilirubina</li> </ul>	<p>Prije svake infuzije treba provjeriti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tjelesnu težinu</li> <li>• krvni tlak</li> <li>• vrijednosti albumina</li> </ul>
<b>Ocjena</b>	<p>Dijagnozu HUS-a treba razmotriti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ako se razina hemoglobina snizila za 1 g/dl ili ako je broj trombocita <math>&lt; 25\ 000/\text{mm}^3</math>, a to nije povezano s osnovnom bolešću i</li> <li>• ako je došlo do povišenja vrijednosti kreatinina 2. stupnja (povišenje za 1,5 - 3 puta u odnosu na početnu vrijednost ili gornju granicu normale)</li> </ul> <p>Ako se na temelju navedenoga posumnja na HUS, treba odmah provjeriti vrijednosti LDH-a u krvi, vrijednosti indirektnog bilirubina i prisutnost shistocita u razmazu krvi radi utvrđivanja hemolize.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U slučaju hipotenzije i povećanja tjelesne težine za <math>\geq 10\%</math> u odnosu na 1. dan trenutnog ciklusa liječenja potrebno je odmah provjeriti ima li bolesnik periferni edem, hipoalbuminemiju i respiratorne simptome, uključujući nedostatak zraka i kašalj.</li> <li>• Ako se posumnja na CLS, treba provjeriti je li prisutna smanjena zasićenost kisikom i znakovi plućnog edema i/ili seroznih izljeva.</li> </ul>

#### *Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS)*

Bolesnicima kod kojih se razvije HUS 2. ili višeg stupnja treba uvesti odgovarajuće potporne mjere i nadoknadu tekućine, uz praćenje biokemijskih parametara krvi, kompletne krvne slike i bubrežne funkcije (uključujući praćenje vrijednosti kreatinina u serumu i/ili eGFR-a) sve do povlačenja tog stanja (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 2: Smjernice za utvrđivanje stupnja težine i zbrinjavanje HUS-a**

Stupanj težine HUS-a	Doziranje lijeka Lumoxiti
<b>2. stupanj</b> Znakovi razgradnje eritrocita (shistocitoza) i blage bubrežne insuficijencije bez kliničkih posljedica	Odgoditi primjenu lijeka dok se hemoliza i razine kreatinina u serumu ne poboljšaju do 1. stupnja ili početne vrijednosti. U slučaju ponovne pojave trajno prekinuti primjenu lijeka Lumoxiti.
<b>3. stupanj</b> Laboratorijski nalazi s kliničkim posljedicama (npr. hemoliza praćena progresivnim zatajenjem bubrega, petehijama)	Trajno prekinuti primjenu lijeka Lumoxiti.
<b>4. stupanj</b> Po život opasne posljedice (npr. krvarenje u središnjem živčanom sustavu ili tromboza/embolija ili zatajenje bubrega)	

Stupanj težine nuspojava određen na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

#### *Sindrom kapilarnog curenja (CLS)*

Bolesnicima kod kojih se razvije CLS 2. ili višeg stupnja treba uvesti odgovarajuće potporne mjere, uključujući primjenu oralnih ili intravenskih kortikosteroida, uz praćenje tjelesne težine, vrijednosti albumina i krvnog tlaka sve do povlačenja tog stanja (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 3: Smjernice za utvrđivanje stupnja težine i zbrinjavanje CLS-a**

Stupanj težine CLS-a	Doziranje lijeka Lumoxiti
<b>2. stupanj</b> Simptomatski; indicirana je intervencija	Odgoditi primjenu doze do povlačenja simptoma.
<b>3. stupanj</b> Teški simptomi; indicirana je intervencija	Trajno prekinuti primjenu lijeka Lumoxiti.
<b>4. stupanj</b> Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	

Stupanj težine nuspojava određen na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE).

#### *Povišene vrijednosti kreatinina*

Bolesnicima kojima su na početku liječenja vrijednosti kreatinina u serumu bile unutar normalnog raspona treba odgoditi primjenu doze u slučaju povišenja vrijednosti kreatinina 2. ili višeg stupnja (povišenje za > 1,5 puta u odnosu na početnu vrijednost ili gornju granicu normale). Liječenje lijekom Lumoxiti treba nastaviti nakon što se nuspojava ublaži barem do 1. stupnja (vrijednosti 1,0 - 1,5 puta više od početnih vrijednosti ili između gornje granice normale i 1,5 puta iznad gornje granice normale).

Bolesnicima koji su na početku liječenja imali povišene vrijednosti kreatinina u serumu 1. ili 2. stupnja treba odgoditi primjenu doze u slučaju pogoršanja do 3. ili višeg stupnja (povišenje za > 3 puta u odnosu na početnu vrijednost ili gornju granicu normale). Liječenje lijekom Lumoxiti treba nastaviti nakon što se nuspojava ublaži do početnog ili nižeg stupnja.

Za više informacija o praćenju i ocjeni bolesnika vidjeti dio 4.4.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina) (vidjeti odlomak „Praćenje funkcije bubrega“ u dijelu 4.4 i odlomak „Starije osobe“ u dijelovima 4.8 i 5.1).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Lumoxiti kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci koji podupiru primjenu moksetumomab pasudotoksa kod umjerenog oštećenja bubrežne funkcije su ograničeni. Moksetumomab pasudotoks nije se ispitivao kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti odlomak „Praćenje funkcije bubrega“ u dijelu 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Lumoxiti kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Moksetumomab pasudotoks nije se ispitivao kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Lumoxiti kod djece u dobi od 0 do 18 godina za liječenje leukemije vlasastih stanica.

### Način primjene

Lumoxiti je namijenjen za intravensku primjenu.

Razrijeđena otopina primjenjuje se intravenski tijekom 30 minuta. Za primjenu lijeka treba koristiti komplet za infuziju s ugrađenim sterilnim filtrom veličine pora od 0,22 mikrometra koji ima malu sposobnost vezanja proteina.

Nakon primjene lijeka infuzijom, intravensku liniju treba isprati otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), i to brzinom jednakom brzini primjene infuzije. Time se osigurava primjena cijele doze lijeka Lumoxiti.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS)

Kod bolesnika liječenih lijekom Lumoxiti prijavljen je HUS, koji karakterizira trijada simptoma koji uključuju mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, trombocitopeniju i progresivno zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primjenu lijeka Lumoxiti treba izbjegavati kod bolesnika koji u anamnezi imaju tešku trombotsku mikroangiopatiju (TMA) ili HUS. Tijekom liječenja lijekom Lumoxiti preporučuje se profilaktička hidracija (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju 1053 bolesnici kojima je broj trombocita bio  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  primali su nisku dozu acetilsalicilatne kiseline od 1. do 8. dana svakog 28-dnevnog ciklusa za profilaksu bubrežne insuficijencije.

Potrebno je kontrolirati biokemijske parametre krvi i kompletnu krvnu sliku prije svake doze i kad je to klinički indicirano tijekom liječenja. Preporučuje se i kontrola u sredini ciklusa. Dijagnozu HUS-a treba razmotriti ako kod bolesnika dođe do razvoja hemolitičke anemije, pogoršanja ili naglog nastupa trombocitopenije, pogoršanja bubrežne funkcije, porasta vrijednosti bilirubina i/ili LDH-a te ako se na temelju prisutnosti shistocita u razmazu periferne krvi utvrdi hemoliza (vidjeti dio 4.2).

