

*Neberegištuotas vaisinis preparatas*

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lumoxiti 1 mg milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename miltelių koncentratui flakone yra 1 mg moksetumomabo pasudotokso (*moxetumomabum pasudotoxum*).

Ištirpinus injekciniam vandenyje, flakone susidaro galutinė 1 mg/ml moksetumomabo pasudotokso koncentracija.

Moksetumomabas pasudotoksas gaminamas *Escherichia coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui

Milteliai koncentratui: balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai

Tirpalas (stabilizatorius): nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvo skaidrus tirpalas, kurio pH – 6,0.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lumoxiti skiriamas suaugusių pacientų, sergančių atsinaujinusia arba refrakterine plaukuotųjų ląstelių leukemija (PLL), monoterapijai po bent 2 anksčiau taikytų sisteminių gydymų, įskaitant purino nukleozidų analogų (PNA) vartojimą.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama Lumoxiti dozė – 0,04 mg/kg. Ji infuzuojama į veną per 30 min. kiekvieno 28 dienų gydymo kurso 1-ą, 3-ią ir 5-ą dienomis. Taikomi ne daugiau kaip 6 kursai, gydoma ne ilgiau kaip iki ligos progresavimo pradžios arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Gydytojas gali nutraukti gydymą savo nuožiūra, jeigu nebaigus 6 kursų pasiekiamas pilnutinis atsakas (angl. *complete response*, CR) ir nėra minimalių išliekančių židinių (angl. *minimal residual disease*, MRD).

#### *Skysčių vartojimas*

Pacientams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, prieš kiekvieną Lumoxiti infuziją ir po jos reikia sulašinti į veną po 1 litrą izotoninio tirpalo (pvz., dekstrozės 50 mg/ml [5 %] ir natrio chlorido 9 mg/ml [0,9 %] arba 4,5 mg/ml [0,45 %] injekcinio tirpalo) per 2-4 val. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, lašinama po 0,5 litro.

Pacientams reikia vartoti pakankamai skysčių (reikia patarti išgerti po 3 litrus per parą kiekvieną iš 8 pirmų kiekvieno 28 dienų gydymo kurso dienų). Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, rekomenduojama išgerti 2 litrus per parą.

Būtina stebėti skysčių pusiausvyrą, kad nesusidarytų jo perteklius (žr. 4.4 skyrių).

#### *Premedikacija*

30-90 min. prieš kiekvieną Lumoxiti infuziją reikia atlikti premedikaciją geriamuoju antihistamininiu vaistiniu preparatu (pvz., hidroksizinu arba difenhidraminu), antipiretiku (pvz., paracetamoliu) ir histamino receptorių Nr. 2 antagonistu (pvz., ranitidinu, famotidinu arba cimetidinu).

Ją daryti prasidėjus stipriai išreikštai su infuzija susijusiai reakcijai, žr. 4.4 skyriuje.

#### Dozės koregavimas

Lumoxiti vartojimą reikia atidėti ir (arba) baigti, jei pasireikštų žemiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų.

Hemolizinis ureminis sindromas (HUS) ir kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS) identifikuojami remiantis klinikiniais duomenimis (žr. 1 lentelę).

#### **1 lentelė. Stebėjimas dėl HUS ir KPS**

	<b>HUS</b>	<b>KPS</b>
<b>Stebimi rodikliai</b>	<p>Prieš kiekvieną infuziją patikrinkite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemoglobino koncentraciją;</li> <li>• trombocitų kiekį;</li> <li>• kreatinino koncentraciją serume;</li> <li>• LDH aktyvumą;</li> <li>• netiesioginio bilirubino koncentraciją.</li> </ul>	<p>Prieš kiekvieną infuziją patikrinkite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kūno svorį;</li> <li>• kraujospūdį;</li> <li>• albumino koncentraciją.</li> </ul>
<b>Vertinimas</b>	<p>HUS diagnozės galimybę reikia įvertinti, jeigu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ne dėl ligos hemoglobino koncentracija sumažėtų 1 g/dl arba trombocitų kiekis pasidarytų <math>&lt; 25\,000/\text{mm}^3</math>;</li> <li>• ir</li> <li>• pasireikštų 2 laipsnio kreatinino koncentracijos padidėjimas (ji 1,5-3 kartus viršytų pradinę arba viršutinę normos ribą).</li> </ul> <p>Pagal aukščiau nurodytus duomenis įtarus HUS, reikia tuoj pat patikrinti LDH aktyvumą kraujyje, netiesioginio bilirubino koncentraciją bei ar šistocitai kraujo tepinėlyje nerodo hemolizės.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeigu kūno svoris, palyginus su pirmąja gydymo kurso diena, padidėjo <math>\geq 10\%</math> ir yra hipotenzija, tai reikia skubiai patikrinti, ar nėra periferinės edemos, hipoalbuminemijos arba kvėpavimo sutrikimų simptomų (dusulio ar kosulio).</li> <li>• Įtarus KPS reikia patikrinti, ar nesumažėjęs deguonies įsotinimas bei ar nėra plaučių edemą ir (arba) serozinę efuziją rodančių duomenų.</li> </ul>

#### *Hemolizinis ureminis sindromas (HUS)*

Pasireiškus 2 ar didesnio laipsnio HUS, būtina taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones ir atstatyti skysčio kiekį stebint kraujo cheminius rodiklius, bendrą kraujo vaizdą ir inkstų funkciją (kreatinino koncentraciją serume ir / arba aGFG), kol HUS praeis (žr. 4.4 skyrių).

#### **2 lentelė. HUS laipsniai ir gydymo metodika**

HUS laipsnis	Lumoxiti dozavimas
<b>2 laipsnio</b> Duomenys, rodantys eritrocitų irimą (šistocitozė) ir lengvą inkstų nepakankamumą be klinikinių pasekmių	Atidėti Lumoxiti vartojimą, kol hemolizės ir kreatinino koncentracijos serume rodikliai pasidarys 1 laipsnio arba tokie kaip iki gydymo. Atsinaujinus baigti Lumoxiti vartojimą visam laikui.
<b>3 laipsnio</b> Laboratoriniai duomenys su klinikinėmis pasekmėmis (pvz., hemolizė su progresuojančiu inkstų nepakankamumu, petechijos)	Baigti Lumoxiti vartojimą visam laikui.
<b>4 laipsnio</b> Gyvybei pavojingos pasekmės (pvz., kraujavimas CNS arba trombozė / embolija arba inkstų nepakankamumas)	

Nepageidaujamų reakcijų laipsniai nurodyti pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendrųjų nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) 4.03 versiją.

#### *Kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS)*

Pasireiškus 2 ar didesnio laipsnio KPS, būtina taikyti atitinkamą palaikomąjį gydymą, įskaitant kortikosteroidus per burną arba į veną bei svorio, albumino koncentracijos ir kraujospūdžio stebėjimą, kur praeis KPS (žr. 4.4 skyrių).

#### **3 lentelė. KPS laipsniai ir gydymo metodika**

KPS laipsnis	Lumoxiti dozavimas
<b>2 laipsnio</b> Yra simptomų, reikia intervencijos.	Atidėti vartojimą, kol simptomai praeis.
<b>3 laipsnio</b> Yra stipriai išreikštų simptomų, reikia intervencijos.	Baigti Lumoxiti vartojimą visam laikui.
<b>4 laipsnio</b> Gyvybei pavojingos pasekmės, reikia skubios intervencijos.	

Nepageidaujamų reakcijų laipsniai nurodyti pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendrųjų nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) 4.03 versiją.

#### *Padidėjusi kreatinino koncentracija*

Jeigu, kreatinino koncentracijai serume iš pradžių buvus normos ribose, vėliau pasireiškė 2 ar didesnio laipsnio jos padidėjimas (t.y. ji daugiau kaip 1,5 karto viršija pradinę arba viršutinę normos ribą), tai reikia atidėti Lumoxiti vartojimą, o jį tęsti padidėjimui sumažėjus iki bent 1 laipsnio (t.y. pasiekus 1-1,5 karto už pradinę arba viršutinę normos ribą didesnę kreatinino koncentraciją).

