

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Lumoxiti 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með þykknisstofni inniheldur 1 mg moxetumomab pasudotox.

Blöndun með vatni fyrir stungulyf leiðir til 1 mg/ml lokapéttni moxetumomab pasudotox í hettuglasi.

Moxetumomab pasudotox er framleitt í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn.

Þykknisstofn: hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft.

Lausn (varðveisluefni): litlaus til aðeins gul, tær lausn með pH 6,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lumoxiti sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt háfrumuhvítblæði (hairy cell leukaemia (HCL)) eftir að hafa áður fengið að minnsta kosti tvær altækar meðferðir, þ.m.t. meðferð með púrinnúkleósíðhliðstæðu (purine nucleoside analogue (PNA)).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin og vera undir eftirliti læknis með reynslu af notkun lyfja gegn krabbameini.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Lumoxiti er 0,04 mg/kg, gefið sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á degi 1, 3 og 5 í hverri 28-daga meðferðarlotu. Sjúklingar skulu halda meðferð áfram í að hámarki 6 lotur, eða þar til sjúkdómur versnar eða eiturverkun verður óásættanleg. Stöðva má meðferð eftir ákvörðun læknis ef fullkominni svörun (complete response (CR)) án lágmarks sjúkdómsleifa (minimal residual disease (MDR)) er náð áður en 6 meðferðarlotum er lokið.

Vökvun

Sjúklingum sem vega yfir 50 kg skal gefa 1 l af jafnþrýstinni lausn (t.d. glúkósa 50 mg/ml [5%] eða natríumklóríð 9 mg/ml [0,9%] eða 4,5 mg/ml [0,45%] lausn til inndælingar) í bláæð á 2-4 klukkustundum fyrir og eftir hvert Lumoxiti innrennsli. Sjúklingum undir 50 kg þarf að gefa 0,5 l.

Sjúklingum skal gefa nægilegan vökva. Sjúklingum er ráðlagt að drekka 3 l af vökva til inntöku á sólarhring á degi 1 til og með degi 8 í hverri 28-daga meðferðarlotu. Hjá sjúklingum undir 50 kg eru 2 l á sólarhring ráðlagðir.

Fylgjast skal með vökvajafnvægi til að forðast vökvaofhleðslu (sjá kafla 4.4).

Lyfjaforgjöf

Gefa þarf lyfjaforgjöf 30-90 mínútum fyrir hvert Lumoxiti innrennsli með andhistamíni til inntöku (t.d. hydroxyzíni eða diphenhydramíni), hitalækkandi lyfi (t.d. parasetamóli) og histamín-2 viðtakablokka (t.d. ranítidíni, famotidíni eða cimetidíni).

Sjá frekari leiðbeiningar í kafla 4.4 ef alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fram.

Skammtaaðlögun

Eins og lýst er hér á eftir verður að gera hlé á Lumoxiti meðferð og/eða hætta henni til að meðhöndla aukaverkanir.

Greining blóðlýsuþvageitrunarheilkennis (haemolytic uraemic syndrome (HUS)) og háráðalekaheilkennis (capillary leak syndrome (CLS)) byggist á klínískri birtingarmynd (sjá töflu 1).

Tafla 1 Eftirlit m.t.t. blóðlýsuþvageitrunarheilkennis og háráðalekaheilkennis

	Blóðlýsuþvageitrunarheilkenni	Háráðalekaheilkenni
Eftirlitsbreyta	Athuga skal fyrir hvert innrennsli: <ul style="list-style-type: none"> • Magn blóðrauða • Blóðflagnafjölda • Kreatínín í sermi • LDH • Ótengdan gallrauða 	Athuga skal fyrir hvert innrennsli: <ul style="list-style-type: none"> • Þyngd • Blóðþrýsting • Albumín
Mat	Íhuga skal greiningu blóðlýsuþvageitrunarheilkennis ef: <ul style="list-style-type: none"> • Blóðrauði hefur minnkað um 1 g/dl eða blóðflagnafjöldi <25.000/mm³ óháð undirliggjandi sjúkdómi, og • Kreatínínaukning af stigi 2 (1,5- til 3-föld grunnildi eða efri eðlileg mörk) <p>Ef grunur er um blóðlýsuþvageitrunarheilkenni á grundvelli ofangreinds skal tafarlaust athuga LDH í blóði, ótengdan gallrauða og gera blóðfrumustrok vegna rauðkornsbrots (blood smear schistocytes) m.t.t. merkja um blóðlýsu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ef þyngd hefur aukist um ≥10% frá degi 1 í meðferðarlotunni og sjúklingur er með lágþrýsting skal tafarlaust athuga hvort til staðar sé útlægur bjúgur, blóðalbúmínlækkun og einkenni frá öndunarfærum, þ.m.t. mæði og hósti. • Ef grunur er um háráðalekaheilkenni skal athuga hvort minnkun í súrefnismettun og sannanir um lungnabjúg og/eða háluútlæði (serosal effusions) séu til staðar.

Blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (Haemolytic uraemic syndrome (HUS))

Hjá sjúklingum sem fá blóðlýsuþvageitrunarheilkenni af stigi 2 eða herra skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð og vökvauppbót, ásamt eftirliti með blóðefnagildum, heildarblóðkornatalningu og eftirlit með nýrnastarfsemi (þ.m.t. eftirlit með kreatíníni í sermi og/eða eGFR) þar til heilkennið gengur til baka (sjá kafla 4.4).

Tafla 2 Stigun blóðlýsubvageitrunarheilkennis og leiðbeiningar um meðhöndlun

Stigun blóðlýsubvageitrunarheilkennis	Lumoxiti skömmtun
Stig 2 Sannanir um eyðingu rauðkorna (rauðkornsbrot) og væg skerðing nýrnastarfsemi án klínískra afleiðinga	Fresta skömmtun þar til blóðlýsa og kreatínín í sermi hafa gengið til baka á stig 1 eða að upphafsgildum. Hætta gjöf Lumoxiti við endurkomu.
Stig 3 Rannsóknastofuniðurstöður með klínískum afleiðingum (t.d. blóðlýsa með versnandi nýrnabilun, depilblæðingar)	Hætta gjöf Lumoxiti.
Stig 4 Lífshættulegar afleiðingar (t.d. blæðing í miðtaugakerfi eða segamyndun/segarek eða nýrnabilun)	

Aukaverkanir eru stigaðar samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.03.

Háræðalekaheilkenni (capillary leak syndrome)

Sjúklingar sem fá háráðalekaheilkenni af stigi 2 eða hærra af skulu fá viðeigandi stuðningsmeðferð, þ.m.t. meðferð með barksterum til inntöku eða í bláæð og fylgjast skal með þyngd, gildum albúmins og blóðþrýstingi þar til heilkennið gengur til baka (sjá kafla 4.4).

Tafla 3 Stigun háráðalekaheilkennis og leiðbeiningar um meðhöndlun

Stigun háráðalekaheilkennis	Lumoxiti skömmtun
Stig 2 Með einkennum; ábending fyrir inngripi	Fresta skömmtun þar til einkenni hafa gengið til baka.
Stig 3 Veruleg einkenni; ábending fyrir inngripi	Hætta gjöf Lumoxiti.
Stig 4 Lífshættulegar afleiðingar; brýn ábending fyrir inngripi	

Aukaverkanir eru stigaðar eftir NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.03.

Hækkað kreatínín

Hjá sjúklingum með upphafsgildi kreatíníns í sermi innan eðlilegra marka skal gera hlé á skömmtun ef hækkun á kreatíníni er af stigi 2 eða hærra (hærra en 1,5-föld upphafsgildi eða efri eðlileg mörk). Gjöf Lumoxiti skal hefja að nýju þegar hækkun hefur gengið til baka að minnsta kosti að stigi 1 (1,0- til 1,5-föld upphafsgildi, eða er á milli efri marka eðlilegra gilda og 1,5-faldrá efri marka eðlilegra gilda).