U slučaju kasnog uvođenja liječenja, HUS može biti opasan po život i povećava se rizik od progresivnog zatajenja bubrega koje zahtijeva dijalizu. Ako se posumnja na HUS, treba uvesti odgovarajuće potporne mjere, uključujući nadoknadu tekućine i hemodinamičko praćenje, a kad je to klinički indicirano, treba razmotriti i hospitalizaciju. U slučaju HUS-a 2. stupnja primjenu lijeka Lumoxiti treba odgoditi do povlačenja nuspojave, a u slučaju HUS-a  $\geq 3$ . stupnja liječenje treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

#### Sindrom kapilarnog curenja (CLS)

Među bolesnicima liječenima lijekom Lumoxiti prijavljen je CLS, koji karakteriziraju hipoalbuminemija, hipotenzija te simptomi preopterećenja tekućinama i hemokonzracije (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je provjeravati bolesnikovu tjelesnu težinu i krvni tlak, i to prije svake infuzije lijeka Lumoxiti i kad je to klinički indicirano tijekom liječenja. Bolesnike treba ocijeniti radi utvrđivanja znakova i simptoma CLS-a, uključujući povećanje tjelesne težine (za  $\geq 10\%$  u odnosu na 1. dan trenutnog ciklusa), hipotenziju, periferni edem, nedostatak zraka ili kašalj, plućni edem i/ili serozne izljeve. Osim toga, na CLS mogu ukazivati i sljedeće promjene laboratorijskih parametara: hipoalbuminemija, povišene vrijednosti hematokrita, leukocitoza i trombocitoza (vidjeti dio 4.2).

U slučaju kasnog uvođenja liječenja CLS može biti opasan po život ili smrtonosan. Bolesnicima treba reći da odmah potraže liječničku pomoć ako u bilo kojem trenutku primijete znakove ili simptome CLS-a. Bolesnicima kod kojih se razvije CLS treba uvesti odgovarajuće potporne mjere, uključujući istodobnu primjenu oralnih ili intravenskih kortikosteroida i hospitalizaciju kad je ona klinički indicirana. U slučaju CLS-a 2. stupnja primjenu lijeka Lumoxiti treba odgoditi do povlačenja nuspojave, a u slučaju CLS-a  $\geq 3$ . stupnja liječenje treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

#### Praćenje funkcije bubrega

Bolesnici kod kojih se razvije HUS, oni u dobi od  $\geq 65$  godina ili oni s oštećenjem bubrežne funkcije na početku liječenja mogu biti izloženi povećanom riziku od pogoršanja bubrežne funkcije nakon liječenja lijekom Lumoxiti (vidjeti dio 4.8). Liječenje lijekom Lumoxiti ne preporučuje se kod bolesnika s otprije postojećim teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $\leq 29$  ml/min).

Bubrežnu funkciju treba kontrolirati prije svake infuzije lijeka Lumoxiti i kad je to klinički indicirano tijekom liječenja. Primjenu lijeka Lumoxiti treba odgoditi kod bolesnika s povišenim vrijednostima kreatinina  $\geq 3$ . stupnja i onih kod kojih su se početne vrijednosti pogoršale za 2 ili više stupnjeva (vidjeti dio 4.2).

#### Reakcije na infuziju

U slučaju teške reakcije na infuziju potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Lumoxiti i uvesti odgovarajuće liječenje. Približno 30 minuta prije nastavka primjene lijeka odnosno prije primjene sljedeće(ih) infuzije(a) lijeka Lumoxiti treba primijeniti oralni ili intravenski kortikosteroid. Za informacije o primjeni premedikacije radi smanjenja rizika od reakcija na infuziju vidjeti dio 4.2.

#### Lumoxiti sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Moksetumomab pasudotoks rekombinantni je imunotoksin koji se specifično veže za CD22+ B-stanice. S obzirom na mehanizam djelovanja moksetumomab pasudotoksa ne očekuju se farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja moksetumomab pasudotoksom i još najmanje 30 dana nakon posljednje doze tog lijeka.

### Trudnoća

Nema podataka za ljude ni životinje na temelju kojih bi se mogao ocijeniti rizik povezan s primjenom moksetumomab pasudotoksa tijekom trudnoće. S obzirom na mehanizam djelovanja i opažene štetne učinke moksetumomab pasudotoksa kod ženki majmuna koje nisu bile skotne, uključujući smanjenje tjelesne težine, može se očekivati da će moksetumomab pasudotoks izazvati toksične učinke za majku te zametak i plod ako se primijeni trudnici. Moksetumomab pasudotoks ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim ako moguća korist liječenja ne nadilazi mogući rizik za plod.

### Dojenje

Nema informacija o prisutnosti moksetumomab pasudotoksa u majčinu mlijeku, njegovoj apsorpciji i učincima na dojenče, kao ni o učincima na proizvodnju mlijeka. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Lumoxiti.

### Plodnost

Nakon primjene moksetumomab pasudotoksa spolno zrelim majmunima nisu opaženi štetni učinci tog lijeka na težinu ni histopatologiju reproduktivnih organa. Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogli izravno utvrditi mogući učinci na plodnost ljudi (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lumoxiti ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Cjelokupan sigurnosni profil lijeka Lumoxiti temelji se na podacima prikupljenima kod 80 bolesnika iz ispitivanja 1053 (ispitivanje faze 3).

Najčešće nuspojave ( $\geq 20\%$ ) bilo kojeg stupnja bile su edem (52,5%), mučnina (35,0%), reakcije na infuziju (25,0%), hipoalbuminemija (21,3%) i povišene vrijednosti transaminaza (21,3%). Najčešća nuspojava 3. ili 4. stupnja bio je HUS (6,3%).

Nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja lijekom Lumoxiti javile su se kod 10,0% bolesnika. Najčešća nuspojava koja je dovela do prekida liječenja lijekom Lumoxiti bio je HUS (5,0%). Nuspojava koja je najčešće dovela do odgode primjene doze bila je povišena vrijednost kreatinina u serumu (2,5%).

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, tako da se prvo navode najčešće nuspojave. Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 4: Nuspojave kod bolesnika s HCL-om koji su primali Lumoxiti (n=80)**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava	hemolitičko-uremijski sindrom	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoalbuminemija <sup>a</sup>	vrlo često
Krvožilni poremećaji	sindrom kapilarnog curenja	često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem <sup>b</sup>	vrlo često
Pretrage	povišene vrijednosti transaminaza <sup>c</sup>	vrlo često
	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	vrlo često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija na infuziju <sup>d</sup>	vrlo često

<sup>a</sup> Hipoalbuminemija uključuje preferirane pojmove 'hipoalbuminemija' i 'snižene vrijednosti albumina u krvi'.

<sup>b</sup> Edem uključuje preferirane pojmove 'periferni edem,' 'edem,' 'lokalizirani edem,' 'edem lica,' 'periorbitalni edem' i 'periferno oticanje'.