Iš pradžių nustačius kreatinino koncentracijos serume 1-2 laipsnio padidėjimą, Lumoxiti vartojimą reikia atidėti jam pasiekus 3 ar didesnę laipsnį (t.y. kreatinino koncentracijai > 3 kartus viršijus pradinę arba viršutinę normos ribą). Lumoxiti vartojimą reikia tęsti kreatinino koncentracijai pasiekus pradinę arba mažesnę laipsnį.

Daugiau informacijos apie paciento būklės stebėjimą ir vertinimą pateikiama 4.4 skyriuje.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvas amžius*

Senyviems (65 metų ir vyresniems) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. apie inkstų funkcijos stebėjimą 4.4 skyriuje bei poveikį senyviems pacientams 4.8 ir 5.1 skyriuose).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Kai inkstų funkcija sutrikusi lengvai, Lumoxiti dozės koreguoti nerekomenduojama. Moksetumomabo pasudotokso vartojimo pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi, duomenų yra nedaug. Jo poveikis pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, netirtas (žr. apie inkstų funkcijos stebėjimą 4.4 skyriuje).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Kai kepenų funkcija sutrikusi lengvai, Lumoxiti dozės koreguoti nerekomenduojama. Moksetumomabo pasudotokso poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai arba sunkiai, netirtas (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Lumoxiti nėra skirtas vaikų iki 18 metų plaukuotųjų ląstelių leukemijai gydyti.

#### Vartojimo metodas

Lumoxiti yra skirtas leisti į veną.

Praskiestas tirpalas sulašinamas į veną per 30 min. Reikia naudoti infuzijos rinkinį su steriliu, mažai baltymų prijungiančiu 0,22 mikrono intralinijiniu filtru.

Baigus infuziją, vartojimo į veną rinkinį reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu jį lašinant tokiu greičiu kaip atlikta infuzija – tai užtikrins visos Lumoxiti dozės sulašinimą.

Vaistinio preparato tirpinimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Hemolizinis ureminis sindromas (HUS)

Lumoxiti vartojantiems pacientams užfiksuota hemolizinio ureminis sindromo (HUS) atvejų. Jam būdinga triada, kurią sudaro mikroangiopatinė hemolizinė anemija, trombocitopenija ir progresuojantis inkstų nepakankamumas (žr. 4.8 skyrių).

Lumoxiti vartojimo reikia vengti, jeigu anamnezėje užfiksuota stipriai išreikšta trombozinė mikroangiopatija (TMA) arba HUS. Gydomo Lumoxiti metu rekomenduojama profilaktiškai vartoti skysčių (žr. 4.2 skyrių). Tyrimo Nr. 1053 metu pacientai, turėję  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  trombocitų, vartojo mažą acetilsalicilo rūgšties dozę pirmas 8 kiekvieno 28 dienų kurso dienas inkstų nepakankamumo profilaktikai.

Prieš vartojant kiekvieną dozę ir (esant klinikiniam poreikiui) gydymo metu reikia tirti kraujo cheminius rodiklius ir pilną kraujo vaizdą. Tą rekomenduojama daryti ir įpusėjus gydymo kursui. Jei pasireikštų hemolizinė anemija, pasunkėtų arba staiga pasireikštų trombocitopenija, pablogėtų inkstų funkcija, padidėtų bilirubino koncentracija ir (ar) LDH aktyvumas arba būtų rasta hemolizės požymių (šistocitų periferinio kraujo tepinėlyje), tai pacientą reikia iširti dėl HUS (žr. 4.2 skyrių).

Laiku nepradėtas gydyti HUS gali sukelti pavojų gyvybei, nes padidėja progresuojančio inkstų nepakankamumo, dėl kurio reikia dializuoti, rizika. Įtarus HUS, būtina imtis atitinkamų palaikomųjų

priemonių, įskaitant prarastų skysčių kompensavimą ir kraujotakos stebėjimą; esant klinikiniam poreikiui reikia įvertinti hospitalizacijos būtinybę. Pasireiškus 2 laipsnio HUS, reikia atidėti Lumoxiti vartojimą, kol jis praeis. Pasireiškus  $\geq 3$  laipsnio HUS, šio vaistinio preparato vartojimą reikia baigti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

#### Kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS)

Lumoxiti vartojantiems pacientams užfiksuota kapiliarų pralaidumo sindromo (KPS) atvejų. Jam būdinga hipoalbuminemija, hipotenzija bei skysčio pertekliaus ir kraujo sutirštėjimo simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Prieš kiekvieną Lumoxiti infuziją ir (esant klinikiniam poreikiui) gydymo metu būtina pasverti pacientą ir pamatuoti jo kraujospūdį. Reikia įvertinti, ar nėra KPS požymių ir simptomų, įskaitant svorio prieaugį ( $\geq 10\%$  palyginus su pirmąja to gydymo kurso diena), hipotenziją, periferinės edemą, dusulį arba kosulį, plaučių edemą, serozines efuzijas. Be to, KPS gali padėti identifikuoti šie laboratorinių rodiklių pokyčiai: hipoalbuminemija, padidėjęs hematokritas, leukocitozė, trombocitozė (žr. 4.2 skyrių).

Laiku nepradėtas gydyti KPS gali sukelti pavojų gyvybei ir net mirtį. Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei bet kada pasireikštų KPS požymių ar simptomų. Pasireiškus KPS, būtina imtis atitinkamų palaikomųjų priemonių, įskaitant kortikosteroidų vartojimą per burną arba į veną, ir (esant klinikiniam poreikiui) hospitalizuoti. Pasireiškus 2 laipsnio KPS, reikia atidėti Lumoxiti vartojimą, kol jis praeis; pasireiškus  $\geq 3$  HUS laipsnio KPS, šio vaistinio preparato vartojimą reikia baigti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

#### Inkstų funkcijos stebėjimas

Jeigu pasireiškė HUS, amžius  $\geq 65$  metai arba inkstų funkcija iš pradžių sutrikusi, tai jos pablogėjimo rizika vartojant Lumoxiti gali būti didesnė (žr. 4.8 skyrių). Jeigu inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (kreatinino klirensas  $\leq 29$  ml/min.), Lumoxiti vartoti nerekomenduojama.

Prieš kiekvieną Lumoxiti infuziją ir (esant klinikiniam poreikiui) gydymo metu reikia tikrinti inkstų funkciją. Pasireiškus  $\geq 3$  laipsnio kreatinino koncentracijos padidėjimui arba jai padidėjus 2 laipsniais ar daugiau, palyginus su pradine, Lumoxiti vartojimą reikia atidėti (žr. 4.2 skyrių).

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Pasireiškus sunkiai su infuzija susijusiai reakcijai, būtina nutraukti Lumoxiti infuziją ir imtis atitinkamų gydymo priemonių. Reikia skirti kortikosteroidų per burną arba į veną maždaug 30 min. prieš tęsiant nutrauktą arba prieš pradėdant kitą Lumoxiti infuziją ar infuzijas. Kaip atlikti premedikaciją siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų riziką, žr. 4.2 skyriuje.

#### Lumoxiti sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta. Moksetumomabas pasudotoksas yra rekombinantinis imunotoksinas, kuris specifiškai prisijungia prie CD22+ B ląstelių. Atsižvelgiant į moksetumomabo pasudotokso veikimo mechanizmą, farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nereikėtų tikėtis.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys ir kontracepcija

Vaisingos moterys turi taikyti veiksmingą kontracepciją, kol vartoja moksetumomabą pasudotoksą ir bent 30 dienų po paskutinės jo dozės.

#### Nėštumas

Žmogaus ar gyvūnų tyrimų duomenų, kurie leistų įvertinti moksetumomabo pasudotokso vartojimo nėštumo metu keliamą riziką, nėra. Atsižvelgiant į moksetumomabo pasudotokso veikimo

mechanizmą ir nevaikingoms beždžionių patelėms nustatytą kenksmingą poveikį, įskaitant kūno svorio mažėjimą, nėštumo metu galima tikėtis moksetumomabo pasudotokso toksinio poveikio nėščiai moteriai ir embrionui ar vaisiui. Nėštumo metu moksetumomabo pasudotokso vartoti negalima, išskyrus atvejį, kai laukiama nauda viršija galimą riziką vaisiui.