Hjá sjúklingum með upphafsgildi kreatíníns í sermi af stigi 1 eða 2 skal gera hlé á skömmtun vegna hækkunar kreatíníns að stigi 3 eða hærra (hærra en 3-föld upphafsgildi eða efri eðlileg mörk). Gjöf Lumoxiti skal hafin að nýju þegar gildi hafa gengið til baka að upphafsgildum eða lægra.

Sjá kafla 4.4 vegna frekari upplýsinga um eftirlit og mat.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum (≥ 65 ára) (sjá Eftirlit með nýrnastarfsemi í kafla 4.4, og Aldraðir í köflum 4.8 og 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta Lumoxiti hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem styðja notkun moxetumomab pasudotox hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Moxetumomab pasudotox hefur ekki

verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá Eftirlit með nýrnastarfsemi í kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta Lumoxiti hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Moxetumomab pasudotox hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun Lumoxiti á ekki við hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára sem meðferð við háfrumuhvítblæði.

Lyfjagjöf

Lumoxiti er til notkunar í bláæð.

Þynntu lausnina skal gefa í bláæð á 30 mínútum. Nota skal innrennslisett með sæföri 0,22 mikrón slöngusíu sem bindur prótein lítið.

Eftir innrennsli skal skola bláæðarslönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf á sama hraða og innrennslið. Það tryggir að fullur skammtur af Lumoxiti er gefinn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Blóðlýsupvageitrunarheilkenni (HUS)

Greint hefur verið frá blóðlýsupvageitrunarheilkenni hjá sjúklingum sem fá meðferð með Lumoxiti og einkennist það af þrennu (triad) smáæðakvilla með rauðaleysandi blóðleysi (microangiopathic haemolytic anaemia), blóðflagnafæð og versnandi nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Forðast skal notkun Lumoxiti hjá sjúklingum með fyrri sögu um alvarlegan blóðsegasmáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) eða blóðlýsupvageitrunarheilkenni. Fyrirbyggjandi vökvagjöf er ráðlögð meðan á meðferð með Lumoxiti stendur (sjá kafla 4.2). Í rannsókn 1053 fengu sjúklingar með fjölda blóðflagna $\geq 100.000/\text{mm}^3$ lágskammta asetýlsalícýlsýru á degi 1 til og með degi 8 í hverri 28 daga meðferðarlothu sem forvörn gegn skertri nýrnastarfsemi.

Fylgjast skal með blóðefnagildum og gera heildarblóðkornatalningu fyrir hvern skammt og samkvæmt klínísku mati meðan á meðferð stendur. Einnig er ráðlagt að fylgjast með í miðri meðferðarlothu. Íhuga skal greiningu á blóðlýsupvageitrunarheilkenni hjá sjúklingum sem fá rauðaleysandi blóðleysi, versnandi eða skyndilega blóðflagnafæð, versnandi nýrnastarfsemi, hækkaðan blóðrauða og/eða LDH og hafa sannanir um blóðlýsu á grundvelli blóðfrumustroks útæðablóðs vegna rauðkornsbrots (peripheral blood smear schistocytes) (sjá kafla 4.2).

Tilvik blóðlýsupvageitrunarheilkennis geta verið lífshættuleg ef meðferð dregst með aukinni hættu á versnandi nýrnabilun sem þarf himnuskilun. Ef grunur er um blóðlýsupvageitrunarheilkenni skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð, þ.m.t. vökvappbót og eftirlit með blóðflæði, og íhuga skal sjúkrahúsinnlögn eftir klínísku ástandi. Komi blóðlýsupvageitrunarheilkenni af stigi 2 fram skal gera hlé á meðferð með Lumoxiti þar til einkenni hafa gengið til baka og henni hætt alfarið komi fram blóðlýsupvageitrunarheilkenni af stigi ≥ 3 (sjá kafla 4.2).

Háræðalekaheilkenni (CLS)

Greint hefur verið frá háráðalekaheilkenni hjá sjúklingum sem fá meðferð með Lumoxiti og einkennist það af blóðalbumínlákkun, lágþrýstingi, einkennum vökvaofhleðslu og blóðstyrkt (haemoconcentration) (sjá kafla 4.8).

Fyrir hvert Lumoxiti innrennsli skal fylgjast með þyngd og blóðþrýstingi sjúklings og eftir klínísku ástandi meðan á meðferð stendur. Meta skal sjúklinga m.t.t. teikna og einkenna háráðalekaheilkennis, þ.m.t. þyngdaraukning ($\geq 10\%$ frá degi 1 í yfirstandandi meðferðarlotu), lágþrýstingur, útlægur bjúgur, mæði eða hósti og lungnabjúgur og/eða háluútfæði. Auk þess geta breytingar á eftirfarandi rannsóknastofubreytum hjálpað við að greina háráðalekaheilkenni: blóðalbumínlákkun, hækkuð blóðkornaskil, hvítfrumnafjölgun og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.2).

Háræðalekaheilkenni getur verið lífshættulegt eða banvænt ef meðferð dregst. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar tafarlaust hvenær sem er ef teikn og einkenni háráðalekaheilkennis koma fram. Sjúklingum sem fá háráðalekaheilkenni skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð, þ.m.t. barkstera til inntöku eða í bláæð samhliða, og sjúkrahúsinnlögn eftir klínísku ástandi. Vegna háráðalekaheilkennis af stigi 2 skal gera hlé á Lumoxiti meðferð þar til einkenni hafa gengið til baka og henni skal hætt alfarið vegna háráðalekaheilkennis af stigi ≥ 3 (sjá kafla 4.2).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Sjúklingar sem fá blóðlýsupvageitrunarheilkenni, sem eru ≥ 65 ára eða sem við upphaf meðferðar eru með skerta nýrnastarfsemi geta verið í aukinni hættu á versnandi nýrnastarfsemi í kjölfar meðferðar með Lumoxiti (sjá kafla 4.8). Meðferð með Lumoxiti er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fyrir eru með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins ≤ 29 ml/mín.).

Fyrir hvert Lumoxiti innrennsli skal fylgjast með nýrnastarfsemi og eftir klínísku ástandi meðan á meðferð stendur. Gera skal hlé á skömmtun Lumoxiti hjá sjúklingum með kreatínínhækkun af stigi ≥ 3 eða ef fram kemur versnun frá upphafsgildi sem nemur 2 eða fleiri stigum (sjá kafla 4.2).

Innrennslistengd viðbrögð

Ef alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fram skal gera hlé á Lumoxiti innrennsli og hefja viðeigandi lækni meðferð. Gefa skal barkstera til inntöku eða í bláæð um það bil 30 mínútum áður en Lumoxiti innrennsli er hafið á ný, eða fyrir næsta/næstu Lumoxiti innrennsli. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um lyfjaforgjöf til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum.

Lumoxiti inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum. Moxetumomab pasudotox er raðbrigða ónæmiserfurefni sem binst sértækt við CD22+ B frumur. Á grundvelli verkunarháttar moxetumomab pasudotox er ekki búist við lyfhrifa- eða lyfjahvarfamilliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með moxetumomab pasudotoxi stendur og í að minnsta kosti 30 daga eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engin gögn frá mönnum eða dýrum eru fyrirbyggjandi til að meta hættuna af notkun moxetumomab pasudotoxi á meðgöngu. Á grundvelli verkunarháttar og skaðlegra áhrifa vegna moxetumomab pasudotox sem komið hafa fram hjá kvenöpum sem ekki eru með fangi, minnkuð líkamsþyngd meðtalin, má búast við að moxetumomab pasudotox valdi eiturverkun hjá móður og fósturvísi/fóstri

þegar það er gefið þunguðum konum. Ekki skal nota moxetumomab pasudotox á meðgöngu nema ef hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir föstrið.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um hvort moxetumomab pasudotox finnist í brjóstamjólki, frásög hjá og áhrif á brjóstmylkinginn eða áhrif á framleiðslu brjóstamjólkur. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Ákveða verður hvort brjóstagjöf er hætt eða meðferð með Lumoxiti er hætt, að teknu tilliti til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir konuna.