<sup>c</sup> Povišene vrijednosti transaminaza uključuju 'povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze' i/ili 'povišene vrijednosti alanin aminotransferaze'.

<sup>d</sup> Reakcije na infuziju uključuju sve događaje (neovisno o njihovoj povezanosti s liječenjem) koje je prijavio ispitivač ili koji su retrospektivno definirani kao istodobna pojava 2 ili više sljedećih simptoma na dan primjene infuzije ispitivanog lijeka: glavobolje, omaglice, hipotenzije, mialgije, pireksije, zimice, mučnine i/ili povraćanja.

#### Opis odabranih nuspojava

##### HUS

U ispitivanju 1053 HUS je zabilježen kod 8,8% bolesnika s HCL-om koji su primali Lumoxiti, pri čemu je kod njih 5,0% opažen događaj 3. stupnja, a kod njih 1,3% događaj 4. stupnja.

Medijan vremena do prvog nastupa HUS-a iznosio je 33 dana (raspon: 9 - 92), no on se može javiti tijekom bilo kojeg ciklusa liječenja lijekom Lumoxiti. Većina slučajeva HUS-a zabilježena je tijekom prvih 9 dana (raspon: 1 - 16) terapijskog ciklusa. Medijan vremena do povlačenja HUS-a iznosio je 23,5 dana (raspon: 2 - 44). HUS se povukao kod svih bolesnika, uključujući one koji su prekinuli liječenje lijekom Lumoxiti.

Medijan klirensa kreatinina na kraju liječenja (procijenjen Cockcroft-Gaultovom formulom) bio je viši kod bolesnika bez HUS-a (89 ml/min; raspon: 42 - 195) nego kod onih s HUS-om (76 ml/min; raspon: 19 - 96).

Za informacije o kliničkom zbrinjavanju HUS-a vidjeti dio 4.4.

##### CLS

U ispitivanju 1053 CLS je zabilježen kod 8,8% bolesnika s HCL-om koji su primali Lumoxiti, pri čemu je većina slučajeva bila 2. stupnja težine. Zabilježeno je 2,5% događaja 4. stupnja.

Medijan vremena do nastupa CLS-a iznosio je 37 dana (raspon: 5 - 92), no on se može javiti tijekom bilo kojeg ciklusa liječenja. Većina slučajeva CLS-a zabilježena je tijekom prvih 9 dana (raspon: 1 - 24) terapijskog ciklusa. U svim se slučajevima CLS povukao, a medijan vremena do njegova povlačenja iznosio je 36 dana (raspon: 10 - 53).

Za informacije o kliničkom zbrinjavanju CLS-a vidjeti dio 4.4.



### *Povišene vrijednosti kreatinina u serumu*

Kod 11,3% bolesnika iz ispitivanja 1053 prijavljena su povišenja vrijednosti kreatinina do maksimalno 3 puta iznad gornje granice normale. Na kraju liječenja vrijednosti kreatinina u serumu kod većine su bolesnika (82,5%) bile unutar normalnog raspona. Povišenja vrijednosti kreatinina u serumu održala su se iznad 2. stupnja kod 5% bolesnika, od kojih su 2 bolesnika imala HUS 3. ili 4. stupnja.

### *Reakcije na infuziju*

Reakcije na infuziju koje je prijavio ispitivač ili koje su retrospektivno definirane kao pojava dvaju ili više sljedećih simptoma na dan primjene ispitivanog lijeka – glavobolje, omaglice, hipotenzije, mialgije, pireksije, zimice, mučnine i/ili povraćanja – prijavljene su kod 25% bolesnika, uključujući reakcije 3. stupnja kod 2,5% bolesnika. Reakcije na infuziju mogu se javiti tijekom bilo kojeg ciklusa liječenja lijekom Lumoxiti (vidjeti dio 4.2).

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Trideset i devet posto (39%) bolesnika liječenih lijekom Lumoxiti u sklopu ispitivanja 1053 imalo je 65 ili više godina. Bolesnici u dobi od  $\geq 65$  godina imali su niži medijan klirensa kreatinina na početku i na kraju liječenja nego bolesnici mlađi od 65 godina (78 odnosno 69 ml/min naspram 114 odnosno 98 ml/min).

### Imunogenost

Kod 88% (70/80) bolesnika iz ispitivanja 1053 utvrđen je pozitivan nalaz na protutijela na lijek (prije ili nakon liječenja). Pedeset i osam posto (58%; 45/77) bolesnika imalo je pozitivan nalaz na protutijela na lijek prije početka liječenja moksetumomab pasudotoksom, dok je kod njih 66% (49/74) pozitivan nalaz na protutijela na lijek utvrđen tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela na moksetumomab pasudotoks utvrđena su kod 84% bolesnika (67/80) u bilo kojem trenutku. Nisu utvrđeni klinički značajni učinci protutijela na lijek na sigurnost. Vidjeti odlomak „Imunogenost“ u dijelu 5.2.

### Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nema specifičnog liječenja za predoziranje moksetumomab pasudotoksom. U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XC34

#### Mehanizam djelovanja

Moksetumomab pasudotoks je imunotoksin s ciljanim djelovanjem na CD22 koji je dizajniran tako da citotoksično djelovanje skraćenog egzotoksina bakterije *Pseudomonas* usmjeri na stanice koje eksprimiraju receptor CD22. CD22 je transmembranski protein ograničen na B-limfocite, čija je gustoća na stanicama leukemije vlasastih stanica slična ili veća od one na normalnim B-stanicama. Podaci iz pretkliničkih ispitivanja pokazuju da protutumorsko djelovanje moksetumomab pasudotoksa proizlazi iz vezivanja tog imunotoksina za tumorske stanice koje eksprimiraju CD22, nakon čega kompleks koji tvore Lumoxiti i CD22 ulazi u stanicu, u kojoj se razgrađuje i oslobađa aktivan

egzotoksin PE38. Taj se egzotoksin potom translocira u citosol, u kojem inaktivira elongacijski faktor 2 (EF-2) i tako uzrokuje inhibiciju sinteze proteina koja dovodi do apoptotske stanične smrti.

#### Farmakodinamički učinci

Kod bolesnika s HCL-om liječenje lijekom Lumoxiti smanjilo je broj cirkulirajućih CD19+ B-stanica. Nakon prve tri infuzije lijeka Lumoxiti u ispitivanju 1053 broj cirkulirajućih CD19+ B-stanica smanjio se za 89% u odnosu na početnu vrijednost. To se smanjenje održalo tijekom najmanje mjesec dana nakon završetka liječenja.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Lumoxiti ocjenjivale su se u ispitivanju 1053, multicentričnom, neusporednom ispitivanju faze 3 provedenom kod bolesnika s relapsnim/refraktornim HCL-om. Ispitivanje 1053 provedeno je kod bolesnika s histološki potvrđenim HCL-om ili varijantom HCL-a koji su prethodno primili najmanje 2 sistemske terapije, uključujući 1 purinski nukleozidni analog, a kojima je bila potrebna terapija na temelju najmanje jednog od sljedećih kriterija: broj neutrofila < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, broj trombocita < 100 x 10<sup>9</sup>/l, razina hemoglobina < 10 g/dl ili simptomatska splenomegalija.