#### Žindymas

Informacijos apie moksetumomabo pasudotokso patekimą į moters pieną, jo absorbciją, poveikį žindomam kūdikiui ar pieno gamybai nėra. Pavojaus žindomam kūdikiui galimybės atmesti negalima. Būtina nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar Lumoxiti vartojimą atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir vaistinio preparato naudą moteriai.

#### Vaisingumas

Duodant moksetumomabo pasudotokso lytiškai subrendusioms beždžionėms, kenksmingo poveikio lytinių organų svoriui ar jų pataloginių histologinių pokyčių nenustatyta. Duomenų, kurie tiesiogiai rodytų galimą poveikį žmogaus vaisingumui, nėra (žr. skyrių 5.3).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Lumoxiti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Bendras Lumoxiti saugumo vertinimas pagrįstais 80 pacientų, įtrauktų į 3 fazės tyrimą Nr. 1053, duomenimis.

Dažniausios ( $\geq 20\%$ ) bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo edema (52,5%), pykinimas (35%), su infuzija susijusios reakcijos (25%), hipoalbuminemija (21,3%) ir padidėjęs transaminazių aktyvumas (21,3%). Dažniausia 3 ar 4 laipsnio nepageidaujama reakcija buvo HUS (6,3%).

Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko visam laikui baigti Lumoxiti vartojimą, pasireiškė 10% pacientų. Dažniausiai tą nulemdavo HUS (5%). Nepageidaujama reakcija, dėl kurios dažniausiai tekdavo atidėti eilinę dozę, buvo kreatinino koncentracijos serume padidėjimas (2,5%).

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų grupes (OSG). Kiekvienoje OSG jos pateikiamos mažėjančio dažnio eile. Kiekvienoje dažnio grupėje NRV pateikiamos mažėjančio sunkumo eile. NRV dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### **4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą PLL sirgusiems pacientams, vartojusiems Lumoxiti (n = 80)**

OSG	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Hemolizinis ureminis sindromas	Dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoalbuminemija <sup>a</sup>	Labai dažnai
Kraujagyslių sutrikimai	Kapiliarų pralaidumo sindromas	Dažnai
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Labai dažnai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema <sup>b</sup>	Labai dažnai
Tyrimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas <sup>c</sup>	Labai dažnai

	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Labai dažnai
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija <sup>d</sup>	Labai dažnai

- <sup>a</sup> Hipoalbuminemija apima šiuos pasirinktinius terminus (PT): hipoalbuminemija, sumažėjusi albumino koncentracija kraujyje.
- <sup>b</sup> Edema apima visus PT: periferinė edema, edema, lokalizuota edema, veido edema, periorbitalinė edema ir periferinis patinimas.
- <sup>c</sup> Padidėjęs transaminazių aktyvumas – tai padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ir (arba) padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas.
- <sup>d</sup> Su infuzija susijusios reakcijos – tai visi reiškiniai (nepriklausomai nuo ryšio su vaistinio preparato vartojimu), užfiksuoti tyrėjo arba nustatyti retrospektyviai, kai tiriamojo vaistinio preparato infuzijos dieną vienu pasireiškė bent 2 iš šių reiškinų: galvos skausmas, svaigulys, hipotenzija, mialgija, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas ir (arba) vėmimas.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### HUS

HUS užfiksuotas 8,8 % tyrime Nr. 1053 dalyvavusių pacientų, vartojusių Lumoxiti PLL gydymui. Tarp užfiksuotų atvejų buvo 5 % 3 laipsnio ir 1,3 % – 4 laipsnio.

Laikotarpio iki pirmojo HUS pasireiškimo mediana buvo 33 dienos (diapazonas – nuo 9 iki 92). Šis sindromas gali pasireikšti bet kurio Lumoxiti vartojimo kurso metu. Dauguma HUS atvejų užfiksuota per pirmąsias 9 dienas gydymo kurso dienas (diapazonas – nuo 1 iki 16). Laikotarpio iki HUS praėjimo mediana buvo 23,5 dienos (diapazonas – nuo 2 iki 44). Visais atvejais HUS praėjo, taip pat ir Lumoxiti vartojimą baigusiems pacientams.

Gydymo pabaigoje kreatinino klirenso (pagal *Cockcroft-Gault*) mediana pacientams, kuriems nepasireiškė HUS, buvo didesnė negu tiems, kuriems jis pasireiškė (atitinkamai 89 ml/min., diapazonas – nuo 42 iki 195 ir 76 ml/min., diapazonas – nuo 19 iki 96).

Kokių klinikinių priemonių imtis pasireiškus HUS, žr. 4.4 skyriuje.

##### KPS

Tyrimo Nr. 1053 metu KPS užfiksuotas 8,8 % pacientų, vartojusių Lumoxiti PLL gydymui, daugumai – 2 laipsnio. Vis dėlto 2,5 % atvejų buvo 4 laipsnio.

Laikotarpio iki KPS pasireiškimo mediana buvo 37 dienos (diapazonas – nuo 5 iki 92). Šis sindromas gali pasireikšti bet kurio gydymo kurso metu. Dauguma KPS atvejų užfiksuota per pirmąsias 9 dienas gydymo kurso dienas (diapazonas – nuo 1 iki 24). Visais atvejais KPS praėjo, laikotarpio iki praėjimo mediana buvo 36 dienos (diapazonas – nuo 10 iki 53).

Kokių klinikinių priemonių imtis pasireiškus KPS, žr. 4.4 skyriuje.

#### *Kreatinino koncentracijos serume padidėjimas*

Tyrimo Nr. 1053 metu padidėjusi kreatinino koncentracija, iki 3 kartų viršijusi viršutinę normos ribą, rasta 11,3 % pacientų. Gydymo pabaigoje kreatinino koncentracija daugumos (82,5 %) pacientų serume buvo normos ribose. Didesnio kaip 2 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimas buvo išlikęs 5 % pacientų, 2 iš jų buvo pasireiškęs 3 ar 4 laipsnio HUS.

#### *Su infuzija susijusios reakcijos*

Su infuzija susijusias reakcijas buvo fiksuojamos tyrėjų arba retrospektyviai, nustačius bent 2 iš šių simptomų tiriamojo vaistinio preparato infuzijos dieną: galvos skausmas, svaigulys, hipotenzija, mialgija, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas ir (arba) vėmimas. Jų pasireiškė 25 % pacientų, iš jų 2,5 % – 3 laipsnio. Su infuzija susijusių reakcijų gali pasireikšti bet kurio Lumoxiti vartojimo kurso metu (žr. 4.2 skyrių).

#### Ypatingos populiacijos



### Senyvas amžius

39 % pacientų, vartojusių Lumoxiti tyrimo Nr. 1053 metu, buvo 65 metų ir vyresni. Tokių pacientų kreatinino klirensio mediana iš pradžių ir gydymo pabaigoje buvo mažesnė negu jaunesnių kaip 65 metų (atitinkamai 78 ir 69 ml/min. bei 114 ir 98 ml/min.).

### Imunogeniškas

Tyrimo Nr. 1053 metu 88 % (70 iš 80) pacientų rasta antikūnų prieš vaistą (*angl. anti-drug antibodies, ADA*) prieš pradėdant gydymą arba po jo. 58 % (45 iš 77) pacientų ADA rasta iki pradėdant vartoti moksetumomabą pasudotoksa, 66 % (49 iš 74) – gydymo metu. Bet kuriuo laiku neutralizuojančių antikūnų prieš moksetumomabą pasudotoksa rasta 84 % (67 iš 80) pacientų. Kliniškai reikšmingos ADA įtakos saugumui nenustatyta. Žr. imunogeniškumą 5.2 skyriuje.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## **4.9 Perdozavimas**

Specifinio gydymo perdozavus moksetumomabo pasudotokso nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei prireikus nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo vėžio, kiti vaistai nuo vėžio, ATC kodas – L01XC34.