Frjósemi

Engin skaðleg áhrif moxetumomab pasudotox komu fram á þyngd æxlunarfæra eða vefjameinafræði æxlunarfæra eftir skömmtun hjá kynþroska öpum. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til að ákvarða bein hugsanleg áhrif á frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lumoxiti hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar um heildaröryggi Lumoxiti grundvallast á gögnum frá 80 sjúklingum úr rannsókn 1053 (3. stigs rannsókn).

Algengustu lyfjaaukaverkanirnar ($\geq 20\%$) af öllum stigum voru þjúgur (52,5%), ógleði (35,0%), innrennslistengd viðbrögð (25,0%), blóðalbúmínlækkun (21,3%) og aukning transamínasa (21,3%). Algengasta aukaverkunin af stigi 3 eða 4 var blóðlýsupvageitrunarheilkenni (6,3%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð með Lumoxiti var hætt alfarið komu fram hjá 10,0% sjúklinga. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð með Lumoxiti var hætt alfarið var blóðlýsupvageitrunarheilkenni (5,0%). Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að hlé var gert á skömmtun var hækun kreatíníns í sermi (2,5%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkum (system organ class (SOC)) samkvæmt MedDRA-kerfinu. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkunum raðað eftir tíðni, algengasta aukaverkunin fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika. Tíðniflokkur fyrir hverja aukaverkun er skilgreindur þannig: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4 Aukaverkanir hjá sjúklingum með þrálátt háfrumuhvítblæði sem fengu meðferð með Lumoxiti (n=80)

Líffæraflokkur (SOC)	Aukaverkanir	Tíðniflokkur
Blóð og eitlar	Blóðlýsupvageitrunarheilkenni	Algengar
Efnaskipti og næring	Blóðalbúmínlækkun ^a	Mjög algengar
Æðar	Háræðalekaheilkenni	Algengar
Meltingarfæri	Ógleði	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þjúgur ^b	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður	Aukinn transamínasi ^c	Mjög algengar
	Hækun kreatíníns í blóði	Mjög algengar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð ^d	Mjög algengar

^a Blóðalbúmínlækkun: nær til kjörheitanna „blóðalbúmínlækkun“ og „minnkun albúmíns í blóði“

^b Bjúgur: nær til allra kjörheita „útlægur bjúgur“, „bjúgur“, „staðbundinn bjúgur“, „bjúgur í andliti“, „bjúgur í augntóttarhimnu“ og „útlægur þroti“

^c Aukinn transamínasi: nær til „aukinn aspartat amínótransferasi“ og/eða „aukinn alanín amínótransferasi“

^d Innrennslistengd viðbrögð: nær til allra tilvika, óháð tengsla, eins og rannsakandi tilkynnti um eða sem skilgreind á afturvirknan hátt sem 2 eða fleiri tilvik framkomin samtímis af höfuðverk, sundli, lágþrýstingi, vöðvaverkjum, hita, hrolli, ógleði og/eða uppköstum á degi innrennslis á rannsóknarlyfi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðlýsuþvageitrunarheilkenni

Í rannsókn 1053 á sjúklingum með háfrumuhvítblæði sem fengu meðferð með Lumoxiti, kom blóðlýsuþvageitrunarheilkenni fram hjá 8,8% sjúklinga, þ.m.t. stig 3 hjá 5,0% og stig 4 hjá 1,3%.

Miðgildi tíma fram að því að blóðlýsuþvageitrunarheilkenni kom fyrst fram var 33 dagar (á bilinu: 9-92) og það getur komið fram í hvaða meðferðarlotu með Lumoxiti sem er. Flest tilvik blóðlýsuþvageitrunarheilkennis komu fram á fyrstu 9 dögum (á bilinu: 1-16) í meðferðarlotu. Miðgildi tíma fram að því að blóðlýsuþvageitrunarheilkenni gekk til baka var 23,5 dagar (á bilinu: 2-44). Öll tilvik gengu til baka, þ.m.t. tilvik þar sem notkun Lumoxiti var hætt.

Miðgildi úthreinsunar kreatínins við lok meðferðar (metið skv. Cockcroft-Gault) var hærra hjá sjúklingum sem ekki voru með blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (89 ml/mín., á bilinu 42-195) samanborið við sjúklinga með blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (76 ml/mín., á bilinu 19-96).

Sjá kafla 4.4 vegna klínískrar meðhöndlunar á blóðlýsuþvageitrunarheilkenni.

Háræðalekaheilkenni

Í rannsókn 1053 á sjúklingum með háfrumuhvítblæði sem fengu meðferð með Lumoxiti, kom háráðalekaheilkenni fram hjá 8,8% sjúklinga, meirihlutinn var af stigi 2. Það voru 2,5% tilvik af stigi 4.

Miðgildi tíma fram að því að háráðalekaheilkenni kom fram var 37 dagar (á bilinu: 5-92) og það getur komið fram í hvaða meðferðarlotu sem er. Flest tilvik háráðalekaheilkennis komu fram á fyrstu 9 dögum (á bilinu: 1-24) í meðferðarlotu. Öll tilvik gengu til baka, miðgildi tíma fram að þau gengu til baka var 36 dagar (á bilinu: 10-53).

Sjá kafla 4.4 vegna klínískrar meðhöndlunar á háráðalekaheilkenni.

Hækkun kreatínins í sermi

Í rannsókn 1053 var greint frá hækkun kreatínins að hámarki að 3-földum efri eðlilegum mörkum hjá 11,3% sjúklinga. Við lok meðferðar var gildi kreatínins í sermi innan eðlilegra marka hjá meirihluta (82,5%) sjúklinga. Gildi kreatínins í sermi voru áfram hækkuð yfir stig 2 hjá 5% sjúklinga, tveir þessara sjúklinga voru með blóðlýsuþvageitrunarheilkenni af stigi 3 eða 4.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð tilkynnt af rannsakanda eða skilgreind á afturvirknan hátt sem tvö eða fleiri einkenni um höfuðverk, sundl, lágþrýsting, vöðvaverki, hita, hroll, ógleði og/eða uppköst á meðferðardegi með rannsóknarlyfi komu fram hjá 25% sjúklinga, þ.m.t. stig 3 hjá 2,5% sjúklinga. Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram í hvaða meðferðarlotu sem er af Lumoxiti (sjá kafla 4.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í rannsókn 1053 voru 39% sjúklinga sem fengu meðferð með Lumoxiti 65 ára eða eldri. Hjá sjúklingum ≥ 65 ára var miðgildi úthreinsunar kreatínins við upphaf og við lok meðferðar lægra samanborið við sjúklinga < 65 ára (78 og 69 ml/mín. samanborið við 114 og 98 ml/mín., tilgreint í sömu röð).