U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su unutar 4 tjedna prije početka liječenja primili kemoterapiju, imunoterapiju ili radioterapiju, bolesnici s alogenim presađivanjem koštane srži u anamnezi, kao ni oni s poznatim moždanim metastazama, ablacijom mrežnice ili žilnice ili nekontroliranom bolešću, uključujući nekontroliranu infekciju. Isključni kriteriji bili su i tromboembolija u anamnezi, poznata nasljedna hiperkoagulacijska stanja, trombotska mikroangiopatija/HUS ili klinički dokazi teške diseminirane intravaskularne koagulacije.

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 80 bolesnika, od kojih je njih 77 imalo klasični HCL, a njih 3 varijantu HCL-a. U trenutku provođenja primarne analize medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 34 - 84), 79% bolesnika bili su muškarci, a 94% bijelci. Na početku liječenja 98% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 3 (raspon: 2 - 11); svi su bolesnici prethodno primali purinski nukleozidni analog, uključujući 29% onih koji su ga primali u kombinaciji s rituksimabom. Među ostalim terapijskim protokolima koje su bolesnici prethodno primali najčešći su bili rituksimab u monoterapiji (51%), interferon alfa (25%) i BRAF inhibitor (18%). Na početku ispitivanja 33% (26/80) bolesnika imalo je nisku razinu hemoglobina (< 10 g/dl), 68% (54/80) bolesnika imalo je neutropeniju (< 1,0 x 10<sup>9</sup>/l), a 84% (67/80) bolesnika početni broj trombocita < 100 x 10<sup>9</sup>/l. Gotovo polovica (48%) bolesnika imala je povećanu slezenu na početku ispitivanja. Tijekom probira 23,8% bolesnika imalo je aktivnu infekciju koja je stavljena pod kontrolu ili se povukla prije početka liječenja.

Bolesnici su primali Lumoxiti u dozi od 0,04 mg/kg intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta 1., 3. i 5. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom maksimalno 6 ciklusa ili do dokumentiranog potpunog odgovora (CR), progresije bolesti, uvođenja neke druge terapije ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Približno 63% bolesnika dovršilo je 6 ciklusa liječenja, a njih 15% završilo je liječenje prije dovršetka 6 ciklusa zbog dokumentiranog potpunog odgovora uz negativan nalaz na minimalnu rezidualnu bolest (MRD). Neovisno ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *independent review committee*, IRC) ocjenjivalo je djelotvornost lijeka na temelju kriterija za parametre u krvi, koštanoj srži i nalazima oslikavanja prilagođenih iz prethodnih ispitivanja kod HCL-a i usuglašenih smjernica.

Glavni ishod za djelotvornost u ispitivanju 1053 bio je dugotrajan potpuni odgovor, koji se definirao kao hematološka remisija (razina hemoglobina ≥ 11,0 g/dl, broj neutrofila ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i broj trombocita ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l bez primjene transfuzija ili faktora rasta tijekom najmanje 4 tjedna) održana tijekom više od 180 dana nakon što je bolesnik postigao potpuni odgovor prema ocjeni IRC-a.

U trenutku provođenja završne analize (završni datum prikupljanja podataka: 29. travnja 2019.) medijan praćenja iznosio je 24,6 mjeseci (raspon: 1 - 72). Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja 1053 sažeto su prikazani u Tablici 5.

**Tablica 5: Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s HCL-om u ispitivanju 1053**

	Završna analiza
	IRC (N=80)
<b>Dugotrajan CR, CR uz HR, trajanje HR-a</b>	
Dugotrajan CR (%)[95% CI]	36 [26; 48]
CR uz HR tijekom $\geq$ 360 dana, (%) [95% CI]	33 [22; 44]
Trajanje HR-a od nastupa CR-a, medijan u mjesecima [95% CI]	63 [36; 63]
<b>CR i vrijeme do postizanja CR-a</b>	
CR <sup>a</sup> (%) [95% CI]	41 [30; 53]
Vrijeme do postizanja CR-a, medijan u mjesecima [95% CI]	6 [5,7; 6,2]
Trajanje CR-a, medijan u mjesecima [95% CI]	63 [36; 63]
<b>HR, trajanje HR-a i vrijeme do postizanja HR-a</b>	
Stopa HR-a (%) [95% CI]	80 [70; 88]
Vrijeme do postizanja HR-a, medijan u mjesecima [95% CI]	1 [1,0; 1,2]
Trajanje HR-a od nastupa HR-a, medijan u mjesecima [95% CI]	46 [26; 72]
<b>OR, vrijeme do postizanja OR-a, trajanje OR-a</b>	
Stopa OR-a (%) [95% CI]	75 [64; 84]
Vrijeme do postizanja OR-a, medijan u mjesecima [95% CI]	6 [5,7; 5,9]
Trajanje OR-a, medijan u mjesecima [95% CI]	67 [25; 67]
Djelomičan odgovor <sup>b</sup> (%)	34
Stabilna bolest <sup>c</sup> (%)	15

IRC = prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; HR = hematološka remisija; CI (*engl. confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; OR (*engl. overall response*) = ukupan odgovor.

<sup>a</sup> Potpun odgovor definirao se kao klirens vlasastih stanica iz koštane srži utvrđen rutinskom histološkom analizom uz bojanje hematoksilinom i eozinom, radiološko povlačenje otprije postojeće limfadenopatije i/ili organomegalije i hematološka remisija.

<sup>b</sup> Djelomičan odgovor definirao se kao smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi za  $\geq$  50% ili njegova normalizacija ( $< 500/\text{mm}^3$ ), smanjenje otprije postojeće limfadenopatije i/ili organomegalije i hematološka remisija.

<sup>c</sup> Stabilna bolest definirala se kao smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi za  $\geq$  50%, smanjenje otprije postojeće limfadenopatije i/ili organomegalije i hematološka remisija ili poboljšanje hematoloških parametara za 50% u odnosu na početnu vrijednost ako nisu ispunjeni kriteriji za hematološku remisiju.

IRC je ocjenjivao MRD na temelju imunohistokemijske analize biopsijskih uzoraka koštane srži. U trenutku provođenja završne analize negativan nalaz na MRD zabilježen je kod 82% (27/33) od 33 bolesnika koja su postigla potpuni odgovor prema ocjeni IRC-a te kod 26 od 29 bolesnika (89,7%) koji su postigli dugotrajan potpuni odgovor. Medijan trajanja potpunog odgovora iznosio je 12,0 mjeseci za bolesnike s pozitivnim nalazom na MRD (n=6) te 62,8 mjeseci za one s negativnim nalazom na MRD (n=27).