#### Veikimo mechanizmas

Moksetumomabas pasudotoksas – tai į CD22 nutaikytas imunotoksinas, sukurtas siekiant nukreipti sutrumpinto *Pseudomonas* egzotoksino citotoksinį poveikį ląstelėms, kuriose išreikšti CD22 receptoriai. CD22 – tai tik B limfocitams būdingas transmembraninis baltymas, kurio receptorių tankis PLL ląstelėse yra toks pats arba didesnis kaip normaliose B ląstelėse. Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, moksetumomabo pasudotokso priešvėžinį poveikį nulemia tai, kad imunotoksinas prisijungia prie navikinių ląstelių, kuriose išreikšti CD22 receptoriai, Lumoxiti-CD22 kompleksas patenka į ląstelę ir po cheminių kitimų atsipalaiduoja aktyvus PE38 egzotoksinas. Šis egzotoksinas translokuojamas į citozolį ir ten paverčia neaktyviu elongacijos faktorių Nr. 2 (EF-2) – tuomet slopinama baltymų sintezė ir ląstelė žūva apoptozės būdu.

#### Farmakodinaminis poveikis

PLL sergantiems pacientams Lumoxiti sukėlė cirkuliuojančių CD19+ B ląstelių skaičiaus sumažėjimą. Tyrimo Nr. 1053 metu po pirmų 3 Lumoxiti infuzijų cirkuliuojančių CD19+ B ląstelių skaičius, palyginus su pradiniu, sumažėjo 89 %. Šis sumažėjimas išliko bent 1 mėn. po gydymo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Lumoxiti veiksmingumas ir saugumas įvertinti tyrimo Nr. 1053 metu. Šiame daugelio centrų vienos grupės 3 fazės tyrime dalyvavo atsinaujinusia arba refrakterine PLL sirgę pacientai. Į jį įtrauktų pacientų PLL arba PLL variantas buvo patvirtinti histologijos būdu, jiems anksčiau buvo taikyti bent 2 sisteminiai gydymai, įskaitant 1 PNA, o gydymo poreikis pagrįstas bent vienu iš šių kriterijų: neutrofilų < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, trombocitų < 100 x 10<sup>9</sup>/l, hemoglobino < 10 g/dl arba simptominė splenomegalija.

Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, kuriems taikyta chemoterapija, imunoterapija arba radioterapija per paskutines 4 savaites iki gydymo, po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos, turėjusių diagnozuotų

metastazių smegenyse, tinklainės arba gyslainės atšoką bei sirgusių nekontroliuojamomis ligomis, įskaitant infekcines. Kiti neįtraukimo kriterijai buvo tromboembolija anamnezėje, žinomos įgimtos padidėjusio krešumo ligos, trombozinė mikroangiopatija / HUS ir klinikiniai stipriai išreikštos intravazalinės koaguliacijos duomenys.

Iš viso įtraukta 80 pacientų, iš kurių 77 sirgo klasikine PLL ir 3 – PLL variantu. Pradinės analizės metu jų amžiaus mediana buvo 60 metų (diapazonas – nuo 34 iki 84), 79 % buvo vyrai, 94 % – baltodžiai. 98 % pacientų pradinė būklė pagal *ECOG* įvertinta 0 arba 1. Anksčiau taikytų gydymų skaičiaus mediana buvo 3 (diapazonas – nuo 2 iki 11); visi pacientai buvo anksčiau vartoję PNA, iš jų 29 % – kartu su rituksimabu. Dažniausi kiti ankstesnio gydymo būdai buvo rituksimabo monoterapija (51 %), interferonas alfa (25 %) ir BRAF inhibitorius (18 %). Iš pradžių 33 % (26 iš 80) pacientų hemoglobino koncentracija buvo sumažėjusi (< 10 g/dl), 68 % (54 iš 80) turėjo neutropeniją (< 1,0 x 10<sup>9</sup>/l), 84 % (67 iš 80) pradinis trombocitų kiekis buvo < 100 x 10<sup>9</sup>/l. Beveik pusės (48 %) pacientų blužnis iš pradžių buvo padidėjusi. Skriningo metu 23,8 % pacientų sirgo infekcine liga, kuri iki pradedant gydymą buvo tinkamai suvaldyta arba praėjo.

Infuzuota 0,04 mg/kg Lumoxiti į veną per 30 min. kiekvieno 28 dienų gydymo kurso 1-ą, 3-ią ir 5-ą dienomis. Taikyti ne daugiau kaip 6 kursai arba kol bus dokumentuotas pilnutinis atsakas (angl. *complete response, CR*) ar ligos progresavimas arba bus pradėtas kitoks gydymas ar pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis. Maždaug 63 % pacientų baigė 6 kursus, o 15 % baigė gydymą po mažiau kaip 6 kursų dokumentavus *CR* be minimalių išlikusių židinių (angl. *minimal residual disease, MRD*). Veiksmingumą vertino nepriklausomas peržiūros komitetas (angl. *independent review committee, IRC*), remdamasis kraujo ir kaulų čiulpų duomenimis bei vizualizacijos kriterijais, adaptuotais pagal ankstesnius PLL tyrimus ir pripažintas metodikas.

Pagrindinė tyrimo Nr. 1053 veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tvarus *CR*, patvirtintas remiantis išliekančia hematologine remisija (hemoglobino ≥ 11,0 g/dl, neutrofilų ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ir trombocitų ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l be kraujo perpylimų ir augimo faktorių bent 4 savaites) praėjus daugiau kaip 180 dienų po *IRC* nustatyto *CR*.

Atliekant galutinę analizę (duomenys rinkti iki 2019 m. balandžio 29 d.), stebėjimo laikotarpio mediana buvo 24,6 mėn. (diapazonas – nuo 1 iki 72). Tyrimo Nr. 1053 metu gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti 5 lentelėje.

**5 lentelė. Tyrimo Nr. 1053 metu gauti veiksmingumo PLL sergantiems pacientams duomenys**

	Galutinė analizė
	<i>IRC</i> (N = 80)
<b>Tvarus <i>CR</i>, <i>CR</i> su <i>HR</i>, <i>HR</i> trukmė</b>	
Tvarus <i>CR</i> (%) (95 % PI)	36 (26, 48)
<i>CR</i> su <i>HR</i> ≥ 360 dienų (%) (95 % PI)	33 (22, 44)
<i>HR</i> trukmės po <i>CR</i> pasireiškimo mediana, mėn. (95 % PI)	63 (36, 63)
<b><i>CR</i> ir laikas iki <i>CR</i></b>	
<i>CR</i> <sup>a</sup> (%) (95 % PI)	41 (30, 53)
Laiko iki <i>CR</i> mediana, mėn. (95 % PI)	6 (5,7, 6,2)
<i>CR</i> trukmės mediana, mėn. (95 % PI)	63 (36, 63)
<b><i>HR</i>, <i>HR</i> trukmė ir laikas iki <i>HR</i></b>	
<i>HR</i> dažnis (%) (95 % PI)	80 (70, 88)
Laiko iki <i>HR</i> mediana, mėn. (95 % PI)	1 (1,0, 1,2)
<i>HR</i> trukmės po <i>HR</i> pasireiškimo mediana, mėn. (95 % PI)	46 (26, 72)
<b><i>OR</i>, laikas iki <i>OR</i>, <i>OR</i> trukmė</b>	
<i>OR</i> dažnis (%) (95 % PI)	75 (64, 84)
Laiko iki <i>OR</i> mediana, mėn. (95 % PI)	6 (5,7, 5,9)
<i>OR</i> trukmės mediana, mėn. (95 % PI)	67 (25, 67)
Dalinis atsakas ( <i>PR</i> ) <sup>b</sup> (%)	34

*IRC* – (angl. *Independent Review Committee*) – nepriklausomas peržiūros komitetas, *HR* – hematologinė remisija, *PI* – pasikliautinas intervalas, *CR* (angl. *Complete Response*) – pilnutinis atsakas, *OR* (angl. *Overall Response*) – bendras atsakas.

- a *CR* apibrėžtas kaip plaukuotųjų ląstelių kaulų čiulpuose išnykimas, nustatytas įprastiniu hematoksilino ir eozino tepinėliu, buvusios limfadenopatijos ir (arba) organų padidėjimo radiologinis išnykimas ir hematologinė remisija.
- b *PR* apibrėžtas kaip limfocitų skaičiaus periferiniame kraujyje sumažėjimas  $\geq 50\%$  arba sunormalėjimas ( $< 500/\text{mm}^3$ ), buvusios limfadenopatijos ir (arba) padidėjusių organų sumažėjimas ir hematologinė remisija.
- c *SD* apibrėžtas kaip limfocitų skaičiaus periferiniame kraujyje sumažėjimas  $\geq 50\%$ , buvusios limfadenopatijos ir (arba) padidėjusių organų sumažėjimas ir hematologinė remisija arba hematologinių rodiklių, palyginus su pradiniais, pagerėjimas 50 %, neatitinkantis hematologinės remisijos kriterijų.

*IRC* vertino *MRD* kaulų čiulpų biopsijos medžiagos imunohistocheminio tyrimo būdu. Galutinės analizės metu *MRD* neturėjo 82 % (27 iš 33) pacientų, kuriems *IRC* buvo nustatęs *CR*, bei 89,7 % (26 iš 29) pacientų, pasiekusių tvarų *CR*. *MRD* teigiamiems pacientams ( $n = 6$ ) *CR* trukmės mediana buvo 12,0 mėn., o *MRD* neigiamiems ( $n = 27$ ) – 62,8 mėn.

Atliktos pirminės ir antrinių vertinamųjų baigčių analizės iš anksto numatytuose *ITT* populiacijos pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių ( $< 65$  metai,  $\geq 65$  metai), lytį, pradinę blužnies būklę (pašalinta,  $< 14$  cm,  $\geq 14$  cm), anksčiau taikytų gydymų PNA skaičių (1, 2,  $> 2$ ) ir PLL histologinius duomenis (klasikinė ar variantinė). Šios analizės parodė tokį patį poveikį daugumos pogrupių pacientų tvaraus *CR* dažniui ir *CR* dažniui kaip bendroje *ITT* populiacijoje. 65 metų ir vyresniems tiriamiesiems tvaraus *CR* dažnis buvo 19 % (95 % *PI* – nuo 8 % iki 38 %), o *IRC* nustatytas *CR* dažnis – 26 % (95 % *PI* – nuo 12 % iki 47 %). Pašalintos blužnies ir variantinės PLL pogrupiuose duomenų yra nedaug. Ten *CR* atvejų neužfiksuota, o *PR* pasiekė 2 iš 4 splenektomijos ir 1 iš 3 variantinės PLL pogrupio pacientai.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lumoxiti tyrimų su visais vaikų, sergančių PLL, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

#### Kita informacija

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Moksetumomabo pasudotokso farmakokinetika tirta 68 pacientų, sergančių PLL, organizme. Jiems buvo infuzuojama 0,04 mg/kg dozė į veną per 30 min. kiekvieno 28 dienų gydymo kurso 1-ą, 3-ią ir 5-ą dienas. Moksetumomabo pasudotokso farmakokinetinė ekspozicija po pakartotinių infuzijų būdavo didesnė negu po pirmos (tikėtina, kad tai susiję su piktybinių B ląstelių kiekio sumažėjimu po gydymo ir paskesnių CD22 kiekio sumažėjimu). Visos minimalios koncentracijos buvo nereikšmingos – tai rodo moksetumomabo pasudotokso sisteminės kumuliacijos nebuvimą.

#### Pasiskirstymas

Nekompartamentinės farmakokinetikos analizės duomenimis, vidutinis pasiskirstymo tūris pirmojo gydymo kurso 5-ą dieną buvo 6,06 l, jo variavimas tarp individų – 46,3 % (tai atitinka žinias apie neląstelinio skysčio tūrio sumažėjimą).

#### Biotransformacija

Moksetumomabo pasudotokso metabolizmo būdai gerai neištirti. Tikėtina, kad moksetumomabas, kaip ir kiti gydymieji baltymai, proteolizės būdu suyra į mažus peptidus ir aminorūgštis.

#### Eliminacija

Nekompartamentinės farmakokinetikos analizės duomenimis, pirmojo gydymo kurso 5-ą dieną apskaičiuotasis moksetumomabo pasudotokso vidutinis sisteminis klirensas buvo 4,8 l/val. (CV – 82,3 %), o vidutinis pusinis eliminacijos periodas ( $t_{1/2}$ ) – 2,32 val. (diapazonas – nuo 0,17 iki 57,4).

Pusinį eliminacijos periodą po pirmosios dozės (pirmo gydymo kurso 5-ą dieną) pavyko apskaičiuoti tik 6 iš 68 pacientų (vidutinis  $t_{1/2} = 0,98$  val.).

Manoma, kad pagrindiniai moksetumomabo pasudotokso eliminacijos būdai yra su CD22 susijusi internalizacija ir proteolizė arba katabolizmas. Moksetumomabo pasudotokso išskyrimas per inkstus netirtas. Panašaus pirminio junginio tyrimų duomenys rodo nepakitusio baltymo išskyrimą su šlapimu. Vis dėlto dėl molekulės dydžio išskyrimas per inkstus neturėtų būti svarbus eliminacijos būdas.

#### Ypatingos populiacijos

Nekompartamentinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius (nuo 34 iki 84 metų), lytis, rasė, lengvai sutrikusi kepenų funkcija (bendro bilirubino  $> \text{VNR}$  ir iki  $1,5 \times \text{VNR}$  arba  $\text{AST} > \text{VNR}$ ,  $n = 7$ ) ir lengvai sutrikusi inkstų funkcija (kreatinino klirensas – 60-89 ml/min.,  $n = 19$ ), neturi kliniškai reikšmingos įtakos moksetumomabo pasudotokso farmakokinetikai. Dėl šių demografinių ypatybių dozės koreguoti nerekomenduojama.

Moksetumomabo pasudotokso poveikis netirtas pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (bendro bilirubino  $> 1,5 \text{ VNR}$  esant bet kokiam  $\text{AST}$  aktyvumui) arba inkstų funkcija vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas  $\leq 60$  ml/min).

#### Imunogeniškumas

Nustatyta  $C_{\text{max}}$  mažėjimo ir  $\text{ADA}$  titro didėjimo tendencija vėlesnių (nuo 3-jojo) gydymo kursų metu. Vis dėlto iš šių duomenų negalima daryti išvadų dėl moksetumomabo pasudotokso biologinės analizės metodo ribotumo esant dideliems  $\text{ADA}$  titrams.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Moksetumomabo pasudotokso galimo kancerogeniškumo ir genotoksiškumo tyrimų neatlikta.

#### Kartotinių dozių toksiškumas

13 savaičių tirtas moksetumomabo pasudotokso poveikis *cynomolgus* beždžionėms. Duodant  $\geq 10$  kartų didesnes negu rekomenduojama žmogui dozes, rasta mikroskopinė širdies audinio degeneracija (nuo minimalios iki vidutinės) be atitinkamų EKG pokyčių. Duodant maždaug 34 kartus didesnes negu rekomenduojama žmogui dozes, galvos ir stuburo smegenyse rasta atitinkamai gliozės ir aksonų degeneracijos mikroskopinių duomenų, taip pat buvo kūno drebulys.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Moksetumomabo pasudotokso poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. 3 mėn. trukmės kartojamų dozių toksiškumo tyrimo metu lytiškai subrendusioms *cynomolgus* beždžionėms davus maždaug 34 kartus didesnes negu rekomenduojama žmogui dozes, kenksmingų patinų ir patelių lyties organų pokyčių nerasta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Milteliai koncentratui

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas

Sacharozė

Glicinas

Polisorbatas 80

Natrio hidroksidas

#### Tirpalas (stabilizatorius)

Citrinų rūgštis monohidratas

Natrio citratas

Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

## 6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Nesuderinamumo tarp Lumoxiti ir natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo polivinilchloridiniuose ir poliolefininiuose intraveniniuose maišeliuose nenustatyta.

Negalima leisti kitų vaistinių preparatų ta pačia intravenine sistema.

## 6.3 Tinkamumo laikas

### Nepradurtas flakonas

4 metai

### Lumoxiti koncentratas (gautas ištirpinus Lumoxiti miltelius koncentratui)

Lumoxiti koncentratą tuoj pat reikia skiesti toliau.

Mikrobiologijos požiūriu vaistinį preparatą reikia skiesti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai tirpinimo metodas užkerta kelią užteršimui mikrobais. Už nedelsiant nepraskiesto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsakingas vartotojas.

### Lumoxiti tirpalas (t.y. praskiestas Lumoxiti koncentratas paruoštame infuziniame maišelyje)

Irodyta, kad paruošto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 val. 2° C – 8 °C temperatūroje arba 4 val. kambario temperatūroje iki 25° C.

Mikrobiologijos požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Už nedelsiant nesuvartoto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Vaistinio preparato laikymo trukmė paprastai turi neviršyti 24 val. 2° C – 8 °C temperatūroje, išskyrus atvejį, kai skiedžiama kontroliuojamos ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lumoxiti 1 mg milteliai koncentratui pateikiami 1 tipo stiklo flakone su elastomeriniu kamščiu ir tamsiai mėlynu nuplėšiamu aliumininiu dangteliu.

1 ml stabilizatoriaus tirpalo pateikiamas 1 tipo stiklo flakone su elastomeriniu ir kamščiu ir tamsiai pilku nuplėšiamu aliumininiu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra:

- 2 miltelių koncentratui flakonai ir 1 stabilizatoriaus tirpalo flakonas arba
- 3 miltelių koncentratui flakonai ir 1 stabilizatoriaus tirpalo flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tik vienkartiniam vartojimui. Lumoxiti miltelius koncentratui turi ištirpinti ir praskiesti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis.

#### 1 veiksmas: apskaičiuokite dozę

- Apskaičiuokite dozę (mg) ir Lumoxiti miltelių koncentratui flakonų skaičių tirpinimui (flakone yra 1 mg).

$$\text{Lumoxiti miltelių koncentratui flakonų skaičius} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{paciento svoris (kg)}}{1 \text{ mg flakone}}$$

- Jeigu flakonų skaičius su kableliu, neapvalinkite jo į mažesnę pusę. Pvz., pacientui, sveriančiam 55 kg, reikia 3 Lumoxiti miltelių koncentratui flakonų.
- Dozuojama individualiai, pagal tikrąjį paciento svorį prieš vartojant pirmo gydymo kurso pirmąją dozę.
  - Keisti dozę reikia tik tarp gydymo kursų, jeigu svoris, palyginus su tuo, pagal kurį apskaičiuota pirmojo gydymo kurso pirma dozė, pakito daugiau kaip 10 %. Gydymo kurso metu dozės keisti negalima.

#### 2 veiksmas: ištirpinkite Lumoxiti flakono turinį

Lumoxiti miltelius koncentratui ištirpinkite injekciniame vandenyje. Jo pakuotėje nėra.

Lumoxiti dėžutėje pateikiamas stabilizatoriaus tirpalas. Jį reikia suleisti į infuzinį maišelį prieš suleidžiant koncentratą, gautą ištirpinus miltelius. **Stabilizatoriaus tirpalą miltelių koncentratui tirti negalima.**

- Kiekvieno Lumoxiti miltelių koncentratui flakono turinį ištirpinkite 1,1 ml injekcinio vandens.
  - Nukreipkite injekcinio vandens srovę į flakono sienelę (negalima nukreipti tiesiai į liofilizuotus miltelius).
  - Galutinė ištirpinus miltelius gauto Lumoxiti koncentrato koncentracija flakone yra 1 mg/ml.
- Švelniai pasukite flakoną, kol milteliai visai ištirps. Apverskite flakoną miltelių ištirpinimui užtikrinti. Nekratykite flakono.
- Apžiūrėkite Lumoxiti koncentratą – jis turi būti nuo skaidraus iki truputį opalescuojančio, nuo bespalvio iki truputį gelsvo ir be matomų dalelių. Jei tirpalas susidrumstęs, pakitusi spalva arba yra dalelių, tai jo vartoti negalima.

Ištirpinę miltelius, tuoj pat pradėkite skiedimą (3 ir 4 veiksmus). Lumoxiti koncentrato nepalikite tolesniam laikymui.

#### 3 veiksmas: paruoškite infuzinį maišelį

Stabilizatoriaus tirpalą reikia suleisti tik į infuzinį maišelį (būtinai prieš Lumoxiti tirpalą).

Vienam infuziniam maišeliui reikia tik 1 stabilizatoriaus tirpalo flakono. Likusį stabilizatoriaus tirpalo flakoną ar flakonus reikia išmesti.

- Paimkite infuzinį maišelį su 50 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.
- Suleiskite 1 ml stabilizatoriaus tirpalo į infuzinį maišelį.
  - Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas susimaišytų. Nekratykite.

#### 4 veiksmas: suleiskite Lumoxiti koncentratą į infuzinį maišelį

Ištraukite reikiamą (apskaičiuotą 1 veiksmu) Lumoxiti koncentrato tūrį iš flakono, kuriame buvo ištirpinti milteliai.

- Suleiskite Lumoxiti koncentratą iš flakono ar flakonų, kur buvo ištirpinti milteliai, į infuzinį maišelį su 50 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo ir 1 ml stabilizatoriaus tirpalo.
- Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas susimaišytų. Nekratykite.
- Apžiūrėkite praskiestą Lumoxiti koncentratą (t.y. Lumoxiti tirpalą). Jei tirpalas susidrumstęs arba yra dalelių, jo vartoti negalima.

Baigę skiedimą, nedelsdami sulašinkite Lumoxiti tirpalą iš galutinio infuzijos maišelio (5 veiksmas).

5 veiksmas: suleiskite Lumoxiti

- Nedelsdami sulašinkite Lumoxiti tirpalą į veną per 30 min. Naudokite infuzijos rinkinį su steriliu, mažai baltymų prijungiančiu 0,22 mikrono intraliniu filtru.
- Nemaišykite Lumoxiti su kitais vaistiniais preparatais ir nelašinkite kartu su jais.
- Baigus infuziją, vartojimo į veną rinkinį reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu jį lašinant tokiu greičiu kaip atlikta infuzija – tai užtikrins visos Lumoxiti dozės sulašinimą.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1522/001 – 2 flakonai + 1 flakonas  
EU/1/20/1522/002 – 3 flakonai + 1 flakonas

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data –

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## II PRIEDAS

- A. **BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. **KITOS SĄLYGOS IR REKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. **SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI PORĖGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**



**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS  
REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant toliau vertinti moksetumomabo pasudotokso saugumą ir veiksmingumą įprastos klinikinės praktikos sąlygomis pacientams, sergantiems atsinaujinusia arba refrakterine PLL (po bent 2 anksčiau taikytų sisteminių gydymų, įskaitant PNA vartojimą), registruotojas turi atlikti studiją pagal suderintą protokolą, remdamasis PLL sergančių pacientų registro duomenimis, ir pateikti jos rezultatus.	Kasmet (kasmet kartojamo vertinimo dalis).

Neberegistruotas vaistinis preparatas

*Neberegiſtruotas vaistiſis preparatas*

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

**A. ŽENKLINIMAS**

*Neberegiuotus vaistinis preparatus*

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lumoxiti 1 mg milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui  
moxetumomabum pasudotoxum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename miltelių flakone yra 1 mg moksetumomabo pasudotokso.  
Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 1 mg/ml moksetumomabo pasudotokso.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos:

Milteliai koncentratui  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Sacharozė  
Glicinas  
Polisorbatas 80  
Natrio hidroksidas

Stabilizatoriaus tirpalas  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Natrio citratas  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui  
2 miltelių koncentratui flakonai  
3 miltelių koncentratui flakonai  
1 stabilizatoriaus tirpalo flakonas (suleidimui tik į natrio chlorido tirpalo maišelį).

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1522/001 – 2 flakonai + 1 flakonas

EU/1/20/1522/002 – 3 flakonai + 1 flakonas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC  
SN  
NN

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**MILTELIŲ FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Lumoxiti 1 mg milteliai koncentratui  
moxetumomabum pasudotoxum  
i.v. (ištirpinus ir praskiedus)

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

AstraZeneca

Neberegistruotas vaistinis preparatas



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**STABILIZATORIAUS TIRPALO FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Stabilizatoriaus tirpalas  
Lumoxiti

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

Suleiskite tik į natrio chlorido maišelį.  
AstraZeneca

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

*Nebereģistrētas vaistinis preparātas*

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Lumoxiti 1 mg milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui moksetumomabas pasudotoksas (moxetumomabum pasudotoxum)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums leidžiant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prirreikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lumoxiti ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Lumoxiti
3. Kaip Jums bus leidžiamas Lumoxiti
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lumoxiti
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Lumoxiti ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Lumoxiti

Lumoxiti veiklioji medžiaga yra moksetumomabas pasudotoksas.

##### Kam vartojamas Lumoxiti?

Lumoxiti vartojamas atskirai nuo kitų vaistų gydyti retai pasitaikančiam vėžiui, vadinamam plaukuotųjų ląstelių leukemija (PLL). Juo sergant kaulų čiulpai gamina nenormalius baltuosius kraujo kūnelius. Šis vaistas yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams:

- kai vėžys atsinaujina arba
- jei ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas.

Lumoxiti yra skirtas pacientams, kuriems taikyti bent 2 kiti PLL gydymai, tarp kurių buvo vaistų, vadinamų purino nukleozidų analogais.

##### Kaip veikia Lumoxiti?

Lumoxiti prisijungia prie ląstelių, kurios turi baltymą, vadinamą CD22. Jį turi PLL ląstelės. Šis vaistas, prisijungęs prie PLL ląstelių, į jas nuneša medžiagą, kuri PLL ląsteles numarina.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Lumoxiti

##### Lumoxiti vartoti negalima

- jeigu yra alergija moksetumomabui pasudotoksui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Lumoxiti, jeigu:

- Jūs anksčiau sirgote kraujagyslių ir inkstų liga, vadinama hemoliziniu ureminiu sindromu (HUS). HUS yra sunkus Lumoxiti šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių);
- anksčiau buvo susidarę krešulių Jūsų smulkiosiose kraujagyslėse dėl ligos, vadinamos sunkia trombozine mikroangiopatija (TMA);
- Jums anksčiau buvo pasireiškęs kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS). Juo sergant skystis prasisunkia iš smulkiųjų kraujagyslių į organizmo audinius. KPS yra sunkus Lumoxiti šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių);
- nesveiki Jūsų inkstai.

Pacientams, sirgusiems aukščiau nurodytomis ligomis, Lumoxiti gali padidinti jų pasikartojimo riziką. Jeigu manote, kad turite kurią nors aukščiau nurodytą problemą arba dėl to abejojate, pasikonsultuokite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **Tyrimai**

Prieš pradėdami vartoti Lumoxiti ir gydymo metu gydytojas galbūt matuos Jūsų kraujospūdį, stebės kūno svorį ir darys tam tikrus tyrimus. Pvz., gali reikėti daryti kraujo ir šlapimo tyrimus inkstų funkcijai įvertinti.

### **Vaikams ir paaugliams**

Lumoxiti negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi jo poveikis PLL sergantiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams netirtas dėl to, kad PLL yra itin reta šioje amžiaus grupėje.

### **Kiti vaistai ir Lumoxiti**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### Kontracepcija

Lumoxiti vartojančios moterys, kurios gali pastoti, gydymo metu turi naudoti veiksmingą apsisaugojimo priemonę. Sulašinus šio vaisto paskutinį kartą, tą priemonę reikia naudoti dar bent 30 dienų. Paklauskite gydytojo, kurie apsisaugojimo metodai Jums tinkamiausi.

#### Nėštumas

Jeigu Jūs esate arba įtariate, kad esate nėščia, arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui, nes Lumoxiti gali pakenkti dar negimusiam vaikui.

- Jeigu esate nėščia, vartoti Lumoxiti Jums negalima, nebent pasitarę su gydytoju nutartumėte, kad tai yra geriausias pasirinkimas.
- Jeigu taptumėte nėščia gydymo metu, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

#### Žindymo laikotarpis

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Nėra žinoma, ar Lumoxiti patenka į moters pieną.

- Kartu su gydytoju turite nuspręsti, kas geriausia Jums ir Jūsų kūdikiui.
- Tai gali reikšti, kad reikės nežindyti ir vartoti Lumoxiti arba žindyti ir nevartoti Lumoxiti.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Lumoxiti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jeigu vis dėlto pajustumėte, kad negalite pakankamai gerai susikaupti ir greitai reaguoti, tai vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai.

### **Lumoxiti sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip Jums bus leidžiamas Lumoxiti

Šį vaistą turi ištirpinti ir praskiesti sveikatos priežiūros specialistas. Lumoxiti Jums bus sulašintas lignoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui arba slaugytojui.

Atitinkamą dozę Jums parinks gydytojas, atsižvelgdamas į kūno svorį.

Gydytojas arba slaugytojas Jums sulašins Lumoxiti į veną per 30 min. kiekvieno 28 dienų gydymo kurso 1-ą, 3-ią ir 5-ą dienomis. Gali būti taikomi ne daugiau kaip 6 gydymo kursai. Kiek jų reikia, nuspręs gydytojas.

Prieš kiekvieną Lumoxiti infuziją Jums bus paskirti kiti vaistai, skirti padėti palengvinti šalutiniam poveikiui, įskaitant su infuzija susijusias reakcijas (žr. 4 skyrių).

Jums bus lašinama skysčių į veną prieš kiekvieną Lumoxiti infuziją ir po jos siekiant išvengti HUS. HUS – tai sunkus šalutinis šio vaisto poveikis (žr. 4 skyrių). Svarbu išgerti 2-3 litrus skysčių per parą kasdien nuo pirmos iki aštuntos kiekvieno 28 dienų gydymo kurso dienos kaip patarė gydytojas.

#### Pamiršus atvykti Lumoxiti infuzijai

Nedelsdami paskambinkite gydytojui, kad paskirtų kitą laiką.

Labai svarbu nepraleisti nė vienos šio vaisto dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Lumoxiti gali sukelti tam tikrą sunkų šalutinį poveikį. Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors žemiau nurodytas šalutinis poveikis, kadangi dėl jo gali prireikti gydymo, o Lumoxiti vartojimą gali tekti atidėti arba baigti:**

- Kraujingas viduriavimas, pilvo skausmas, vėmimas, karščiavimas, nuovargio pojūtis, sutrikusi orientacija, sumažėjęs šlapimo kiekis ar tamsus šlapimas, neįprastas kraujavimas ar kraujosruvos. Tai gali būti kraujagyslių ir inkstų ligos, vadinamos hemoliziniu ureminiu sindromu (HUS), simptomai (jis yra **dažnas**, t.y. gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių).
- Greitas kūno svorio prieaugis, žemas kraujospūdis, svaigulys ar apsvaigimas, rankų ar kojų patinimas, dusulys ar kosulys. Tai gali būti skysčio prisisunkimo iš smulkiųjų kraujagyslių į organizmo audinius, vadinamo kapiliarų pralaidumo sindromu (KPS), simptomai (jis yra **dažnas**, t.y. gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių).
- Su infuzija susijusios reakcijos, kurių gali pasireikšti bet kuriuo momentu atliekant infuziją bet kurio gydymo kurso metu (jos yra **labai dažnos**, t.y. gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių). Galimi simptomai yra galvos skausmas, svaigulys, sumažėjęs kraujospūdis, raumenų skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas ar vėmimas.

#### Kitas šalutinis poveikis

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- veido, akių, rankų ar kojų patinimas (edema);
- sumažėjęs baltymo, vadinamo albuminu, kiekis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje;
- pykinimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Lumoxiti**

Lumoxiti Jums bus suleistas ligoninėje arba klinikoje. Už šio vaisto laikymą atsakingi sveikatos priežiūros specialistai. Laikymo sąlygos nurodytos žemiau.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

#### Nepradurti flakonai:

- Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Negalima užšaldyti.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Lumoxiti sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra moksetumomabas pasudotokso. Kiekviename miltelių flakone yra 1 mg moksetumomabo pasudotokso. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 1 mg/ml moksetumomabo pasudotokso.
- Miltelių pagalbinės medžiagos yra natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, sacharozė, glicinas, polisorbato 80 ir natrio hidroksidas (žr. 2 skyriuje „Lumoxiti sudėtyje yra natrio“).
- Stabilizatoriaus tirpalo sudėtyje yra citrinų rūgšties monohidrato, natrio citrato, polisorbato 80 ir injekcinio vandens.

### **Lumoxiti išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Lumoxiti – tai milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui.

- Milteliai yra balti arba balkšvi;
- Stabilizatoriaus tirpalas yra nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvo, skaidrus.

Kiekvienoje Lumoxiti pakuotėje yra:

- 2 miltelių koncentratui flakonai ir 1 stabilizatoriaus tirpalo flakonas arba
- 3 miltelių koncentratui flakonai ir 1 stabilizatoriaus tirpalo flakonas.

Milteliai koncentratui ir stabilizatoriaus tirpalas pateikiami atskiruose stikliniuose flakonuose su kamščiu ir apsaugine plomba.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**Italia**

**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

**Suomi/Finland**

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

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  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

### Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

### Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

#### Vartojimo metodas

Lumoxiti yra skirtas leisti į veną.

Lumoxiti turi ištirpinti ir praskiesti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis.

#### *1 veiksmas: apskaičiuokite dozę*

- Apskaičiuokite dozę (mg) ir Lumoxiti miltelių koncentratui flakonų skaičių tirpinimui (flakone yra 1 mg).

$$\text{Lumoxiti miltelių koncentratui flakonų skaičius} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{paciento svoris (kg)}}{1 \text{ mg flakone}}$$

- Jeigu flakonų skaičius su kableliu, neapvalinkite jo į mažesnę pusę. Pvz., pacientui, sveriančiam 55 kg, reikia 3 Lumoxiti miltelių koncentratui flakonų.
- Dozuojama individualiai, pagal tikrąjį paciento svorį prieš vartojant pirmo gydymo kurso pirmąją dozę.
  - Keisti dozę reikia tik tarp gydymo kursų, jeigu svoris, palyginus su tuo, pagal kurį apskaičiuota pirmojo gydymo kurso pirma dozė, pakito daugiau kaip 10 %. Gydymo kurso metu dozės keisti negalima.

#### *2 veiksmas: ištirpinkite Lumoxiti flakono turinį*

Lumoxiti miltelius koncentratui ištirpinkite injekciniame vandenyje. Jo pakuotėje nėra. Lumoxiti dėžutėje pateikiamas stabilizatoriaus tirpalas. Jį reikia suleisti į infuzinį maišelį prieš suleidžiant koncentratą, gautą ištirpinus miltelius. **Stabilizatoriaus tirpale miltelių koncentratui tūpinti negalima.**

- Kiekvieno Lumoxiti miltelių koncentratui flakono turinį ištirpinkite 1,1 ml injekcinio vandens.
  - Nukreipkite injekcinio vandens srovę į flakono sienelę (negalima nukreipti tiesiai į liofilizuotus miltelius).
  - Galutinė ištirpinus miltelius gauto Lumoxiti koncentrato koncentracija flakone yra 1 mg/ml.



- Švelniai pasukiokite flakoną, kol milteliai visai ištirps. Apverskite flakoną miltelių ištirpimui užtikrinti. Nekratykite flakono.
- Apžiūrėkite Lumoxiti koncentratą – jis turi būti nuo skaidraus iki truputį opalescuojančio, nuo bespalvio iki truputį gelsvo ir be matomų dalelių. Jei tirpalas susidrumstęs, pakitusi spalva arba yra dalelių, tai jo vartoti negalima.

Ištirpinę miltelius, tuoj pat pradėkite skiedimą (3 ir 4 veiksmus). Lumoxiti koncentrato nepalikite tolesniam laikymui.

### *3 veiksmas: paruoškite infuzinį maišelį*

Stabilizatoriaus tirpalą reikia suleisti tik į infuzinį maišelį (būtinai prieš Lumoxiti tirpalą).

Vienam infuziniam maišeliui reikia tik 1 stabilizatoriaus tirpalo flakono. Likusį stabilizatoriaus tirpalo flakoną ar flakonus reikia išmesti.

- Paimkite infuzinį maišelį su 50 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.
- Suleiskite 1 ml stabilizatoriaus tirpalo į infuzinį maišelį.
  - Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas susimaišytų. Nekratykite.

### *4 veiksmas: suleiskite Lumoxiti koncentratą į infuzinį maišelį*

Ištraukite reikiamą (apskaičiuotą 1 veiksmu) Lumoxiti koncentrato tūrį iš flakono, kuriame buvo ištirpinti milteliai.

- Suleiskite Lumoxiti koncentratą iš flakono ar flakonų, kur buvo ištirpinti milteliai, į infuzinį maišelį su 50 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo ir 1 ml stabilizatoriaus tirpalo.
- Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas susimaišytų. Nekratykite.
- Apžiūrėkite praskiestą Lumoxiti koncentratą (t.y. Lumoxiti tirpalą). Jei tirpalas susidrumstęs arba yra dalelių, jo vartoti negalima.

Baigę skiedimą, nedelsdami sulašinkite Lumoxiti tirpalą iš galutinio infuzijos maišelio (5 veiksmas).

### *5 veiksmas: suleiskite Lumoxiti*

Lumoxiti yra skirtas leisti į veną.

- Nedelsdami sulašinkite Lumoxiti tirpalą į veną per 30 min. Naudokite infuzijos rinkinį su steriliu, mažai baltymų prijungiančiu 0,22 mikrono intraliniujiniu filtru.
- Nemaišykite Lumoxiti su kitais vaistiniais preparatais ir nelašinkite kartu su jais.
- Baigus infuziją, vartojimo į veną rinkinį reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu jį lašinant tokiu greičiu kaip atlikta infuzija – tai užtikrins visos Lumoxiti dozės sulašinimą.

### *Atliekų tvarkymas*

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### Laikymo sąlygos

- Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos žemiau (tinkamumo laiko skyriuje).

### Tinkamumo laikas

Lumoxiti yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

*Nepradurtas flakonas*

4 metai

*Lumoxiti koncentratas (gautas ištirpinus Lumoxiti miltelius koncentratui)*

- Lumoxiti koncentratą tuoj pat reikia skiesti toliau.
- Mikrobiologijos požiūriu preparatą reikia skiesti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai tirpinimo metodas užkerta kelią užteršimui mikrobais. Už nedelsiant nepraskiesto preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsakingas vartotojas.

*Lumoxiti tirpalas (t.y. praskiestas Lumoxiti koncentratas paruoštame infuziniame maišelyje)*

- Praskiedę Lumoxiti koncentratą, nedelsdami sulašinkite paruoštą Lumoxiti tirpalą iš galutinio infuzinio maišelio.
- Bendras laikas nuo pradinio Lumoxiti miltelių koncentratui flakone ištirpinimo iki infuzijos pradžios turi neviršyti 4 val. kambario temperatūroje (iki 25 °C).
- Nedelsiant nepanaudotą infuzinį maišelį reikia laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje). Jo turinį reikia suvartoti per 24 val. po pirmojo Lumoxiti miltelių koncentratui flakono pradūrimo. Negalima užšaldyti ar kratyti.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**IV PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĒL REGISTRACIJOS IŠIMTINĒMIS**  
**SĀLYGOMIS**

*Nebereģistrētas vaistinis preparātas*

## Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.

Neberegistruotas vaistinis preparatas