Ónæmingargeta

Í rannsókn 1053 reyndust 88% sjúklinga (70/80) jákvæðir fyrir mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibodies (ADA)) (fyrir eða eftir meðferð). Fimmtíu og átta prósent (45/77) sjúklinga voru jákvæðir fyrir ADA áður en einhver meðferð með moxetumomab pasudotoxi átti sér stað og 66% (49/74) sjúklinga reyndust jákvæðir fyrir ADA meðan á meðferð stóð. Hlutleysandi mótefni gegn moxetumomab pasudotoxi fundust hjá 84% sjúklinga (67/80) á hvaða tímapunkti sem var. Engin klínískt mikilvæg áhrif ADA komu fram. Sjá Ónæmingargeta í kafla 5.2.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er fyrir ofskömmun moxetumomab pasudotox. Ef ofskömmun verður skal fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna aukaverkana, og hefja skal tafarlaust viðeigandi meðferð eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XC34

Verkunarháttur

Moxetumomab pasudotox er CD22-miðað ónæmiseitrefni hannað til að beina frumuskemmandi verkun stýfða *Pseudomonas* úteitursins að frumum sem tjá CD22 viðtakann. CD22 er prótein sem liggur í gegnum frumuhimnu B-eitilfruma eingöngu með svipaða eða hærri viðtakapétteleika á hárfumuhvítblæðisfrumum samanborið við eðlilegar B frumur. Forklínískar upplýsingar gefa til kynna að andkrabbameinsverkun moxetumomab pasudotox sé vegna bindingar ónæmiseitrefnisins við æxlisfrumur sem tjá CD22, með innhverfingu Lumoxiti-CD22 flókans í kjölfarið og úrvinnslu sem losar virka úteitrið PE38. Úteitrið flyst til frymisvökvans þar sem það óvirkjar lengingarþátt 2 (elongation factor 2) (EF-2) og veldur hömlun á próteinmyndun sem leiðir til stýrðs frumudaða.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með hárfumuhvítblæði leiddi meðferð með Lumoxiti til fækkunar á CD19+ B frumum í blóðrásinni. Í rannsókn 1053 fækkaði CD19+ B frumum í blóðrásinni um 89% frá upphafsgildum í kjölfar fyrstu þriggja innrennsla af Lumoxiti. Þessi fækkun viðhélst í að minnsta kosti einn mánuð eftir meðferð.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Lumoxiti var metið í rannsókn 1053, 3. stigs, fjölsetra rannsókn með einum hópi, hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt hárfumuhvítblæði. Rannsókn 1053 var gerð hjá sjúklingum með vefjafræðilega staðfest hárfumuhvítblæði eða afbrigði hárfumuhvítblæðis sem höfðu áður fengið að minnsta kosti 2 altækar meðferðir, þ.m.t. 1 meðferð með púrínnúkleósíðhliðstæðu (PNA), og þar sem þörf var fyrir meðferð á grundvelli eins af eftirtöldum viðmiðum: daukfyrningar $<1,0 \times 10^9/l$, blóðflögur $<100 \times 10^9/l$, blóðrauði $<10 \text{ g/dl}$ eða miltisstækkun með einkennum.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð, ónæmisfræðilega meðferð eða geislameðferð á innan við 4 vikum fyrir upphaf meðferðar, sjúklinga með sögu um ósamgena ígræðslu beinmergs, sjúklinga með þekkt meinvörp í heila, sjónu- eða ædulos eða kvilla sem ekki hefur náðst stjórn á, þ.m.t. sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á. Aðrir útilokandi þættir voru saga um segarek, þekktir meðfæddir ofstorkukvillar (hypercoagulable conditions), smáæðakvilli

með segamyndun/blóðlýsupvageitrunarheilkenni eða klínísk sönnun um alvarlega dreifða blóðstorknun.

Alls tóku 80 sjúklingar þátt; 77 með hefðbundið háfrumuhvítblæði og 3 með afbrigði háfrumuhvítblæðis. Við frumgreiningu var miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu 34 til 84), 79% voru karlar og 94% voru af hvítum kynstofni. Við upphaf voru 98% sjúklinga með ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 3 (á bilinu 2 til 11); allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með þúrínúkleósíðhliðstæðu, þ.m.t. 29% í samsetningu með rituximabi. Algengustu fyrri meðferðir voru rituximab einlyfjameðferð (51%), interferon-alfa (25%) og BRAF hemill (18%). Við upphaf voru 33% (26/80) sjúklinga með lágt blóðrauðagildi (<10 g/dl), 68% (54/80) sjúklinga voru með daufkyrningafæð (<1,0 x 10⁹) og 84% (67/80) sjúklinga voru með blóðflögufjölda <100 x 10⁹/l við upphaf. Nærri helmingur (48%) sjúklinga var með miltisstækkun í upphafi. Meðan á skimun stóð voru 23,8% sjúklinga með virka sýkingu sem nægileg stjórn hafði náðst á eða hafði gengið til baka fyrir upphaf meðferðar.

Sjúklingar fengu Lumoxiti 0,04 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á degi 1, 3 og 5 í hverri 28-daga meðferðarlotu í allt að 6 meðferðarlotur eða fram að staðfestri fullkominni svörun (complete response (CR)), sjúkdómsversnun, upphafi annarrar meðferðar eða óásættanlegri eitruverkun. Um það bil 63% sjúklinga luku 6 meðferðarlotum og 15% sjúklinga luku meðferð fyrir en eftir 6 meðferðarlotur með fullkomna svörun án staðfesta lágmarks sjúkdómsleifa (minimal residual disease (MRD)). Sjálfstæð eftirlitsnefnd (independent review committee (IRC)) lagði mat á verkun með því að nota viðmið tengd blóði, beinmerg og myndgreiningu sem aðlöguð voru frá fyrri rannsóknum á háfrumuhvítblæði og viðteknum leiðbeiningum.

Aðalverkunarniðurstöður rannsóknar 1053 voru viðvarandi fullkomin svörun (CR), staðfest með blóðmeinafræðilegum bata (blóðrauði ≥11,0 g/dl, daufkyrningar ≥1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥100 x 10⁹/l án blóðgjafar eða vaxtarþáttar í að minnsta kosti 4 vikur) sem stóð lengur en í 180 daga eftir að fullkomin svörun var metin af sjálfstæðri eftirlitsnefnd (IRC).

Þegar lokagreining fór fram (lokadagsetning 29. apríl 2019) var miðgildi eftirlits 24,6 mánuðir (á bilinu 1 til 72). Niðurstöður verkunar úr rannsókn 1053 eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5 Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með háfrumuhvítblæði í rannsókn 1053

	Lokagreining
	IRC (N=80)
Viðvarandi CR, CR með HR, tímalengd HR	
Viðvarandi CR (%) [95% CI]	36 [26; 48]
CR með HR ≥360 dagar, (%) [95% CI]	33 [22; 44]
Tímalengd HR frá upphafi CR, miðgildi í mánuðum [95% CI]	63 [36; 63]
CR og tími fram að CR	
CR ^a (%) [95% CI]	41 [30; 53]
Tími fram að CR, miðgildi í mánuðum [95% CI]	6 [5,7; 6,2]
Tímalengd CR, miðgildi í mánuðum [95% CI]	63 [36; 63]
HR, tímalengd HR og tími fram að HR	
Hlutfall HR (%) [95% CI]	80 [70; 88]
Tími fram að HR, miðgildi í mánuðum [95% CI]	1 [1,0; 1,2]
Tímalengd HR frá upphafi HR, miðgildi í mánuðum [95% CI]	46 [26; 72]
OR, tími fram að OR, lengd OR	
OR hlutfall (%) [95% CI]	75 [64; 84]
Tími fram að OR, miðgildi í mánuðum [95% CI]	6 [5,7; 5,9]
Tímalengd OR, miðgildi í mánuðum [95% CI]	67 [25; 67]
Hlutasvörun (Partial response (PR)) ^b (%)	34
Stöðugur sjúkdómur (SD) ^c (%)	15

IRC = Metið af sjálfstæðri eftirlitsnefnd (Independent Review Committee-Assessed); HR = Blóðmeinafræðilegur bati; CI = Öryggisbil; CR = Fullkomin svörun; OR = Heildarsvörun.