U populaciji predviđenoj za liječenje (*engl. intent-to-treat, ITT*) provedene su unaprijed specificirane analize primarnih i sekundarnih mjera ishoda u različitim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema dobi ( $< 65$  godina,  $\geq 65$  godina), spolu, početnom statusu slezene (splenektomija,  $< 14$  cm,  $\geq 14$  cm), broju prethodnih linija liječenja purinskim nukleozidnim analogom (1, 2,  $> 2$ ) i histološkim značajkama HCL-a (klasični oblik, varijanta). Analize su pokazale da je učinak na stope dugotrajnog potpunog odgovora i stope potpunog odgovora u većini ocijenjenih podskupina bio u skladu s rezultatima u ITT populaciji. Kod ispitanika u dobi od  $\geq 65$  godina stopa dugotrajnog potpunog odgovora iznosila je 19% (95% CI: 8%, 38%), a stopa potpunog odgovora prema ocjeni IRC-a 26% (95% CI: 12%, 47%). Za podskupinu podvrgnutu splenektomiji i onu s varijantom HCL-a dostupni su ograničeni podaci. Ni kod jednog bolesnika iz tih skupina nije prijavljen potpun odgovor; 2 od 4 bolesnika u skupini podvrgnutoj splenektomiji i 1 od 3 bolesnika u skupini s varijantom HCL-a postigli su djelomičan odgovor.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lumoxiti u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje HCL-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Druge informacije

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika moksetumomab pasudotoksa ispitivala se kod 68 bolesnika s HCL-om koji su primali dozu od 0,04 mg/kg intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta 1., 3. i 5. dana 28-dnevnog ciklusa liječenja. Farmakokinetička izloženost povećavala se sa svakom sljedećom infuzijom u odnosu na prvu infuziju, što je vjerojatno povezano s deplecijom zloćudnih B-stanica nakon liječenja moksetumomab pasudotoksom i posljedičnim smanjenjem klirensa lijeka putem antigena CD22 (engl. *CD22 sink*). Sve su najniže koncentracije lijeka bile zanemarive, što ukazuje na izostanak sistemske akumulacije moksetumomab pasudotoksa.

### Distribucija

Prema farmakokinetičkoj analizi bez odjeljaka, a u skladu s ograničenjem distribucije na izvanstaničnu tekućinu, srednja vrijednost volumena distribucije 5. dana 1. ciklusa liječenja iznosila je 6,06 l, uz interindividualnu varijabilnost (CV) od 46,3%.

### Biotransformacija

Točan put kojim se moksetumomab pasudotoks metabolizira nije opisan. Očekuje se da će se moksetumomab pasudotoks, kao i drugi proteinski lijekovi, kataboličkim putevima proteolizom razgraditi na male peptide i aminokiseline.

### Eliminacija

Prema farmakokinetičkoj analizi bez odjeljaka, procijenjena srednja vrijednost (CV%) sistenskog klirensa moksetumomab pasudotoksa 5. dana 1. ciklusa iznosila je 4,8 l/h (82,3%), a srednja vrijednost poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ) 2,32 sata (raspon: 0,17 - 57,4). Poluvrijeme eliminacije nakon primjene prve doze (1. dana 1. ciklusa) moglo se procijeniti samo kod 6 od 68 bolesnika (srednja vrijednost  $t_{1/2}$  = 0,98 sati).

Pretpostavlja se da primarni putevi eliminacije moksetumomab pasudotoksa uključuju internalizaciju putem receptora CD22 i proteolizu ili katabolizam. Bubrežno izlučivanje moksetumomab pasudotoksa nije se ispitivalo. Podaci o sličnom prekursoru pokazuju da se protein izlučuje u mokraću u neizmijenjenom obliku. Međutim, s obzirom na veličinu molekule ne očekuje se da će bubrežno izlučivanje biti važan put eliminacije.

### Posebne populacije

Na temelju rezultata farmakokinetičke analize bez odjeljaka prema različitim kovarijatama, dob (34 - 84 godine), spol, rasa, blago oštećenje jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > GGN do 1,5 x GGN ili AST > GGN; n=7) i blago oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina od 60-89 ml/min; n=19) nisu imali klinički značajnog učinka na farmakokinetiku moksetumomab pasudotoksa. Kod doziranja na temelju tjelesne težine opažen je trend povećane izloženosti s povećanjem tjelesne težine. Za te se demografske skupine ne preporučuje prilagođavati dozu.

Moksetumomab pasudotoks nije se ispitivao kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 1,5 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a), kao ni kod onih s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 ml/min).

### Imunogenost

Opazan je trend smanjenja vrijednosti  $C_{max}$  uz povišen titar protutijela na lijek u kasnijim ciklusima liječenja (3. i kasniji ciklus); međutim, iz tih se rezultata ne mogu izvesti konačni zaključci zbog ograničenja bioanalitičke metode za moksetumomab pasudotoks pri visokim titrima protutijela na lijek.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni ili genotoksični potencijal moksetumomab pasudotoksa.

#### Toksičnost ponovljenih doza

Moksetumomab pasudotoks ispitivao se na makaki majmunima tijekom 13 tjedana. Pri dozama  $\geq 10$  puta većima od preporučene doze za ljude mikroskopski je utvrđena minimalna do umjerena degeneracija srčanog tkiva bez odgovarajućih promjena na elektrokardiogramu (EKG). Pri dozama približno 34 puta većima od preporučene doze za ljude utvrđeni su mikroskopski znakovi glioze u mozgu i aksonalne degeneracije u kralježničnoj moždini, a opažen je i tremor tijela.

#### Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja učinka moksetumomab pasudotoksa na plodnost životinja. U 3-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza provedenom na spolno zrelim makaki majmunima nisu opaženi nikakvi štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka ni ženki pri dozama približno 34 puta većima od preporučene doze za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Prašak za koncentrat

natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
saharoz  
glicin  
polisorbat 80  
natrijev hidroksid

#### Otopina (stabilizator)

citratna kiselina hidrat  
natrijev citrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Nije utvrđena inkompatibilnost između lijeka Lumoxiti i otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) u vrećicama za intravensku infuziju načinjenima od polivinilklorida ili poliolefina.

Istom se intravenskom linijom ne smiju istodobno primjenjivati drugi lijekovi.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

4 godine.

#### Koncentrat lijeka Lumoxiti (tj. rekonstituirani prašak za koncentrat lijeka Lumoxiti)

Koncentrat lijeka Lumoxiti mora se odmah dodatno razrijediti.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora upotrijebiti odmah, osim ako metoda rekonstitucije ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Otopina lijeka Lumoxiti (tj. razrijeđeni koncentrat lijeka Lumoxiti u pripremljenoj infuzijskoj vrećici)  
Dokazane su kemijska i fizička stabilnost lijeka u uporabi tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili tijekom 4 sata na sobnoj temperaturi do 25°C.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

#### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lumoxiti 1 mg prašak za koncentrat dolazi u staklenoj bočici (staklo tipa 1) s elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s tamnoplavim *flip-off* zatvaračem.

Otopina (stabilizator) volumena 1 ml dolazi u staklenoj bočici (staklo tipa 1) s elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s tamnosivim *flip-off* zatvaračem.

Jedno pakiranje sadrži:

- 2 bočice praška za koncentrat i 1 bočicu otopine (stabilizatora) ili
- 3 bočice praška za koncentrat i 1 bočicu otopine (stabilizatora)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Lumoxiti prašak za koncentrat mora rekonstituirati i razrijediti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike.