^a CR skilgreint sem hreinsun háfruma úr beinmerg með venjubundinni Hematoxylin & Eosin litun, uppræting eitlakvilla og/eða innflastækkunar með geislun, og blóðmeinafræðilegur bati

^b PR skilgreint sem $\geq 50\%$ fækkun eitilfruma í útæðum eða fjöldinn verður eðlilegur ($<500/\text{mm}^3$), eitlakvilli og/eða innflastækkun ganga til baka að hluta til, og blóðmeinafræðilegur bati.

^c SD skilgreint sem $\geq 50\%$ fækkun eitilfruma í útæðum, eitlakvilli og/eða innflastækkun ganga til baka að hluta til, og blóðmeinafræðilegur bati eða 50% bæting frá grunnildi fyrir blóðmeinatengdar breytur ef ekki nást skilyrði fyrir blóðmeinafræðilegan bata.

Lágmarks sjúkdómsleifar (MRD) voru metnar af sjálfstæðri eftirlitsnefnd (IRC) með ónæmisvefjaefnafræðilegu mati á beinmergssýnum. Þegar lokagreining fór fram voru 82% (27/33) þeirra 33 sjúklinga sem náðu fullkominni svörun (CR) í IRC-mati MRD-neikvæðir og 26 af þeim 29 sjúklingum (89,7%) sem náðu viðvarandi CR voru MRD-neikvæðir. Miðgildi tímalengdar CR var 12,0 mánuðir hjá MRD-jákvæðum sjúklingum ($n = 6$) og 62,8 mánuðir hjá MRD-neikvæðum sjúklingum ($n = 27$).

Greiningar á aðalendapunktum og aukaendapunktum hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum voru gerðar fyrir meðferðarþýðið (ITT), þ.m.t. aldur (<65 ár, ≥ 65 ár), kyn, ástand milta í upphafi (miltisnám, <14 cm, ≥ 14 cm), fjöldi fyrri meðferða með púrinúkleósíðhliðstæðu (PNA) (1, 2, >2) og vefjafræði háfrumuhvítblæðis (hefðbundið; afbrigði). Greiningarnar sýndu að áhrif á hlutfall viðvarandi fullkominnar svörunar (CR) og hlutfall CR hjá meirihluta undirhópa voru í samræmi við niðurstöður hjá meðferðarþýðinu. Hjá þátttakendum ≥ 65 ára var hlutfall viðvarandi CR 19% (95% CI: 8%; 38%) og hlutfall CR metið af IRC var 26% (95% CI: 12%; 47%). Upplýsingar eru takmarkaðar varðandi undirhópana fyrir miltisnám og gerð háfrumuhvítblæðis. Ekki var tilkynnt um fullkomna svörun; 2 af 4 sjúklingum í undirhópi sem gekkst undir miltisnám og 1 af 3 sjúklingum í undirhópi með afbrigði háfrumuhvítblæðis náðu hlutasvörun (PR).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Lumoxiti hjá öllum undirhópum barna við háfrumuhvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Aðrar upplýsingar

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf moxetumomab pasudotox voru rannsökuð hjá 68 sjúklingum með háfrumuhvítblæði í skammtinum 0,04 mg/kg gefið í bláæð á 30 mínútum á degi 1, 3 og 5 í 28-daga meðferðarlotu. Lyfjahvarfaleg útsetning jókst við síðari innrennsli samanborið við fyrsta innrennslið, sem líklegt er að tengist eyðingu illkynja B frumna eftir meðferð með moxetumomab pasudotoxi og fækkun á CD22 í kjölfarið. Öll þéttni við laggildi var hverfandi sem bendir til að uppsöfnun á moxetumomab pasudotox eigi sér ekki stað.

Dreifing

Byggt á lyfjahvarfagreiningu sem byggir ekki á hólfum (non-compartmental PK analysis) og í samræmi við einskorðun við utanfrumuvökva var meðaldreifingarrúmmál á degi 5 í meðferðarlotu 1 6,06 l, með einstaklingsbundinn breytileika (CV) sem nemur 46,3%.

Umbrot

Nákvæmri leið sem moxetumomab pasudotox umbrotnar eftir hefur ekki verið lýst. Eins og á við um önnur próteinlyf er búist við að moxetumomab pasudotox umbrotni eftir próteinleysandi niðurbrot í lítill peptíð og aminosýrur eftir fráliðunarleiðum (catabolic pathways).

Brotthvarf

Byggt á lyfjahvarfagreiningu sem byggir ekki á hölfum var áætluð altæk meðalúthreinsun (CV%) moxetumomab pasudotox á degi 5 í meðferðarlotu 1 4,8 l/klst. (82,3%) og meðalhelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) var 2,32 klst. (bil: 0,17 til 57,4). Einungis var hægt að mæla helmingunartíma brotthvarfs eftir fyrsta skammt (meðferðarlota 1 dagur 1) hjá 6 af 68 sjúklingum (meðal $t_{1/2}=0,98$ klst.).

Gert er ráð fyrir að aðalbrothvarfsleið moxetumomab pasudotox feli í sér CD22-miðlaða innhverfingu og próteinleysingu eða fráliðun (catabolism). Útskilnaður moxetumomab pasudotox um nýru hefur ekki verið rannsakaður. Gögn fyrir svipaða forvera (precursor) gefa til kynna að óbreytt prótein skiljist út í þvag. Þó er ekki gert ráð fyrir að útskilnaður um nýru sé meiriháttar brotthvarfsleið vegna stærðar sameindarinnar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur (34 til 84 ára), kyn, kynþáttur, væg skerðing á lifrarstarfsemi (heildar-gallrauði > efri eðlileg mörk til 1,5 x efri eðlileg mörk eða ASAT > efri eðlileg mörk; n=7) eða væg skerðing á nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins 60-89 ml/mín.; n=19) hafði engin áhrif sem skipta máli klínískt á lyfjahvörf moxetumomab pasudotox, byggt á lyfjahvarfagreiningu sem byggir ekki á hölfum eftir skýribreytum. Þegar skammtað var eftir líkamsþyngd kom fram tilhneiging til aukinnar útsetningar með hækkandi líkamsþyngd. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð varðandi þessa þyðishopa.

Moxetumomab pasudotox hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildargallrauði >1,5 x efri eðlileg mörk eða ASAT = hver sem er) og miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins <60 ml/mín.).

Ónæmingargeta

Tilhneiging er til lækkunar á C_{max} samfara hækkun ADA títra (mótefna gegn lyfinu) í síðari meðferðarlotum (meðferðarlota 3 og áfram); þó er ekki hægt að draga ályktanir vegna takmarkana líftækniáferða við greiningu moxetumomab pasudotox þegar ADA títrar eru háir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif og stökkbreytandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif moxetumomab pasudotox eða eiturverkun á erfðaefni.

Eiturverkun eftir endurtekna skammta

Moxetumomab pasudotox var rannsakað hjá cynomolgus öpum í 13 vikur. Við skammt sem var ≥ 10 -faldur ráðlagður skammtur hjá mönnum kom fram við smásjárskoðun lítilsháttar til meðalmikil hrörnun á hjartavef, án samsvarandi breytinga á hjartalínuriti. Við skammt sem var um það bil 34-faldur ráðlagður skammtur hjá mönnum komu fram sannanir við smásjárskoðun um tróðfrumnaþjölgun og öxulhrörnun í heila og mænu, tilgreint í þeirri röð, ásamt niðurstöðu um skjálfta.

Eiturverkun á æxlun

Rannsóknir á firjósemi dýra hafa ekki verið gerðar með moxetumomab pasudotoxi. Í 3 mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá kynþroska cynomolgus öpum komu engin skaðleg áhrif fram á æxlunarferum karl- eða kvendýra við skammta sem voru um það bil 34-faldur ráðlagður skammtur hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Þykknisstofn

Natríum díhýdrógenfosfateinhýdrat

Súkrósi

Glýsín
Polysorbat 80
Natríumhýdroxíð

Lausn (varðveisluefni)

Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Polysorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki hefur komið fram ósamrýmanleiki á milli Lumoxiti og natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) í polyvínýlklóríð eða polyolefín innrennslispokum fyrir bláæðagjöf.

Ekki gefa önnur lyf samtímis um sömu bláæðaslöngu.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

4 ár.

Lumoxiti þykkni (þ.e. blandaður Lumoxiti þykknisstofn)

Lumoxiti þykkni skal þynna frekar strax.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema ef aðferðin við blöndun útiloki hættuna á örverumengun, skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími á tilbúnu lyfi og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Lumoxiti lausn (þ.e. þynnt Lumoxiti þykkni í innrennslispokanum)

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúins lyfs í 24 klukkustundir við 2°C - 8°C eða í 4 klukkustundir við stofuhita allt að 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og skal venjulega ekki vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C - 8°C, nema ef þynning hefur farið fram við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Lumoxiti 1 mg þykknisstofn er í hettuglasi úr gleri, gerð 1, með teygjanlegum tappa og dökkblárri álhettu sem fletta má af.

1 ml lausnin (varðveisluefni) er í hettuglasi úr gleri, gerð 1, með teygjanlegum tappa og dökkgrárri álhettu sem fletta má af.

Hver pakking inniheldur:

- 2 hettuglös með þykknisstofni og 1 hettuglas með lausn (varðveisluefni) eða

- 3 hettuglös með þykkisstofni og 1 hettuglas með lausn (varðveisluefni)

Ekki er víst að báðar þakningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eingöngu einnota. Lumoxiti þykkisstofn verður að blanda og þynna af heilbrigðisstarfsmanni með smitgátartækni.

Skref 1: Skammtur reiknaður

- Reiknið skammtinn (mg) og fjölda hettuglasa af Lumoxiti þykkisstofni (1 mg/hettuglas) sem blanda skal.
Fjöldi hettuglasa af Lumoxiti þykkisstofni = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{þyngd sjúklings (kg)}}{1 \text{ mg/hettuglas}}$
 - Ekki námunda niður fyrir hluta af hettuglasi. Til dæmis myndi einstaklingur sem vegur 55 kg þurfa 3 hettuglös af Lumoxiti þykkisstofni.
- Einstaklingsmiðið skömmtun á grundvelli raunverulegrar líkamspyngdar sjúklingsins áður en fyrsti skammtur í fyrstu meðferðarlotunni er gefinn.
 - Einungis skal breyta skammti á milli meðferðarlota þegar meiri breyting á þyngd en 10% kemur fram frá þeirri þyngd sem notuð var til að reikna út fyrsta skammtinn í fyrstu meðferðarlotunni. Ekki skal gera breytingu á skammti meðan á meðferðarlotu stendur.

Skref 2: Blöndun Lumoxiti hettuglasa

Lumoxiti þykkisstofn verður að blanda með vatni fyrir stungulyf. Vatn fyrir stungulyf fylgir ekki með í þakningunni.

Lausn (varðveisluefni) fylgir með í Lumoxiti öskjunni og er bætt í innrennslispokann áður en blönduðum þykkisstofni er bætt í. **Ekki má nota þessa lausn (varðveisluefni) til að blanda þykkisstofninn.**

- Blandið hvert hettuglas með Lumoxiti þykkisstofni með 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf.
 - Beinið vatni fyrir stungulyf að veggjum hettuglassins og ekki beint að frostþurrkuðu duftinu.
 - Lokapéttni af blönduðum Lumoxiti þykkisstofni (þ.e. Lumoxiti þykkni) í hettuglasinu er 1 mg/ml.
- Sveiflið hettuglasinu varlega þar til duftið er uppleyst að fullu. Hvolfið hettuglasinu til að ganga úr skugga um að allt duftið í hettuglasi sé uppleyst. Ekki hrista.
- Skoðið hvort Lumoxiti þykknið sé tært til aðeins ópallýsandi, litlaust til aðeins gult og án sjáanlegra agna. Ekki nota ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur einhverjar agnir.

Eftir blöndun skal strax haldið strax áfram með þynninguna eins og lýst er í skrefum 3 og 4. Ekki geyma Lumoxiti þykknið.

Skref 3: Innrennslispoki útbúinn

Lausninni (varðveisluefni) má eingöngu bæta í innrennslispokann. Bæta verður lausninni (varðveisluefni) í innrennslispokann áður en Lumoxiti þykkni er bætt í.

Aðeins skal nota 1 hettuglas af lausn (varðveisluefni) fyrir hvern innrennslispoka. Auka hettuglasi/glösom með lausn (varðveisluefni) skal farga.

- Útvegið innrennslispoka með 50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf.
- Bætið við 1 ml af lausn (varðveisluefni) í innrennslispokann.
 - Hvolfið pokanum varlega til að blanda lausnina. Ekki hrista.

Skref 4: Bætið Lumoxiti þykkni í innrennslispokann

Dragið rúmmálið sem þarf (reiknað út í skrefi 1) af Lumoxiti þykkni úr blönduðu(m) hettuglasi/glösom.

- Dælið Lumoxiti þykkni úr blönduðu(m) hettuglasi/hettuglösnum í innrennslispokann sem inniheldur 50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og 1 ml af lausn (varðveisluefni).
- Hvolfið pokanum varlega til að blanda lausnina. Ekki hrista.
- Skoðið þynnt Lumoxiti þykknið (þ.e. Lumoxiti lausnina). Ekki nota þessa lausn ef hún er skýjuð eða inniheldur einhverjar agnir.

Eftir þetta þynningarskref skal gefa Lumoxiti lausnina (úr endanlegum innrennslispoka) sem innrennsli strax (skref 5).

Skref 5: Gjöf Lumoxiti

- Gefið Lumoxiti lausnina strax sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Notið innrennslissett sem er með sæfða, 0,22 míkron slöngusíu sem bindur prótein lítið.
- Ekki blanda Lumoxiti við önnur lyf eða gefa sem innrennsli með öðrum lyfjum.
- Eftir innrennsli skal skola bláæðaslönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf á sama hraða og innrennslið. Það tryggir að fullur skammtur af Lumoxiti er gefinn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1522/001	2 hettuglös + 1 hettuglas
EU/1/20/1522/002	3 hettuglös + 1 hettuglas

9. DAGSETNING FYRSTU UTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLIUM UNÐANTEKNINGARTILVIK

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr, Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að meta frekar öryggi og verkun moxetumomab pasudotox við reglubundnar klínískar starfsvenjur sem meðferð á sjúklingum með endurkomið eða þrálátt háfrumuhvítblæði (HCL) (eftir að hafa áður fengið að minnsta kosti tvær altækar meðferðir, þ.m.t. meðferð með þúrinnúkleósíðhliðstæðu (PNA)) skal markaðsleyfishafinn gera og leggja fram niðurstöður rannsóknar sem byggir á gögnum úr sjúkraskrá sjúklinga með HCL samkvæmt rannsóknaráætlun sem samþykkt hefur verið.	Árlega sem hluta af árlega endurmatinu

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lumoxiti 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn moxetumomab pasudotox

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 1 mg moxetumomab pasudotox.
Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 1 mg/ml moxetumomab pasudotox.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Þykknisstofn
Natríum díhýdrógenfosfateinhýdrat
Súkrósi
Glýsín
Polysorbat 80
Natríumhýdroxíð

Lausn (varðveisluefni)
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Polysorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn

2 hettuglös með þykknisstofni

3 hettuglös með þykknisstofni

1 hettuglas með lausn (varðveisluefni) – bætið eingöngu við pokann með natríumklóríði

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C- 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIÐA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1522/001 2 hettuglös + 1 hettuglas

EU/1/20/1522/002 3 hettuglös + 1 hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ STOFNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lumoxiti 1 mg þykknisstofn
moxetumomab pasudotox
i.v. eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMAL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

AstraZeneca

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ LAUSN (VARÐVEISLUEFNI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lausn (varðveisluefni)
Lumoxiti

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

Bætið eingöngu við pokann með natriumklóríði
AstraZeneca

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lumoxiti 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn moxetumomab pasudotox

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lumoxiti og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Lumoxiti
3. Hvernig Lumoxiti er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lumoxiti
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lumoxiti og við hverju það er notað

Hvað Lumoxiti er

Lumoxiti inniheldur virka efnið moxetumomab pasudotox.