##### 1. korak: Izračun doze

- Izračunajte dozu (mg) i broj bočica Lumoxiti praška za koncentrat (1 mg po bočici) koje treba rekonstituirati.

$$\text{Broj bočica Lumoxiti praška za koncentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{bolesnikova tjelesna težina (kg)}}{1 \text{ mg po bočici}}$$

- Ako je rezultat decimalan broj, nemojte ga zaokružiti na nižu vrijednost. Primjerice, za osobu tjelesne težine 55 kg bit će potrebne 3 bočice Lumoxiti praška za koncentrat.
- Doziranje prilagodite bolesnikovoj stvarnoj tjelesnoj težini izmjerenoj prije primjene prve doze u prvom ciklusu liječenja.
  - Između dvaju ciklusa liječenja dozu treba promijeniti samo u slučaju promjene tjelesne težine za više od 10% u odnosu na težinu na temelju koje se izračunavala prva doza u prvom ciklusu liječenja. Doza se ne smije mijenjati unutar istog ciklusa liječenja.

##### 2. korak: Rekonstitucija bočica s lijekom Lumoxiti

Lumoxiti prašak za koncentrat mora se rekonstituirati s vodom za injekcije. Voda za injekcije nije uključena u pakiranje.

Pakiranje lijeka Lumoxiti sadrži otopinu (stabilizator) koja se dodaje u infuzijsku vrećicu prije dodavanja rekonstituiranog praška za koncentrat. **Ta se otopina (stabilizator) ne smije koristiti za rekonstituciju praška za koncentrat.**

- Svaku bočicu Lumoxiti praška za koncentrat razrijedite s 1,1 ml vode za injekcije.
  - Mlaz vode za injekcije usmjerite prema stijenci bočice, a ne izravno u liofilizirani prašak.
  - Konačna koncentracija rekonstituiranog praška za koncentrat lijeka Lumoxiti (tj. koncentrata lijeka Lumoxiti) u bočici iznosi 1 mg/ml.
- Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi. Okrenite bočicu kako biste provjerili je li se sav prašak otopio. Nemojte je tresti.
- Vizualno pregledajte koncentrat lijeka Lumoxiti kako biste se uvjerali da je bistar do blago opalescentan te bezbojan do žućkast i da ne sadrži vidljive čestice. Nemojte upotrijebiti otopinu ako je mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

Nakon rekonstitucije odmah nastavite s postupkom razrjeđivanja slijedeći korake 3 i 4. Nemojte čuvati koncentrat lijeka Lumoxiti.

### 3. korak: Priprema infuzijske vrećice

Otopina (stabilizator) dodaje se isključivo u infuzijsku vrećicu. Otopina (stabilizator) mora se dodati u infuzijsku vrećicu prije dodavanja koncentrata lijeka Lumoxiti.

U jednu se infuzijsku vrećicu smije dodati samo 1 bočica otopine (stabilizatora). Preostale bočice otopine (stabilizatora) treba zbrinuti.

- Uzmite infuzijsku vrećicu koja sadrži 50 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).
- Dodajte 1 ml otopine (stabilizatora) u infuzijsku vrećicu.
  - Nježno okrenite vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.

### 4. korak: Dodavanje koncentrata lijeka Lumoxiti u infuzijsku vrećicu

Izvučite potreban volumen (izračunat u 1. koraku) koncentrata lijeka Lumoxiti iz rekonstituirane(ih) bočice(a).

- Injicirajte koncentrat lijeka Lumoxiti iz rekonstituirane(ih) bočice(a) u infuzijsku vrećicu koja sadrži 50 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) i 1 ml otopine (stabilizatora).
- Nježno okrenite vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
- Vizualno pregledajte razrijeđeni koncentrat lijeka Lumoxiti (tj. otopinu lijeka Lumoxiti). Nemojte upotrijebiti ovu otopinu ako je mutna ili ako sadrži čestice.

Odmah nakon ovog koraka razrjeđivanja primijenite otopinu lijeka Lumoxiti (iz konačne infuzijske vrećice) (5. korak).

### 5. korak: Primjena lijeka Lumoxiti

- Otopinu lijeka Lumoxiti odmah primijenite intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta. Upotrijebite komplet za infuziju s ugrađenim sterilnim filtrom veličine pora od 0,22 mikrometra koji ima malu sposobnost vezanja proteina.
- Lumoxiti nemojte miješati niti primjenjivati kao infuziju zajedno s drugim lijekovima.
- Nakon završetka infuzije isperite intravensku liniju otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), i to brzinom jednakom brzini primjene infuzije. Time se osigurava primjena cijele doze lijeka Lumoxiti.

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1522/001      2 bočice + 1 bočica  
EU/1/20/1522/002      3 bočice + 1 bočica

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr, Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Beč  
Austrija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Da bi se dodatno ocijenile sigurnost i djelotvornost moksetumomab pasudotoksa u rutinskoj kliničkoj praksi za liječenje bolesnika s relapsnim ili refraktornim HCL-om (koji su prethodno primili najmanje 2 sistemske terapije, uključujući prethodno liječenje purinskim nukleozidnim analogom), nositelj odobrenja treba provesti ispitivanje utemeljeno na podacima iz registra oboljelih od HCL-a u skladu s usuglašenim planom ispitivanja i podnijeti rezultate tog ispitivanja.	Jednom godišnje u sklopu godišnje ocjene

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

**A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lumoxiti 1 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju  
moksetumomab pasudotoks

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica praška sadrži 1 mg moksetumomab pasudotoksa.  
Nakon rekonstitucije s vodom za injekcije jedna bočica sadrži 1 mg/ml moksetumomab pasudotoksa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:

Prašak za koncentrat  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
saharoza  
glicin  
polisorbat 80  
natrijev hidroksid

Otopina (stabilizator)  
citratna kiselina hidrat  
natrijev citrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju  
2 bočice praška za koncentrat  
3 bočice praška za koncentrat  
1 bočica otopine (stabilizatora) - dodaje se isključivo u vrećicu s otopinom natrijeva klorida

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1522/001 2 bočice + 1 bočica

EU/1/20/1522/002 3 bočice + 1 bočica

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

Lijek koji više nije odobren



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA S PRAŠKOM**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Lumoxiti 1 mg prašak za koncentrat  
moksetumomab pasudotoks  
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

AstraZeneca

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA S OTOPINOM (STABILIZATOROM)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otopina (stabilizator)  
Lumoxiti

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

Dodaje se isključivo u vrećicu s otopinom natrijeva klorida  
AstraZeneca

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

**B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Lumoxiti 1 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju moksetumomab pasudotoks

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lumoxiti i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Lumoxiti
3. Kako ćete primati Lumoxiti
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lumoxiti
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Lumoxiti i za što se koristi

##### Što je Lumoxiti

Lumoxiti sadrži djelatnu tvar moksetumomab pasudotoks.

##### Za što se Lumoxiti koristi

Lumoxiti se koristi samostalno za liječenje rijetkog oblika raka koji se zove leukemija vlasastih stanica, a kod koje koštana srž proizvodi abnormalne bijele krvne stanice. Namijenjen je za primjenu kod odraslih bolesnika:

- kojima se rak vratio ili
- koji nisu odgovorili na prethodno liječenje

Lumoxiti je namijenjen bolesnicima koji su primili najmanje 2 druge terapije za liječenje leukemije vlasastih stanica, uključujući jednu vrstu lijeka koji se zove purinski nukleozidni analog.

##### Kako Lumoxiti djeluje

Lumoxiti djeluje tako da se veže za stanice koje sadrže protein koji se zove CD22. Stanice leukemije vlasastih stanica sadrže taj protein. Nakon što se veže za stanice leukemije vlasastih stanica, ovaj lijek u njih unosi tvar koja uništava te stanice.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Lumoxiti

##### Nemojte primiti Lumoxiti:

- ako ste alergični na moksetumomab pasudotoks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Lumoxiti:

- ako ste imali bolest krvnih žila i bubrega koja se zove hemolitičko-uremijski sindrom. Hemolitičko-uremijski sindrom ozbiljna je nuspojava lijeka Lumoxiti (pogledajte dio 4.).
- ako ste imali bolest kod koje dolazi do stvaranja krvnih ugrušaka u malim krvnim žilama, a koja se zove teška trombotska mikroangiopatija
- ako ste imali bolest kod koje dolazi do istjecanja tekućine iz malih krvnih žila u tijelo, a koja se zove sindrom kapilarnog curenja. Sindrom kapilarnog curenja ozbiljna je nuspojava lijeka Lumoxiti (pogledajte dio 4.).
- ako imate tegoba s bubrezima

Bolesnici koji su prethodno imali bilo koje od navedenih stanja mogu biti izloženi većem riziku od njihove ponovne pojave tijekom liječenja lijekom Lumoxiti. Ako mislite da se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite ovaj lijek.

## **Pretrage i kontrole**

Prije i tijekom liječenja lijekom Lumoxiti liječnik će Vam možda provjeriti krvni tlak i tjelesnu težinu te provesti određene pretrage. Primjerice, možda ćete morati napraviti pretrage krvi i mokraće da bi se provjerilo koliko Vam dobro rade bubrezi.

## **Djeca i adolescenti**

Lumoxiti se ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata jer se nije ispitivao kod bolesnika s leukemijom vlasastih stanica mladih od 18 godina zbog iznimne rjetkosti te bolesti u navedenim dobnim skupinama.

## **Drugi lijekovi i Lumoxiti**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

## **Kontracepcija, trudnoća i dojenje**

### Kontracepcija

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Lumoxiti i nastaviti je koristiti još najmanje 30 dana nakon posljednje doze tog lijeka.

Razgovarajte s liječnikom o najprikladnijim metodama kontracepcije.

### Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Naime, Lumoxiti može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

- Nemojte primati Lumoxiti tijekom trudnoće, osim ako se i Vi i Vaš liječnik slažete da je to najbolja opcija.
- Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Lumoxiti, o tome odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

### Dojenje

Recite svom liječniku ako dojite ili planirate dojiti. Nije poznato izlučuje li se Lumoxiti u majčino mlijeko.

- Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti što je najbolje za Vas i Vaše dijete.
- To znači da ćete ili primati Lumoxiti i nećete dojiti ili da ćete dojiti i nećete primati Lumoxiti.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerovatno da će Lumoxiti utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako Vam se čini da se ne možete dovoljno dobro koncentrirati ili brzo reagirati, budite oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

### **Lumoxiti sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako ćete primati Lumoxiti**

Ovaj lijek mora pripremiti i razrijediti zdravstveni radnik. Lumoxiti ćete primati u bolnici ili klinici, a dat će Vam ga iskusan liječnik ili medicinska sestra.

Liječnik će na temelju Vaše tjelesne težine izračunati odgovarajuću dozu za Vas.

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam Lumoxiti infuzijom (dripom) u venu (intravenski) tijekom 30 minuta 1., 3. i 5. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja. Možete primiti najviše 6 terapijskih ciklusa. Vaš će liječnik odlučiti koliko ciklusa liječenja trebate primiti.

Prije svake infuzije lijeka Lumoxiti primiti ćete druge lijekove koji pomažu ublažiti nuspojave liječenja, uključujući reakcije na infuziju (pogledajte dio 4.).

Uz to ćete prije i nakon svake infuzije lijeka Lumoxiti infuzijom primiti tekućinu, koja pomaže spriječiti hemolitičko-uremijski sindrom. Hemolitičko-uremijski sindrom ozbiljna je nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4.). Važno je da tijekom prvih 8 dana svakog 28-dnevnog ciklusa pijete 2 - 3 litre tekućine na dan u skladu s preporukama liječnika.

### **Ako propustite primiti Lumoxiti**

Odmah nazovite liječnika kako biste dogovorili novi termin. Vrlo je važno je da ne propustite primiti dozu ovog lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Lumoxiti može uzrokovati neke ozbiljne nuspojave. Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer će one možda zahtijevati liječenje, a možda ćete morati i odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka Lumoxiti:**

- Krvav proljev, bol u truhu, povraćanje, vrućica, umor, smetenost, smanjena količina mokraće ili tamna mokraća ili neuobičajeno krvarenje ili modrice. To mogu biti simptomi bolesti krvnih žila i bubrega koja se zove hemolitičko-uremijski sindrom (**često**, može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- Naglo povećanje tjelesne težine, nizak krvni tlak, omaglica ili ošamućenost, oticanje ruku ili nogu, nedostatak zraka ili kašalj. To mogu biti simptomi bolesti kod koje dolazi do istjecanja tekućine iz malih krvnih žila (kapilara) u tijelo, a koja se zove sindrom kapilarnog curenja (**često**, može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- Reakcije na infuziju mogu se javiti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka i u bilo kojem ciklusu liječenja (**vrlo često**, može se javiti u više od 1 na 10 osoba). Simptomi mogu uključivati glavobolju, omaglicu, nizak krvni tlak, bol u mišićima, vrućicu, zimicu, mučninu ili povraćanje.

#### **Ostale nuspojave:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- oticanje lica, očiju, ruku i nogu (edem)
- snižene vrijednosti proteina koji se zove albumin u krvi

- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- povišene vrijednosti kreatinina u krvi
- mučnina

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Lumoxiti**

Lumoxiti ćete primati u bolnici ili klinici, a za njegovo će čuvanje biti odgovoran zdravstveni radnik. Uvjjeti čuvanja su sljedeći:

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:

- Čuvati i prevoziti u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Lumoxiti sadrži**

- Djelatna tvar je moksetumomab pasudotoks. Jedna bočica praška sadrži 1 mg moksetumomab pasudotoksa. Nakon rekonstitucije s vodom za injekcije jedna bočica sadrži 1 mg/ml moksetumomab pasudotoksa.
- Drugi sastojci praška su natrijev dihidrogenfosfat hidrat, saharoza, glicin, polisorbitat 80 i natrijev hidroksid (pogledajte odlomak „Lumoxiti sadrži natrij“ u dijelu 2.).
- Otopina (stabilizator) sadrži citratnu kiselinu hidrat, natrijev citrat, polisorbitat 80 i vodu za injekcije.

### **Kako Lumoxiti izgleda i sadržaj pakiranja**

Lumoxiti je prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju.

- Prašak je bijele do bjelkaste boje.
- Otopina (stabilizator) je bezbojna do žućkasta, bistra otopina.

Jedno pakiranje lijeka Lumoxiti sadrži:

- 2 bočice praška za koncentrat i 1 bočicu otopine (stabilizatora) ili
- 3 bočice praška za koncentrat i 1 bočicu otopine (stabilizatora)

Prašak za koncentrat i otopina (stabilizator) dolaze u zasebnim staklenim bočicama, od kojih je svaka zatvorena čepom i aluminijskim zatvaračem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600



**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

**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 Limited  
Tel: +44 1582 836 836

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Način primjene**

Lumoxiti je namijenjen za intravensku primjenu.

Lumoxiti prašak za koncentrat mora rekonstituirati i razrijediti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike.

***1. korak: Izračun doze***

- Izračunajte dozu (mg) i broj bočica Lumoxiti praška za koncentrat (1 mg po bočici) koje treba rekonstituirati.

$$\text{Broj bočica Lumoxiti praška za koncentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{bolesnikova tjelesna težina (kg)}}{1 \text{ mg po bočici}}$$

- Ako je rezultat decimalan broj, nemojte ga zaokružiti na nižu vrijednost. Primjerice, za osobu tjelesne težine 55 kg bit će potrebne 3 bočice Lumoxiti praška za koncentrat.
- Doziranje prilagodite bolesnikovoj stvarnoj tjelesnoj težini izmjerenoj prije primjene prve doze u prvom ciklusu liječenja.
  - Između dvaju ciklusa liječenja dozu treba promijeniti samo u slučaju promjene tjelesne težine za više od 10% u odnosu na težinu na temelju koje se izračunavala prva doza u prvom ciklusu liječenja. Doza se ne smije mijenjati unutar istog ciklusa liječenja.

***2. korak: Rekonstitucija bočica s lijekom Lumoxiti***

Lumoxiti prašak za koncentrat mora se rekonstituirati s vodom za injekcije. Voda za injekcije nije uključena u pakiranje.

Pakiranje lijeka Lumoxiti sadrži otopinu (stabilizator) koja se dodaje u infuzijsku vrećicu prije dodavanja rekonstituiranog praška za koncentrat. **Ta se otopina (stabilizator) ne smije koristiti za rekonstituciju praška za koncentrat.**

- Svaku bočicu Lumoxiti praška za koncentrat razrijedite s 1,1 ml vode za injekcije.
  - Mlaz vode za injekcije usmjerite prema stijenci bočice, a ne izravno u liofilizirani prašak.
  - Konačna koncentracija rekonstituiranog praška za koncentrat lijeka Lumoxiti (tj. koncentrata lijeka Lumoxiti) u bočici iznosi 1 mg/ml.
- Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi. Okrenite bočicu kako biste provjerili je li se sav prašak otopio. Nemojte je tresti.
- Vizualno pregledajte koncentrat lijeka Lumoxiti kako biste se uvjerali da je bistar do blago opalescentan te bezbojan do žućkast i da ne sadrži vidljive čestice. Nemojte upotrijebiti otopinu ako je mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

Nakon rekonstitucije odmah nastavite s postupkom razrjeđivanja slijedeći korake 3 i 4. Nemojte čuvati koncentrat lijeka Lumoxiti.

### *3. korak: Priprema infuzijske vrećice*

Otopina (stabilizator) dodaje se isključivo u infuzijsku vrećicu. Otopina (stabilizator) mora se dodati u infuzijsku vrećicu prije dodavanja koncentrata lijeka Lumoxiti.

U jednu se infuzijsku vrećicu smije dodati samo 1 bočica otopine (stabilizatora). Preostale bočice otopine (stabilizatora) treba zbrinuti.

- Uzmite infuzijsku vrećicu koja sadrži 50 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).
- Dodajte 1 ml otopine (stabilizatora) u infuzijsku vrećicu.
  - Nježno okrenite vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.

### *4. korak: Dodavanje koncentrata lijeka Lumoxiti u infuzijsku vrećicu*

Izvučite potreban volumen (izračunat u 1. koraku) koncentrata lijeka Lumoxiti iz rekonstituirane(ih) bočice(a).

- Injicirajte koncentrat lijeka Lumoxiti iz rekonstituirane(ih) bočice(a) u infuzijsku vrećicu koja sadrži 50 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) i 1 ml otopine (stabilizatora).
- Nježno okrenite vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
- Vizualno pregledajte razrijeđeni koncentrat lijeka Lumoxiti (tj. otopinu lijeka Lumoxiti). Nemojte upotrijebiti ovu otopinu ako je mutna ili ako sadrži čestice.

Odmah nakon ovog koraka razrjeđivanja primijenite otopinu lijeka Lumoxiti (iz konačne infuzijske vrećice) (5. korak).

### *5. korak: Primjena lijeka Lumoxiti*

Lumoxiti je namijenjen za intravensku primjenu.

- Otopinu lijeka Lumoxiti odmah primijenite intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta. Upotrijebite komplet za infuziju s ugrađenim sterilnim filtrom veličine pora od 0,22 mikrometra koji ima malu sposobnost vezanja proteina.
- Lumoxiti nemojte miješati niti primjenjivati kao infuziju zajedno s drugim lijekovima.
- Nakon završetka infuzije isperite intravensku liniju otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), i to brzinom jednakom brzini primjene infuzije. Time se osigurava primjena cijele doze lijeka Lumoxiti.

### *Zbrinjavanje*

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### Uvjeti čuvanja

Čuvati i prevoziti u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka pogledajte odlomak „Rok valjanosti“ u nastavku.

### Rok valjanosti

Lumoxiti je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

*Neotvorena bočica:*

- 4 godine.

*Koncentrat lijeka Lumoxiti (tj. rekonstituirani prašak za koncentrat lijeka Lumoxiti):*

- Koncentrat lijeka Lumoxiti mora se odmah dodatno razrijediti.
- S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora upotrijebiti odmah, osim ako metoda rekonstitucije ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

*Otopina lijeka Lumoxiti (tj. razrijeđeni koncentrat lijeka Lumoxiti u pripremljenoj infuzijskoj vrećici):*

- Otopinu lijeka Lumoxiti (u konačnoj infuzijskoj vrećici) treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja koncentrata lijeka Lumoxiti.
- Od prvobitne rekonstitucije Lumoxiti praška za koncentrat do početka primjene infuzije ne smije proći više od 4 sata ako se lijek čuva na sobnoj temperaturi (do 25°C).
- Ako se infuzijska vrećica ne upotrijebi odmah, treba se odložiti u hladnjak (2°C - 8°C) i upotrijebiti unutar 24 sata od probijanja čepa bočice s Lumoxiti praškom za koncentrat. Ne zamrzavati niti tresti.

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG IV.**

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

### **Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.

Lijek koji više nije odobren