Við hverju Lumoxiti er notað

Lumoxiti er notað eitt og sér við meðferð á sjaldgæfu krabbameini sem kallast háfrumuhvítblæði (hairy cell leukaemia (HCL)) þegar beinmergurinn myndar óeðlilegar hvítar blóðfrumur. Það er ætlað til notkunar hjá fullorðnum þegar:

- krabbameinið hefur komið aftur, eða
- fyrri meðferð hefur ekki virkað.

Lumoxiti er handa sjúklingum sem hafa að minnsta kosti fengið 2 aðrar meðferðir við háfrumuhvítblæði, þ.m.t. tegund af lyfi sem er kallað púrínnúkleósíðhliðstæða (purine nucleoside analogue).

Verkun Lumoxiti

Lumoxiti verkar með því að tengjast við frumur sem eru með prótein sem kallast CD22.

Háfrumuhvítblæðis (HCL) frumur eru með þetta prótein. Eftir tengingu við HCL frumur flytur lyfið efni inni frumurnar sem veldur dauða HCL fruma.

2. Áður en þér er gefið Lumoxiti

Ekki má nota Lumoxiti:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir moxetumomab pasudotoxi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Lumoxiti er notað ef:

- þú hefur fengið æða- og nýrnasjúkdóm sem kallast blóðlýsupvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome (HUS)). Blóðlýsupvageitrunarheilkenni er alvarleg aukaverkun Lumoxiti (sjá kafla 4).
- blóðsegar hafa myndast í smáum æðum vegna sjúkdóms sem kallast blóðsegasmáæðakvilli (TMA).
- vökvi hefur lekið úr smáum æðum inn í líkamann, kallast háráðalekaheilkenni (CLS). CLS er alvarleg aukaverkun Lumoxiti (sjá kafla 4).
- þú ert með nýrnvandamál.

Sjúklingar sem hafa áður fengið eitthvert af ofantöldu geta verið í meiri hættu á að fá þessa kvilla aftur meðan á meðferð með Lumoxiti stendur. Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú telur að eitthvað hér fyrir ofan eigi við um þig (eða ef þú ert í vafa) áður en þú notar lyfið.

Próf og eftirlit

Fyrir meðferð með Lumoxiti og meðan á henni stendur getur lækinn athugað blóðþrýstinginn hjá þér og þyngd og gert nokkur próf. Til dæmis gæti þurft að taka blóð- og þvagprufur til að fylgjast með nýrnastarfsemi.

Börn og unglingar

Ekki skal nota Lumoxiti hjá börnum og unglungum því það hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með háfrumuhvítblæði yngri en 18 ára vegna þess hve háfrumuhvítblæði er sársjaldgæft í þessum aldurshópum.

Notkun annarra lyfja samhliða Lumoxiti

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Getnaðarvörn, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvörn

Þú verður að nota áhrifaríka getnaðarvörn ef þú ert kona sem getur orðið þunguð meðan þú færð meðferð með Lumoxiti. Þú verður að halda áfram að nota getnaðarvörn í að minnsta kosti 30 daga eftir seinasta skammtinn. Talaðu við lækinn um heppilegustu getnaðarvörnina fyrir þig.

Meðganga

Segðu læknum frá því ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þú ráðgerir að eignast barn. Það er vegna þess að Lumoxiti getur skaðað ófætt barn þitt.

- Ekki nota Lumoxiti á meðgöngu – nema þú og lækinn eruð sammála um að það sé besti kosturinn.
- Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Lumoxiti stendur – láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita strax.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Ekki er vitað hvort Lumoxiti berst í brjóstmjólk.

- Þú og lækinn skuluð ákveða hvað er best fyrir þig og barnið.
- Það getur þýtt að þú hafir ekki barn á brjósti og færð Lumoxiti eða að þú hafir barn á brjósti og notir ekki Lumoxiti.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Lumoxiti hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkun véla. Ef hins vegar þér líður eins og þú getir ekki einbeitt þér nægilega vel og brugðist hratt við skaltu gæta varúðar við akstur og notkun véla.

Lumoxiti inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Lumoxiti er gefið

Heilbrigðisstarfsmaður verður að blanda og þynna lyfið. Þú færð Lumoxiti gefið á sjúkrahúsi eða á læknastofu af reyndum lækni eða hjúkrunarfræðingi.

Læknirinn reiknar út skammtinn sem hentar þér byggt á þyngd þinni.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Lumoxiti með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á degi 1, 3 og 5 í hverri 28-daga meðferðarlotu. Þú getur fengið allt að 6 meðferðarlotur. Læknirinn ákveður hve margar meðferðarlotur þú þarft.

Fyrir hvert Lumoxiti innrennsli verða þér gefin önnur lyf til að hjálpa við að draga úr aukaverkunum, þ.m.t. viðbrögðum sem tengjast innrennslinu (sjá kafla 4).

Þér verða gefnir vökvar með innrennsli fyrir og eftir hvert Lumoxiti innrennsli til að hjálpa við að koma í veg fyrir blóðlýsuþvageitrunarheilkenni. Blóðlýsuþvageitrunarheilkenni er alvarleg aukaverkun lyfsins (sjá kafla 4). Það er mikilvægt að drekka 2 til 3 lítra af vökva á hverjum degi fyrstu 8 daga hvernar 28-daga meðferðarlotu, samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Ef þú gleymir Lumoxiti meðferðartíma

Hafðu tafarlaust samband við lækninn til að fá annan meðferðartíma. Það er mjög mikilvægt að þú missir ekki af skammti af þessu lyfi.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

- **Lumoxiti getur valdið nokkrum alvarlegum aukaverkunum. Segðu lækninum eða hjúkrunarfræðingi tafarlaust frá ef þú ert með einhverja af eftirtöldum aukaverkunum því verið getur að það þurfi að meðhöndla þær og verið getur að gera verði hlé á meðferð með Lumoxiti eða stöðva hana:**
- Blóðugur niðurgangur, kvíðverkur, uppköst, hiti, þreytutilfinning, ringlun, minnkun þvagmagns eða dökkt þvag eða óvenjulegar blæðingar eða mar. Þetta geta verið einkenni æða- og nýrnasjúkdóms sem heitir blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (HUS) (**algengar**, geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Hröð þyngdaraukning, lágur blóðþrýstingur, sundl eða svimi, þroti í handleggjum og fótleggjum, mæði eða hósti. Þetta geta verið einkenni vökvaleka úr smáum æðum inn í líkamann, kallast háráðalekaheilkenni (CLS) (**algengar**, geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Viðbrögð meðan á innrennsli stendur geta komið fram hvenær sem er meðan á innrennsli stendur og í hvaða meðferðarlotu sem er (**mjög algengar**, geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Einkenni geta verið höfuðverkur, sundl, lágur blóðþrýstingur, vöðvaverkir, hiti, hrollur, ógleði eða uppköst.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þroti í andliti, augun, handleggjum og fótleggjum (bjúgur)
- minnkun á magni próteins sem kallast albúmín í blóði
- aukið magn lifrarensíma
- aukið magn kreatíníns í blóði
- ógleði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lumoxiti

Þú færð Lumoxiti á sjúkrahúsi eða á læknastofu og heilbrigðisstarfsfólkið er ábyrgt fyrir rétttri geymslu. Geymsluskilyrði eru eftirfarandi:

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofin hettuglös:

- Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
- Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.
- Má ekki frjósa.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lumoxiti inniheldur

- Virka efnið er moxetumomab pasudotox. Hvert hettuglas með stofni inniheldur 1 mg af moxetumomab pasudotoxi. Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 1 mg/ml moxetumomab pasudotox.
- Önnur innihaldsefni í stofninum eru natríum díhýdrógenfosfateinhýdrat, súkrósi, glýsín, polysorbat 80 og natríumhýdroxíð (sjá kafla 2 „Lumoxiti inniheldur natríum“).
- Lausnin (varðveisluefni) inniheldur sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, polysorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Lumoxiti og pakkningastærðir

Lumoxiti er stofn fyrir innrennslisþykki, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn.

- Stofninn er hvítur til beinhvítur.
- Lausnin (varðveisluefni) er litlaus til aðeins gul, tær lausn.

Hver Lumoxiti pakkning inniheldur annaðhvort:

- 2 hettuglös með þykkisstofni og 1 hettuglas með lausn (varðveisluefni) eða
- 3 hettuglös með þykkisstofni og 1 hettuglas með lausn (varðveisluefni)

Þykkisstofninn og lausnin (varðveisluefni) fást hvort í aðskildum glerhettuglösum með tappa og álinnsigli.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
LyfjagjöfTel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Lyfjagjöf

Lumoxiti er til notkunar í bláæð.

Lumoxiti þykknisstofn verður að blanda og þynna af heilbrigðisstarfsmanni með smitgátartækni.

Skref 1: Skammtur reiknaður

- Reiknið skammtinn (mg) og fjölda hettuglasa af Lumoxiti þykknisstofni (1 mg/hettuglas) sem blanda skal.

$$\text{Fjöldi hettuglasa af Lumoxiti þykknisstofni} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{þyngd sjúklings (kg)}}{1 \text{ mg/hettuglas}}$$

- Ekki námunda niður fyrir hluta af hettuglasi. Til dæmis myndi einstaklingur sem vegur 55 kg þurfa 3 hettuglös af Lumoxiti þykknisstofni.
- Einstaklingsmiðið skömmtun á grundvelli raunverulegrar líkamspýngdar sjúklingsins áður en fyrsti skammtur í fyrstu meðferðarlotunni er gefinn.
 - Einungis skal breyta skammti á milli meðferðarlota þegar meiri breyting á þyngd en 10% kemur fram frá þeirri þyngd sem notuð var til að reikna út fyrsta skammtinn í fyrstu meðferðarlotunni. Ekki skal gera breytingu á skammti meðan á meðferðarlotu stendur.

Skref 2: Blöndun Lumoxiti hettuglasa

Lumoxiti þykknisstofn verður að blanda með vatni fyrir stungulyf. Vatn fyrir stungulyf fylgir ekki með í pakkningunni.

Lausn (varðveisluefni) fylgir með í Lumoxiti öskjunni og er bætt í innrennslispokann áður en blönduðum þykknisstofni er bætt í. **Ekki má nota þessa lausn (varðveisluefni) til að blanda þykknisstofninn.**

- Blandið hvert hettuglas með Lumoxiti þykknisstofni með 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf.
 - Beinið vatni fyrir stungulyf að veggjum hettuglassins og ekki beint að frostþurrkuðu duftinu.

- Lokapéttni af blönduðum Lumoxiti þykkisstofni (þ.e. Lumoxiti þykkni) í hettuglasinu er 1 mg/ml.
- Sveiflið hettuglasinu varlega þar til duftið er uppleyst að fullu. Hvolfið hettuglasinu til að ganga úr skugga um að allt duftið í hettuglasi sé uppleyst. Ekki hrista.
- Skoðið hvort Lumoxiti þykknið sé tært til aðeins ópallýsandi, litlaust til aðeins gult og án sjáanlegra agna. Ekki nota ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur einhverjar agnir.

Eftir blöndun skal strax haldið strax áfram með þynninguna eins og lýst er í skrefum 3 og 4. Ekki geyma Lumoxiti þykknið.

Skref 3: Innrennslispoki útbúinn

Lausninni (varðveisluefni) má eingöngu bæta í innrennslispokann. Bæta verður lausninni (varðveisluefni) í innrennslispokann áður en Lumoxiti þykkni er bætt í.

Aðeins skal nota 1 hettuglas af lausn (varðveisluefni) fyrir hvern innrennslispoka. Auka hettuglasi/glösum með lausn (varðveisluefni) skal farga.

- Útvegið innrennslispoka með 50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf.
- Bætið við 1 ml af lausn (varðveisluefni) í innrennslispokann.
 - Hvolfið pokanum varlega til að blanda lausnina. Ekki hrista.

Skref 4: Bætið Lumoxiti þykkni í innrennslispoka

Dragið rúmmálið sem þarf (reiknað út í skrefi 1) af Lumoxiti þykkni úr blönduðu(m) hettuglasi/glösum.

- Dælið Lumoxiti þykkni úr blönduðu(m) hettuglasi/hettuglösum í innrennslispokann sem inniheldur 50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og 1 ml af lausn (varðveisluefni).
- Hvolfið pokanum varlega til að blanda lausnina. Ekki hrista.
- Skoðið þynnt Lumoxiti þykknið (þ.e. Lumoxiti lausnina). Ekki nota ef þessi lausn er skýjuð eða inniheldur einhverjar agnir.

Eftir þetta þynningarskref skal gefa Lumoxiti lausnina (úr endanlegum innrennslispoka) sem innrennsli strax (skref 5).

Skref 5: Gjöf Lumoxiti

Lumoxiti er til notkunar í bláæð.

- Gefið Lumoxiti lausnina strax sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Notið innrennslissett sem er með sæfða, 0,22 míkron slöngusíu sem bindur prótein lítið.
- Ekki blanda Lumoxiti við önnur lyf eða gefa sem innrennsli með öðrum lyfjum.
- Eftir innrennsli skal skola bláæðaslönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf á sama hraða og innrennslið. Það tryggir að fullur skammtur af Lumoxiti er gefinn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Geymsluskilyrði

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Sjá geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins í kaflanum hér á eftir um geymsluþol.

Geymsluþol

Lumoxiti er eingöngu einnota.

Órofið hettuglas:

- 4 ár.

Lumoxiti þykkni (þ.e. blandaður Lumoxiti þykknisstofn):

- Lumoxiti þykknið skal þynna frekar strax.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema ef aðferðin við blöndun útiloki hættuna á örverumengun, skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími á tilbúnu lyfi og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Lumoxiti lausn (þ.e. þynnt Lumoxiti þykkni í innrennslispokanum):

- Eftir þynningu Lumoxiti þykknisins skal gefa Lumoxiti lausnina (í endanlegum innrennslispoka) sem innrennsli strax.
- Heildartíminn frá því að blöndun hettuglass með Lumoxiti þykknisstofni hefst þar til innrennsli hefst skal ekki vera lengri en 4 klukkustundir við stofuhita (allt að 25°C).
- Ef innrennslispokinn er ekki notaður strax, skal geyma hann í kæli við 2°C til 8°C og nota innan 24 klukkustunda frá því að hettuglas með Lumoxiti þykknisstofni var fyrst rofið. Má hvorki fíjóna ná hrista.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI IV

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS
SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi