

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lumoxiti 1 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg moxetumomab-pazudotoxot tartalmaz a por koncentrátumhoz, injekciós üvegenként.

Injekcióhoz való vízzel történő feloldás után a végkoncentráció 1 mg/ml moxetumomab-pazudotox injekciós üvegenként.

A moxetumomab-pazudotoxot rekombináns DNS-technológiával állítják elő *Escherichia coli* sejttenyészetből.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz.

Por koncentrátumhoz: fehér vagy törtfehér, liofilizált por.

Oldat (stabilizáló): színtelen vagy halványsárga, tiszta, pH: 6,0 kémhatású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lumoxiti monoterápiában, hajas sejtes leukémiában (HSL) szenvedő, relabáló vagy kezelésre refrakter felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább két korábbi szisztémás terápiát kaptak, egy purin-nukleozid analóggal (PNA) végzett kezelést is ideértve.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Lumoxiti ajánlott dózisa 0,04 mg/ttkg intravénás infúzióban 30 perc alatt beadva, 28 napos kezelési ciklusok 1., 3. és 5. napján. A kezelés legfeljebb 6 ciklus időtartamáig, vagy a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatható. A kezelés az orvos megítélése szerint felfüggeszthető, amennyiben 6 ciklus teljesítése előtt minimális reziduális betegség (minimal residual disease, MRD) mentes teljes választ (complete response, CR) sikerült elérni.

Hidrálás

50 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél 1 l izotóniás oldatot (pl. 50 mg/ml [5%] koncentrációjú dextróz és 9 mg/ml [0,9%] koncentrációjú nátrium-klorid vagy 4,5 mg/ml [0,45%] koncentrációjú nátrium-klorid injekcióhoz való oldat) kell alkalmazni, intravénásan, 2-4 óra alatt beadva, minden

Lumoxiti infúzió alkalmazása előtt és után. Az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 0,5 l oldat beadása szükséges.

A betegek megfelelő hidrálásához minden 28 napos ciklus 1-8. napján 24 óránként 3 l folyadékbevitel ajánlott. Az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek naponta 2 l folyadékbevitel ajánlott.

A folyadéktúlerhelés elkerülése érdekében a folyadékegyensúly monitorozása szükséges (lásd 4.4 pont).

Premedikáció

Minden egyes Lumoxiti infúzió beadása előtt 30-90 perccel egy orális antihisztamint (pl. hidroxizin vagy difenhidramin), egy antipiretikumot (pl. paracetamol) és egy hisztamin-2-receptor antagonistát (pl. ranitidin, famotidin vagy cimetidin) tartalmazó premedikációt kell alkalmazni.

Amennyiben súlyos, infúzióval összefüggő reakció lép fel, a további utasításokat lásd a 4.4 pontban.

Dózismódosítások

Az alábbiakban ismertetett mellékhatások kezelése érdekében a Lumoxiti-kezelést fel kell függeszteni és/vagy abba kell hagyni.

A haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) és a kapilláris szivárgás szindróma (capillary leak szindróma, CLS) azonosítása a klinikai megjelenés alapján történik (lásd I. táblázat).

1. táblázat HUS és CLS monitorozása

	HUS	CLS
Monitorozási paraméter	Minden infúzió előtt ellenőrizendő: • Hemoglobinszint • Trombocitaszám • Szérum kreatininszintje • LDH (laktát-dehidrogenáz enzim szintje) • Indirekt bilirubinszintje	Minden infúzió előtt ellenőrizendő: • Testtömeg • Vérnyomás • Albumin szintje
Értékelés	HUS diagnózisa megfontolandó, ha: • A hemoglobinszint 1 g/dl értékkel csökkent vagy a trombocitaszám $<25.000\text{ mm}^3$ az alapbetegséggel nem összefüggően, és • 2. fokozatú kreatininszint-növekedés (a kiindulási érték vagy a normál érték felső határának 1,5-3-szorosa). Ha a fentiek alapján a HUS feltételezhető, azonnal ellenőrizni kell a vér LDH- és indirekt bilirubinszintjét, valamint a schistocyták jelenlétét a vérkenetben a hemolízis igazolására.	• Ha a ciklus 1. napjától a testtömeg-növekedés $\geq 10\%$ és a beteg hypotóniás, azonnal ellenőrizni kell, hogy fennáll-e perifériás oedema, hypoalbuminaemia és légzési tünetek, beleértve a légszomjat és a köhögést. • Ha a CLS feltételezhető, ellenőrizni kell az oxigénszaturáció csökkenését és igazolni kell a pulmonalis oedema és/vagy a szerózus folyadékgyülem meglétét.

Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS)

2. vagy magasabb fokozatú HUS esetén a betegek megfelelő szupportív kezeléséről és folyadékpótlásról gondoskodni kell, a vérkémiiai paraméterek, a teljes vérkép és vesefunkció (beleértve a szérum kreatininszintjének és/vagy eGFR értékének monitorozását) az állapot rendeződéséig történő monitorozása mellett (lásd 4.4 pont).

2. táblázat A HUS fokozatai és kezelési irányelve

HUS fokozat	A Lumoxiti adagolása
2. fokozat Bizonyított vörösvérsejt-pusztulás (schistocytosis) és enyhe fokú veseelégtelenség klinikai következmények nélkül	A beadás elhalasztása a hemolízis és a szérum kreatininszintjének 1. fokozatnak megfelelő vagy kiindulási értékig történő csökkenéséig. Ismételt előfordulás esetén a Lumoxiti-kezelés leállítása.
3. fokozat Klinikai következményekkel járó laboratóriumi eredmények (pl. progresszív veseelégtelenséggel járó hemolízis, petechiák)	Lumoxiti-kezelés leállítása.
4. fokozat Életveszélyes következmények (pl. központi idegrendszeri vérzés vagy thrombosis/embólia vagy veseelégtelenség)	

A mellékhatások fokának besorolása a National Cancer Institute nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumainak 4.03-as változata (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE version 4.03) alapján történt.

Kapilláris szivárgás szindróma (CLS)

2. vagy magasabb fokozatú CLS esetén a betegek megfelelő szupportív kezeléséről gondoskodni kell, beleértve a *per os* vagy intravénásan alkalmazott kortikoszteroid-kezelést, a testtömeg, az albuminszint és a vérnyomás monitorozása mellett, az állapot rendeződéséig (lásd 4.4 pont).

3. táblázat A CLS fokozatai és kezelési irányelve

CLS fokozat	A Lumoxiti adagolása
2. fokozat Tüneteket okoz; beavatkozás indokolt	A beadás elhalasztása a tünetek megszűnéséig.
3. fokozat Súlyos tünetek; beavatkozás indokolt	Lumoxiti-kezelés leállítása.
4. fokozat Életveszélyes következmények; sürgős beavatkozás indokolt	

A mellékhatások fokának besorolása a National Cancer Institute nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumainak 4.03-as változata (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE version 4.03) alapján történt.

Emelkedett kreatininszint

Azon betegeknél, akik kiindulási szérum kreatininszintje a normál tartományban van, 2. vagy magasabb fokozatú (a kiindulási érték vagy a normál érték felső határának 1,5-szeresét meghaladó) kreatininszint-növekedés esetén a beadást el kell halasztani. A Lumoxiti alkalmazását folytatni lehet, ha a kreatininszint-növekedés legalább 1. fokozatúra (a kiindulási értéket vagy a normál érték felső határát legfeljebb 1,5-szeresen meghaladó érték) javult.

Azon betegeknél, akik kiindulási szérum kreatininszintje 1. vagy 2. fokozatú, a beadást el kell halasztani a kreatininszint 3. vagy magasabb fokozatúra (kiindulási értéket vagy a normál érték felső határát több mint 3-szorosan meghaladó) növekedése esetén. A Lumoxiti alkalmazását folytatni lehet, ha a kreatininszint a kiindulási vagy annál alacsonyabb fokozatúra csökkent.

További monitorozási és értékelési információkért lásd a 4.4 pontot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az időseknel (≥ 65 éves) nem szükséges a dózis módosítása (lásd Vesefunkció monitorozása a 4.4 pontban, és Idősek a 4.8 és 5.1 pontokban).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a Lumoxiti dózismódosítására. A moxetumomab-pazudotox közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan az adatok korlátozottak. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a moxetumomab-pazudotoxot nem vizsgálták (lásd Vesefunkció monitorozása a 4.4 pontban).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a Lumoxiti dózismódosítására. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a moxetumomab-pazudotoxot nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Lumoxiti-nek 0-18 éves gyermekeknél és serdülőknél HSL kezelése esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Lumoxiti intravénásan alkalmazandó.

A hígított oldatot intravénás infúzióban, 30 perc alatt kell beadni, steril, alacsony fehérjekötő-képességű, szerelékbe épített, 0,22 mikrométeres pórusméretű szűrő alkalmazásával.

A beadást követően az infúziós szerelék 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid injekcióhoz való oldattal át kell mosni az infúzió sebességével megegyező sebességgel. Ez biztosítja a teljes Lumoxiti dózis bejuttatását.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS)

A Lumoxiti-kezelésben részesülő betegeknél HUS-ról számoltak be, amelyet a microangiopathiás haemolyticus anaemia, a thrombocytopenia és a progresszív veseelégtelenség hármastünetegyüttese jellemez (lásd 4.8 pont).

A Lumoxiti alkalmazása kerülendő olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében súlyos thromboticus microangiopathia (TMA) vagy HUS szerepel. A Lumoxiti-kezelés alatt profilaktikus céllal folyadékbevitel ajánlott (lásd 4.2 pont). Az 1053-as vizsgálatban azon betegek, akik trombocitaszáma $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ volt, kis dózisú acetilszalicilsavat kaptak minden 28 napos ciklus 1-8. napján a veseelégtelenség kialakulásának megelőzésére.

A vérkémiailag paramétereket és a teljes vérképet ellenőrizni kell minden egyes dózis előtt és ahogy az a kezelés alatt klinikailag indokolt. A ciklus közepén is ajánlott ellenőrzést végezni. Azon betegeknél, akiknél haemolyticus anaemia alakul ki, romlik vagy hirtelen thrombocytopenia lép fel, romlik a vesefunkció, megemelkedik a bilirubin- és/vagy az LDH-szint és a perifériás vérkenetben lévő schistocyták alapján igazolt hemolízis áll fenn, megfontolandó a HUS diagnózisa (lásd 4.2 pont).

Amennyiben a HUS kezelése későn kezdődik, a dialízist igénylő, progresszív veseelégtelenség fokozott kockázatával életveszélyes állapotot idézhet elő. HUS gyanúja esetén a folyadékpótlást és a haemodinamikai paraméterek monitorozását is magába foglaló megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni és amennyiben klinikai szempontból indokolt, meg kell fontolni a beteg hospitalizációját. 2. fokozatú HUS esetén a Lumoxiti-kezelést az állapot rendeződéséig fel kell függeszteni, míg 3. vagy magasabb fokozatú HUS esetén véglegesen le kell állítani a Lumoxiti-kezelést (lásd 4.2 pont).

Kapilláris szivárgás szindróma (CLS)

A Lumoxiti-kezelésben részesülő betegeknél CLS-ről számoltak be, amelyet a hypoalbuminaemia, a hypotonia, a folyadéktúlterhelés és a hemokoncentráció tünetei jellemeznek (lásd 4.8 pont).

Minden egyes Lumoxiti infúzió beadása előtt, valamint amennyiben klinikai szempontból indokolt, a kezelés alatt, ellenőrizni kell a beteg testtömegét és vérnyomását. A betegeknél a CLS jeleit és tüneteit, beleértve a testtömeg-növekedést ($\geq 10\%$ a jelenlegi ciklus 1. napjától), a hypotóniát, a perifériás ödémát, a légszomjat vagy köhögést és a pulmonalis ödémát és/vagy szerózus folyadékgyülemet, célszerűen vizsgálni kell. Ezen túlmenően, a CLS azonosításában a következő laboratóriumi paraméterekben bekövetkezett változások is segíthetnek: hypoalbuminaemia, emelkedett hematokritérték, leukocytosis és thrombocytosis (lásd 4.2 pont).

Amennyiben a kezelése későn kezdődik, a CLS életveszélyes állapotot idézhet elő vagy halálos kimenetelű is lehet. A CLS jeleinek vagy tüneteinek megjelenése esetén a betegnek azonnal orvoshoz kell fordulnia. CLS esetén a betegek megfelelő szupportív kezeléséről gondoskodni kell, beleértve az egyidejű *per os* vagy intravénás kortikoszteroid-kezelést és amennyiben klinikailag indokolt, a hospitalizációt. 2. fokozatú CLS esetén a Lumoxiti-kezelést az állapot rendeződéséig fel kell függeszteni, míg 3. vagy magasabb fokozatú CLS esetén véglegesen le kell állítani a Lumoxiti-kezelést (lásd 4.2 pont).

Vesefunkció monitorozása

Azon betegeknél, akiknél HUS lép fel, 65 évesnél idősebbek, vagy már a kezelés elkezdésekor vesekárosodásban szenvednek, a Lumoxiti-kezelést követően a vesefunkció romlásának kockázata magasabb (lásd 4.8 pont). Előzetesen fennálló súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≤ 29 ml/perc) szenvedő betegeknél a Lumoxiti-kezelés nem ajánlott.

Minden egyes Lumoxiti infúzió beadása előtt, valamint amennyiben klinikai szempontból indokolt, a kezelés alatt, a vesefunkciót ellenőrizni kell. A Lumoxiti beadásának elhalasztása szükséges, ha a beteg kreatininszintje 3. vagy magasabb fokozatra emelkedik, vagy a kiindulási értékhez képest 2 vagy több fokozattal romlik (lásd 4.2 pont).

Infúzióval összefüggő reakciók

Amennyiben súlyos, infúzióval összefüggő reakció lép fel, a Lumoxiti infúzió alkalmazását meg kell szakítani és meg kell kezdeni a megfelelő kezelést. Az infúzió folytatása vagy a következő Lumoxiti infúzió(k) alkalmazása előtt körülbelül 30 perccel egy *per os* vagy intravénás kortikoszteroid alkalmazása szükséges. Az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentésére alkalmazandó premedikációra vonatkozó információt lásd a 4.2 pontban.

A Lumoxiti nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A moxetumomab-pazudotox egy rekombináns immunotoxin, amely specifikusan kötődik a CD22+ B sejtekhez. A moxetumomab-pazudotox hatásmechanizmusa alapján farmakokinetikai vagy farmakodinámiás interakció nem várható.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek a moxetumomab-pazudotox kezelés alatt és az utolsó dózis után legalább 30 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A moxetumomab-pazudotox terhesség alatti alkalmazásának kockázatát értékelő humán vizsgálatból vagy állatokon végzett kísérletekből származó adat nem áll rendelkezésre. A moxetumomab-pazudotox hatásmechanizmusa és nem vemhes nőtényi majmoknál megfigyelt mellékhatásai (beleértve a testtömegcsökkenést) alapján a moxetumomab-pazudotox terhes nőknél történő alkalmazása előreláthatóan maternalis és embriofoetalis toxicitást okozhat. A moxetumomab-pazudotox nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha a kezelés várható előnye meghaladja a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatot.

Szoptatás

A moxetumomab-pazudotox humán anyatejbe történő kiválasztódásával, felszívódásával, az anyatejjel táplált csecsemőre vagy az anyatej termelődésére gyakorolt hatásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást vagy a Lumoxiti-kezelést függesztik fel, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenységi

A moxetumomab-pazudotox ivarérett majmoknál történő adagolását követően a szaporító szervek tömegében vagy hisztopatológiájában kóros elváltozásokat nem figyeltek meg. A humán termékenységre gyakorolt potenciális hatás direkt meghatározásához nincsenek adatok (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lumoxiti nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lumoxiti biztonságossági profilja a 80 beteg bevonásával végzett 1053-as vizsgálat (III. fázisú vizsgálat) adatain alapul.

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 20\%$) bármely fokozatot tekintve, az ödéma (52,5%), a hányinger (35,0%), az infúzióval összefüggő reakciók (25,0%), a hypoalbuminaemia (21,3%) és az emelkedett transzamináz-szintek (21,3%) voltak. A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás a HUS volt (6,3%).

A Lumoxiti-kezelés végleges leállítását eredményező mellékhatások a betegek 10,0%-ánál fordultak elő. A Lumoxiti-kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatás a HUS volt (5,0%). A leggyakrabban a beadás elhagyását eredményező mellékhatás az emelkedett szérumszint volt (2,5%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint kerültek felsorolásra, elsőként a leggyakrabban előforduló mellékhatás feltüntetésével. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória meghatározása az alábbi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat Gyógyszermellékhatások a Lumoxiti-vel kezelt HSL-ben szenvedő betegeknél (n = 80)

MedDRA szervrendszer-osztály	Mellékhatások	Gyakorisági kategória
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Haemolyticus uraemiás szindróma	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoalbuminaemia ^a	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek	Kapilláris szivárgás szindróma	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Ödéma ^b	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett transzamináz-szintek ^c	Nagyon gyakori
	Emelkedett kreatininszint a vérben	Nagyon gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakció ^d	Nagyon gyakori

^a Hypoalbuminaemia: beleértve a „hypoalbuminaemia” és a „csökkent albuminszint a vérben” preferált kifejezéseket

^b Ödéma: beleértve a „perifériás ödéma”, az „ödéma”, a „lokalizált ödéma”, az „arcödéma”, a „periorbitalis ödéma” és a „perifériás duzzanat” összes preferált kifejezését

^c Emelkedett transzamináz-szintek: beleértve az „emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint” és/vagy „emelkedett alanin-aminotranszferázszint”

^d Infúzióval összefüggő reakciók: beleértve minden, a vizsgáló által jelentett, vagy visszamenőlegesen meghatározott, 2 vagy több együttesen előforduló eseményt függetlenül ezek kapcsolatától, mint a fejfájás, szédülés, hypotonia, myalgia, láz, hidegrázás, hányinger és/vagy hányás a vizsgálati gyógyszerrel végzett kezelés napján

Kiválasztott mellékhatások leírása

HUS

A Lumoxiti-kezelésben részesülő HSL-ben szenvedő betegek 1053-as vizsgálatában a betegek 8,8%-ánál fordult elő HUS, amely 5,0%-nál 3. fokozatú, 1,3%-nál pedig 4. fokozatú volt.

A HUS első megjelenéséig eltelt medián időtartam 33 nap volt (tartomány: 9-92), és a Lumoxiti-kezelés bármely ciklusa alatt előfordulhat. A legtöbb eset a kezelési ciklus első 9 napjában (tartomány: 1-16) fordult elő. A HUS rendeződésének medián időtartama 23,5 nap volt (tartomány: 2-44). Minden eset rendeződött, beleértve a Lumoxiti-kezelés felfüggesztésével járó eseteket is.

A kezelés végén a medián kreatinin-clearance (Cockcroft-Gault szerint becsült) értéke nagyobb (89 ml/perc, tartomány: 42-195) volt azon betegeknél, akiknél HUS nem alakult ki, azokhoz a betegekhez képest, akiknél HUS-t jelentettek (76 ml/perc, tartomány: 19-96).

A HUS klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

CLS

A Lumoxiti-kezelésben részesülő HSL-ben szenvedő betegek 1053-as vizsgálatában a betegek 8,8%-ánál fordult elő CLS, többségében 2. fokozatú, az esetek 2,5%-ában pedig 4. fokozatú CLS.

A CLS első megjelenéséig eltelt medián időtartam 37 nap volt (tartomány: 5-92), és a kezelés bármely ciklusa alatt előfordulhat. A legtöbb eset a kezelési ciklus első 9 napjában (tartomány: 1-24) fordult elő. Minden CLS rendeződött, a rendeződés medián időtartama 36 nap volt (tartomány: 10-53).

A CLS klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

Emelkedett szérum kreatininszint

Az 1053-as vizsgálatban a betegek 11,3%-ánál jelentettek a normál érték felső határának maximum 3-szorosára emelkedett kreatininszintet. A kezelés végén a betegek többségének (82,5%) szérum kreatininszintje a normál tartományban volt. A betegek 5%-ánál az emelkedett szérum kreatininszint 2. fokozatú fölötti maradt, ezen betegek közül kettőnél pedig 3. vagy 4. fokozatú HUS alakult ki.

Infúzióval összefüggő reakciók

A vizsgáló által jelentett vagy visszamenőlegesen meghatározott, az alábbiak közül 2 vagy több együttesen előforduló tünetet jelentő, infúzióval összefüggő reakció a vizsgálati gyógyszerrel végzett kezelés napján a betegek 25%-ánál fordult elő, beleértve a 2,5%-nál előforduló 3. fokozatú reakciót: fejfájás, szédülés, hypotonia, myalgia, láz, hidegrázás, hányinger és/vagy hányás. Infúzióval összefüggő reakció a Lumoxiti bármely kezelési ciklusában előfordulhat (lásd 4.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az 1053-as vizsgálatban a Lumoxiti-vel kezelt betegek 39%-a 65 éves vagy ennél idősebb életkorú volt. A ≥ 65 éves betegek kiindulási és kezelés végi medián kreatinin-clearance-e a 65 év alatti betegekéhez képest alacsonyabb volt (78 és 69 ml/perc, illetve 114 és 98 ml/perc).

Immunogenitás

Az 1053-as vizsgálatban a betegek 88%-ánál (70/80) mutattak ki gyógyszer elleni antitesteket (anti-drug antibodies; ADA) a kezelést megelőzően vagy azt követően. A betegek 58%-ánál (45/77) mutattak ki gyógyszer elleni antitesteket a moxetumomab-pazudotox-kezelést megelőzően és a betegek 66%-ánál (49/74) a kezelés alatt. Moxetumomab-pazudotoxot semlegesítő antitestet bármely időpontban, a betegek 84%-ánál (67/80) találtak. Gyógyszerbiztonságot befolyásoló klinikailag releváns hatást az ADA esetében nem mutattak ki. Lásd az Immunogenitás részt az 5.2 pontban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A moxetumomab-pazudotox túlادagolása esetén nincs specifikus kezelés. Túlادagolás esetén a beteget a mellékhatások okozta valamennyi jel és tünet észlelése érdekében gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XC34

Hatásmechanizmus

A moxetumomab-pazudotox egy CD22-célzott immunotoxin, amely a csonkolt *Pseudomonas* exotoxin citotoxikus hatását a CD22 receptort expresszáló sejtek felé irányítja. A CD22 egy transzmembrán fehérje, expressziója a B-limfocita-sejtekre korlátozódik, és HSL-ben hasonló vagy növekedett receptor sűrűséget mutat a normális B-limfocitákhoz képest. Nem-klinikai adatok alapján, a moxetumomab-pazudotox karcinóma-ellenes aktivitása az immunotoxin CD22 fehérjét expresszáló tumorsejtekhez történő kötődésére vezethető vissza, melyet a Lumoxiti-CD22 komplex internalizálása,

valamint a PE38 exotoxin felszabadulásával járó sejten belüli feldolgozása követ. A citoplazmába transzlokált exotoxin jelenlétében az elongáló faktor 2 (EF-2) inaktiválódik, mely a fehérjeszintézis csökkenését és apoptosist eredményez.

Farmakodinámiai hatások

HSL-betegeknél a Lumoxiti-kezelés a keringő CD19+ B-sejtek számának csökkenését eredményezte. Az 1053-as vizsgálatban a kezdeti három Lumoxiti-infúziót követően a CD19+ B-sejtek száma 89%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest. Ez a csökkenés a kezelés után legalább egy hónapig fennmaradt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Lumoxiti hatásosságát és biztonságosságát relabáló vagy refrakter HSL kezelésére az 1053-as számú, multicentrikus, egykarú, III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az 1053-as vizsgálatba olyan hisztológiailag megerősített HSL vagy HSL-variáns betegeket vontak be, akik a kezelést megelőzően egy purin-nukleozid analóg (PNA) kezelést is tartalmazó, legalább két szisztémás terápiát kaptak, de a következő kritériumok legalább egyike szerint további kezelésre szorultak: neutrofilszám $< 1,0 \times 10^9/l$, trombocitaszám $< 100 \times 10^9/l$, hemoglobin < 10 g/dl vagy szimptomatikus splenomegalia.

A vizsgálatból kizárásra kerültek a kezelést megelőző 4 hétben kemoterápiában, immunoterápiában vagy radioterápiában részesülő betegek, akiknek körelőzményében allogén csontvelő transzplantáció szerepelt, illetve azon betegek, akiknek ismert agyi metasztázisuk, retina- vagy chorioidea-leválásuk, vagy nem kontrollált betegségük (beleértve a nem kontrollált fertőzéseket) volt. További kizárási kritériumok voltak: körelőzményben szereplő thromboembolia, ismert congenitális hyperkoagulációs állapotok, thromboticus mikroangiopátia/HUS vagy klinikailag igazolt súlyos disszeminált intravaszkuláris koaguláció.

A vizsgálatba összesen 80 beteget (77 HSL és 3 HSL-variáns) vontak be. A bevont betegek medián életkora 60 (tartomány: 34-84) év volt, 79%-uk volt férfi, és 94%-uk volt europid (kaukázusi). A beválasztás időpontjában a betegek 98%-ának volt 0 vagy 1 ECOG státusza. A megelőző kezelések számának medián értéke 3 volt (tartomány: 2-11); minden beteg részesült korábbi PNA terápiában, 29%-uk rituximabbal kombinációban. A korábbi kezelések közül leggyakrabban alkalmazott protokollok a rituximab-monoterápia (51%), az alfa-interferon (25%) és a BRAF-gátló kezelés (18%) voltak. A beválasztás időpontjában a betegek 33%-ának (26/80) volt alacsony (< 10 g/dl) hemoglobinszintje, 68%-uknál (54/80) volt jelen neutropaenia ($< 1,0 \times 10^9/l$), és 84%-uknak (67/80) volt $100 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb trombocitaszáma. A beválasztáskor a betegek közel felénél (48%) állapítottak meg splenomegáliát. A beválasztás során a betegek 23,8%-ának volt folyamatban levő fertőző betegsége, amelyet kezelés megkezdéséig megfelelően kontrolláltak vagy kikezeltek.

A vizsgálat folyamán a betegek a 28 napos ciklus 1., 3. és 5. napján, 0,04 mg/ttkg Lumoxiti-t kaptak 30 perces intravénás infúzióban. A kezelést legfeljebb 6 ciklus beadásáig, a dokumentált teljes válasz (CR), a betegség progressziójáig, egy másik kezelés bevezetéséig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. A betegek kb. 63%-a fejezte be a 6 ciklust és 15%-uk fejezte be a kezelést dokumentált minimális reziduális betegség (MRD)-negatív CR státuszban. A hatásosság értékelését egy független értékelő bizottság (IRC) végezte, a korábbi HSL vizsgálatokon és szakmai konszenzus ajánlásokon alapuló vérkép-, csontvelő- és képalkotó-vizsgálati kritériumok alapján.

Az 1053-as vizsgálat legfőbb hatásossági végpontja tartós CR volt, melyet a tartós hematológiai remisszió (transzfúzió vagy növekedési faktor nélkül legalább 4 hétig, hemoglobin $\geq 11,0$ g/dl, neutrofilszám $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocitaszám $\geq 100 \times 10^9/l$) alapján vizsgálták az IRC-értékelt CR utáni 180 napot követően.

A végső elemzés időpontjában (zárónap: 2019. április 29.) a medián követési idő 24,6 hónap (tartomány: 1-72 hónap) volt. Az 1053-as vizsgálat hatásossági eredményeit az 5. táblázat összegzi.

5. táblázat Az 1053-as vizsgálat hatásossági eredményei HSL-ben szenvedő betegeknél

	Végső elemzés
--	---------------

	IRC (N = 80)
Tartós CR, CR+HR, HR időtartama	
Tartós CR (%) [95%-os CI]	36 [26, 48]
CR+HR $\geq$ 360 nap, (%) [95%-os CI]	33 [22, 44]
HR időtartama CR után (medián, hónapok) [95%-os CI]	63 [36, 63]
CR és CR-ig eltelt idő	
CR ^a (%) [95%-os CI]	41 [30, 53]
CR-ig eltelt idő (medián, hónapok) [95%-os CI]	6 [5,7; 6,2]
CR időtartama (medián, hónapok) [95%-os CI]	63 [36, 63]
HR, HR időtartama és HR-ig eltelt idő	
HR aránya (%) [95%-os CI]	80 [70, 88]
HR-ig eltelt idő (medián, hónapok) [95%-os CI]	1 [1,0; 1,2]
HR időtartama (medián, hónapok) [95%-os CI]	46 [26, 72]
OR, OR-ig eltelt idő és OR időtartama	
OR (%) [95%-os CI]	75 [64, 84]
OR-ig eltelt idő (medián, hónapok) [95%-os CI]	6 [5,7; 5,9]
OR időtartama (medián, hónapok) [95%-os CI]	67 [25; 67]
Részleges válasz (PR) ^b (%)	34
Stabil betegség (SD) ^c (%)	15

IRC = Független Értékelő Bizottság (Independent Review Committee) által értékelt; HR = Hematológiai Remisszió; CI = Konfidenciaintervallum; CR = Teljes válasz (Complete Response); OR = Általános válasz (Overall Response)

^a CR: rutin hematoxylin-eosin festéssel vizsgált csontvelő hajas sejtektől tiszta, megelőző limfadenopátia és/vagy organomegália radiológiai rezolúciója, és hematológiai remisszió

^b PR: perifériás vérben a limfocitaszám $\geq$ 50% csökkenése vagy normalizálódása ($< 500/\text{mm}^3$), megelőző limfadenopátia és/vagy organomegália csökkenése, és hematológiai remisszió

^c SD: perifériás vérben a limfocitaszám $\geq$ 50% csökkenése, megelőző limfadenopátia és/vagy organomegália csökkenése, és hematológiai remisszió vagy a remisszió kritériumait nem teljesítő hematológiai paraméterek 50%-os javulása a kiindulási értékhez képest

Az MRD értékelését az IRC a csontvelő minták immunhisztokémiai vizsgálatával végezte. A végső elemzés időpontjában, az IRC-értékelt CR-t elérő 33 beteg 82%-a (27/33) és a tartós CR-t elérő 29 betegből 26 beteg (89,7%) volt MRD-negatív. A CR státusz medián időtartama az MRD-pozitív betegeknél (n = 6) 12,0 hónap, az MRD-negatív betegeknél (n = 27) pedig 62,8 hónap volt.

Az ITT populációban predefiniált alcsoport-elemzéseket végeztek az elsődleges és másodlagos végpontokra, vizsgálva az életkor (< 65 év, ≥ 65 év), a betegek neme, a lép beválasztás időpontjában rögzített állapotának (splenectomia, < 14 cm, ≥ 14 cm), a korábbi PNA-kezelések számának (1, 2, > 2) és a HSL hisztológiájának (klasszikus, variáns) hatását. Az elemzések igazolták, hogy a tartós CR rátára és a vizsgált alcsoportok nagyrésztében mért CR rátára gyakorolt hatás az ITT populációban elért eredményekkel összhangban volt. A ≥ 65 éves betegeknél a tartós CR ráta 19% (95%-os CI: 8%, 38%), az IRC által értékelt CR ráta pedig 26% (95%-os CI: 12%, 47%) volt. A splenectomizált és HSL-variáns betegek alcsoportjában az adatok korlátozottak. CR-t nem jelentettek; a splenectomizált alcsoport 4 betege közül 2, a HSL-variáns alcsoport 3 betege közül 1 mutatott PR-t.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Lumoxiti vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől HSL-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Egyéb információ

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A moxetumomab-pazudotox farmakokinetikáját 68 HSL-betegnél vizsgálták, 0,04 mg/ttkg dózisban, egy 28 napos kezelési ciklus 1., 3. és 5. napján, 30 perces intravénás infúzióban történő adagolás után. Az expozíció ismételt adagolás után az első infúzióhoz képest növekedett, amely valószínűleg a kóros B-sejtek moxetumomab-pazudotox-kezelést követő depléciójával és a CD22 kötőhelyek következményes csökkenésével áll összefüggésben. Az újabb adagolást megelőző koncentráció minden esetben elhanyagolható volt, ami a moxetumomab-pazudotox szisztémás akkumulációjának hiányára utal.

Eloszlás

Nonkompartmentális PK elemzés alapján, az extracelluláris folyadék restrikcióval összhangban, az átlagos eloszlási térfogat 6,06 l volt az 1. ciklus 5. napján (interindividuális variabilitási koefficiens (CV): 46,3%).

Biotranszformáció

A moxetumomab-pazudotox pontos metabolikus útvonalát nem jellemezték. Az egyéb fehérje-alapú gyógyszerekhez hasonlóan, a moxetumomab-pazudotox proteolitikus degradáció révén, a katabolizmus keretében, kisebb peptidekre és aminosavakra bomlik.

Elimináció

Nonkompartmentális PK elemzés alapján, a moxetumomab-pazudotox átlag (CV%) szisztémás clearance-e az 1. ciklus 5. napján 4,8 l/h (82,3%) és az átlagos eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 2,32 óra (tartomány: 0,17-57,4) volt. Az első dózist (1. ciklus 1. napja) követő eliminációs felezési idő 68 beteg közül csak 6 esetében volt megbecsülhető (átlag $t_{1/2}$ = 0,98 óra).

A moxetumomab-pazudotox elsődlegesen feltételezhetően a CD22-mediált internalizáció, valamint proteolízis vagy katabolizmus útján eliminálódik. A moxetumomab-pazudotox renális exkrécióját nem vizsgálták. Egy hasonló prekursor vegyület adatai azt mutatják, hogy a fehérje a vizeletbe változatlan formában kiválasztódik. A molekula méretéből adódóan azonban a fő eliminációs út várhatóan nem a renális exkréció.

Különleges betegcsoportok

A nonkompartmentális PK adatok kovariáns-elemzése során, a betegek életkora (34-84 év), neme, a rassz, valamint az enyhe májkárosodás (normál értéket legfeljebb 1,5-szeresen meghaladó teljes bilirubinszint vagy normál értéket meghaladó SGOT (ASAT)-szint; $n = 7$) vagy enyhe vesekárosodás (kreatinin-clearance 60-89 ml/perc; $n = 19$) nem befolyásolták érdemben a moxetumomab-pazudotox farmakokinetikáját. A testtömegnek megfelelő adagolás során, a testtömeg emelkedésével az expozíció-növekedés tendenciáját figyelték meg. Ezen betegcsoportokban dózismódosítás nem szükséges.

A moxetumomab-pazudotox farmakokinetikáját közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (normál értéket legalább 1,5-szeresen meghaladó teljes bilirubinszint vagy bármilyen ASAT-szint mellett) és közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 60 ml/perc) szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Immunogenitás

A későbbi kezelési ciklusokban (3. ciklus és azután) növekvő ADA-titer (gyógyszer-ellenes antitestek, Anti-Drug-Antibodies) mellett a C_{max} csökkenő tendenciát mutatott, azonban ezek az eredmények nem egyértelműek, mivel a moxetumomab-pazudotox bioanalitikai eljárásai magas ADA-titerrel korlátozottak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás és mutagenitás

A moxetumomab-pazudotox karcinogén vagy genotoxikus potenciálját értékelő vizsgálatot nem végeztek.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A moxetumomab-pazudotox toxicitását 13 hétig történő adagolás során vizsgálták makákóknál. A humán ajánlott dózis 10-szeresét meghaladó dózisok mellett, hisztológiailag szívizom minimális vagy közepes mértékű szöveti degenerációja volt megfigyelhető, következményes EKG elváltozások nélkül. A humán ajánlott dózis 34-szeresénél mikroszkóppal kimutatható gliosis és gerincvelői axonalis degeneráció volt megfigyelhető az agyban és a gerincvelőben, amely remegéssel párosult.

Reprodukciós toxicitás

A moxetumomab-pazudotox fertilitásra gyakorolt hatását állaton nem vizsgálták. Egy ivarérett makákóknál végzett, 3 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban a hím vagy a nőstény szaporítószervek kóros elváltozása a humán ajánlott dózis 34-szeresénél sem következett be.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por koncentrátumhoz:

nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát;
szacharóz;
glicin;
poliszorbát 80;
nátrium-hidroxid.

Oldat (stabilizáló):

citromsav-monohidrát;
nátrium-citrát;
poliszorbát 80;
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a poli(vinil-klorid) vagy poliolefin infúziós zsákok és a Lumoxiti és 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid-oldat között.

Nem adható be más gyógyszerekkel együtt, azonos infúziós szereléken át.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Lumoxiti koncentrátum (azaz a feloldott Lumoxiti por koncentrátumhoz)

A Lumoxiti koncentrátumot azonnal tovább kell hígítani.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás olyan módszerrel történt, mely kizárja a mikrobiológiai szennyeződés lehetőségét. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolás hosszáért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

Lumoxiti oldat (azaz az előkészített infúziós zsákban hígított Lumoxiti koncentrátum)

Használatra kész formában kémiai és fizikai bizonyítottan stabil marad 24 órán keresztül 2°C – 8°C-on, illetve 4 órán keresztül szobahőmérsékleten legfeljebb 25°C-on tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a tárolás hosszáért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő 2°C – 8°C-on történő tárolás esetén nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték a hígítást.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegek az eredeti dobozban tárolandók.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Lumoxiti 1 mg por koncentrátumhoz elasztomer zárással és sötétkék, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, I. típusú injekciós üvegben.

1 ml oldat (stabilizáló) elasztomer zárással és sötétszürke, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, I. típusú injekciós üvegben.

A doboz tartalma:

- 2 db koncentrátumhoz való por (port tartalmazó injekciós üveg) és 1 db oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üveg vagy
- 3 db koncentrátumhoz való por (port tartalmazó injekciós üveg) és 1 db oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kizárólag egyszeri használatra. A Lumoxiti koncentrátumhoz való por feloldását és hígítását aszeptikus technikát alkalmazó egészségügyi szakembernek kell végeznie.

1. lépés: A dózis kiszámítása

- Számolja ki a dózist (mg) és a feloldani szükséges Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üvegek számát (1 mg/injekciós üveg).
A Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üvegek száma = $\frac{0,04 \text{ mg/ttkg} \times \text{a beteg testtömege (kg)}}{1 \text{ mg/injekciós üveg}}$
 - Részlegesen felhasználandó injekciós üvegek esetén ne kerekítsen lefelé. Például, egy 55 kg testtömegű személynek 3 db Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg szükséges.
- Az adagolást a beteg aktuális testtömege alapján, egyénre szabottan határozza meg az első kezelési ciklus első dózisa előtt.
 - A ciklusok között dózismódosítást csak abban az esetben kell végezni, ha az első kezelési ciklus első dózisének kiszámításánál figyelembe vett testtömeghez képest a testtömeg változása 10%-nál nagyobb. Nem szabad módosítani a dózist egy adott ciklus alatt.

2. lépés: A Lumoxiti injekciós üvegek tartalmának feloldása

A Lumoxiti koncentrátumhoz való port fel kell oldani injekcióhoz való vízben. Injekcióhoz való vizet a csomagolás nem tartalmaz.

A Lumoxiti dobozában oldat (stabilizáló) található, amely az infúziós zsákhoz adandó, mielőtt a feloldott koncentrátumhoz való port hozzáadja. **Ne használja ezt az oldatot (stabilizálót) a koncentrátumhoz való por feloldására!**

- Minden egyes Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg tartalmát 1,1 ml injekcióhoz való vízben oldja fel.
 - Az injekcióhoz való vizet irányítsa az injekciós üveg oldalára és ne közvetlenül a liofilizált porra.
 - A feloldott Lumoxiti koncentrátumhoz való por (azaz a Lumoxiti koncentrátum) végkoncentrációja 1 mg/ml.
- Óvatosan forgassa az injekciós üveget, amíg teljesen fel nem oldódik a por. Fordítsa meg az injekciós üveget, hogy az injekciós üvegben lévő összes por feloldódjon. Ne rázza fel!
- Nézze meg és ellenőrizze, hogy a Lumoxiti koncentrátum tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén sárgás és nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja az oldatot, ha zavaros, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz!

A feloldást követően haladéktalanul folytassa a 3. és 4. lépésekben leírt hígítási folyamattal. A Lumoxiti koncentrátumot ne tárolja!

3. lépés: Az infúziós zsák előkészítése

Az oldatot (stabilizálót) kizárólag az infúziós zsákhoz kell adni. Az oldatot (stabilizálót) az infúziós zsákhoz kell adni mielőtt a Lumoxiti koncentrátumot a zsákhoz adja. Infúziós zsákonként csak 1 db oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üveget kell felhasználni. A maradék oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üvege(ke)t semmisítse meg.

- Használjon egy 50 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákot.
- Adjon 1 ml oldatot (stabilizálót) az infúziós zsákhoz.
 - Óvatosan fordítsa meg a zsákot az oldat elkeveredéséhez. Ne rázza!

4. lépés: Adja a Lumoxiti koncentrátumot az infúziós zsákhoz

Az elkészített koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges (1. lépésben kiszámított) térfogatú Lumoxiti koncentrátumot.

- Injektálja a Lumoxiti koncentrátumot az elkészített koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg(ek)ből az 50 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót és az 1 ml oldatot (stabilizálót) tartalmazó infúziós zsákba.
- Óvatos felfordítással elegyítse az oldatot. Ne rázza!
- Nézze meg és ellenőrizze a hígított Lumoxiti koncentrátumot (azaz a Lumoxiti oldatot). Ne alkalmazza ezt az oldatot, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz!

Ezt a hígítási lépést követően haladéktalanul adja be a Lumoxiti oldatot (a végső felhasználásra elkészített infúziós zsákból, 5. lépés).

5. lépés: A Lumoxiti beadása

- A Lumoxiti oldatot haladéktalanul adja be intravénás infúzióban, 30 perc alatt, steril, alacsony fehérjékötő-képességű, szerelékbe épített 0,22 mikrométeres pórusméretű szűrő alkalmazásával.
- Ne keverje vagy adja be infúzióban a Lumoxiti-t más gyógyszerekkel együtt.
- A beadást követően az infúziós szerelék 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid injekcióhoz való oldattal át kell mosni az infúzió sebességével megegyező sebességgel. Ez biztosítja a teljes Lumoxiti dózis bejuttatását.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1522/001	2 db injekciós üveg + 1 db injekciós üveg
EU/1/20/1522/002	3 db injekciós üveg + 1 db injekciós üveg

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A moxetumomab-pazudotox biztonságosságának és hatásosságának további értékelése céljából, a relabáló vagy refrakter HSL-ben szenvedő betegek kezelésére (akik legalább két korábbi szisztémás terápiában részesültek, a korábbi PNA-kezelést is beleértve) a rutin klinikai gyakorlat során, a MAH-nak el kell végeznie és benyújtania egy meghatározott protokoll alapján HSL-ben szenvedő betegek körében elvégzett vizsgálati adatok gyűjtését szolgáló regiszter vizsgálat eredményeit.	Évente, az éves újraértékelés részeként

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lumoxiti 1 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz
moxetumomab-pazudotox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg moxetumomab-pazudotoxot tartalmaz a port tartalmazó injekciós üvegenként.
Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után 1 mg/ml moxetumomab-pazudotoxot tartalmaz
injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Por koncentrátumhoz:
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
szacharóz,
glicin,
poliszorbát 80,
nátrium-hidroxid.

Oldat (stabilizáló):
citromsav-monohidrát,
nátrium-citrát,
poliszorbát 80,
injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

2 db koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg

3 db koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg

1 db oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üveg - kizárólag nátrium-klorid-oldatot tartalmazó
infúziós zsákhhoz adandó.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1522/001 2 db injekciós üveg + 1 db injekciós üveg

EU/1/20/1522/002 3 db injekciós üveg + 1 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lumoxiti 1 mg por koncentrátumhoz
moxetumomab-pazudotox
Elkészítést és hígítást követően iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDATOT (STABILIZÁLÓT) TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldat (stabilizáló)
Lumoxiti

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákhoz adandó.
AstraZeneca

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lumoxiti 1 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz moxetumomab-pazudotox

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdené kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lumoxiti és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lumoxiti beadása előtt
3. Hogyan adják be a Lumoxiti-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lumoxiti-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lumoxiti és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lumoxiti?

A Lumoxiti moxetumomab-pazudotox hatóanyagot tartalmaz.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lumoxiti?

A Lumoxiti-t önmagában alkalmazzák egy ritka daganatos betegség, az úgynevezett hajás sejtes leukémia (HSL) kezelésére, amelyben a csontvelő abnormális fehérvérsejteket termel. Felnőtteknél alkalmazzák, ha:

- a daganatos betegség visszatért vagy
- a korábbi kezelés nem használt.

A Lumoxiti-t azoknál a HSL-ben szenvedő betegeknél alkalmazzák, akik már legalább 2 egyéb kezelést kaptak, beleértve egy úgynevezett purin-nukleozid analóg típusú gyógyszert.

Hogyan hat a Lumoxiti?

A Lumoxiti a CD22 nevű fehérjével rendelkező sejtekhez kapcsolódva fejti ki hatását. A HSL-sejtek rendelkeznek ezzel a fehérjével. A HSL-sejtekhez való kapcsolódás után a gyógyszer olyan anyagot juttat a sejtekbe, amely a HSL-sejtek pusztulását okozza.

2. Tudnivalók a Lumoxiti beadása előtt

Ne alkalmazzák Önnél a Lumoxiti-t:

- ha allergiás a moxetumomab-pazudotoxra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lumoxiti alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Önnek:

- korábban az ereket és a vesét érintő, hemolitikus urémiás szindrómának (HUS) nevezett betegsége volt. A HUS a Lumoxiti egy súlyos mellékhatása (lásd 4. pont).
- korábban volt a kis véreireiben vérrögök képződésével járó, súlyos trombotikus mikroangiopátiának (TMA) nevezett betegsége.
- korábban előfordult Önnél, hogy a kis véreireiből folyadék szivárgott a testébe, amit kapilláris szivárgás szindrómának (capillary leak syndrome, CLS) neveznek. A CLS a Lumoxiti egy súlyos mellékhatása (lásd 4. pont).
- veseproblémái vannak.

A Lumoxiti-kezelés során, a fentiek nagyobb eséllyel jelentkeznek azon betegeknél, akik korábban már tapasztaltak hasonló eseményeket. Ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Vizsgálatok és ellenőrzések

A Lumoxiti-kezelés előtt és alatt kezelőorvosa valószínűleg ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását és testtömegét, továbbá végezni fog néhány vizsgálatot, például a veseműködés ellenőrzése céljából valószínűleg szükség lesz vér- és vizeletvizsgálatra.

Gyermekek és serdülők

A Lumoxiti-t gyermekeknél és serdülőknél nem szabad alkalmazni, mert azt nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb, HSL-ben szenvedő betegek körében, mivel ebben a korcsoportban a hajas sejtes leukémia rendkívül ritkán fordul elő.

Egyéb gyógyszerek és a Lumoxiti

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás

Ha Ön fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Lumoxiti-kezelés során, valamint az utolsó adag után még legalább 30 napig. Beszéljen kezelőorvosával a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

Terhesség

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, mert a Lumoxiti ártalmas lehet a még meg nem született gyermekére.

- Ne alkalmazza a Lumoxiti-t terhesség alatt, kivéve, ha Ön és kezelőorvosa egyetértenek abban, hogy ez a legjobb megoldás az Ön számára.
- Ha a Lumoxiti-kezelés alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat vagy szoptatni tervezi gyermekét. Nem ismert, hogy a Lumoxiti kiválasztódik-e az anyatejbe.

- Ön és kezelőorvosa dönti el, hogy Önnek és gyermekének mi a legjobb.
- Ez azt is jelentheti, hogy nem szoptat és megkapja a Lumoxiti-kezelést vagy azt, hogy szoptatja gyermekét és nem kap Lumoxiti-t.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lumoxiti valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor, ha úgy érzi, hogy nem tud megfelelően koncentrálni és képtelen gyorsan reagálni, akkor gépjárművezetés és gépek kezelése közben legyen óvatos.

A Lumoxiti nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be a Lumoxiti-t?

A gyógyszer feloldását és hígítását egészségügyi szakembernek kell végeznie. A Lumoxiti-t egy tapasztalt orvos vagy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek kórházban vagy klinikán.

A készítmény adagját kezelőorvosa fogja kiszámolni az Ön testtömege alapján.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a Lumoxiti-t egy infúzióban (cseppenként) fogja beadni a vénájába (intravénásan) 30 perc alatt, minden 28 napos kezelési ciklus 1., 3. és 5. napján. Legfeljebb 6 kezelési ciklust kaphat. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hány kezelési ciklusra van Önnek szüksége.

Minden Lumoxiti infúzió beadása előtt más gyógyszereket is kap majd a mellékhatások, beleértve az infúziós reakciók csökkentése érdekében (lásd 4. pont).

A hemolitikus urémiás szindróma nevű betegség (HUS) megelőzésének érdekében minden Lumoxiti infúzió beadása előtt és után infúzióban folyadékpótlást fog kapni. A HUS egy súlyos mellékhatása ennek a gyógyszernek (lásd 4. pont). Fontos, hogy minden egyes 28 napos kezelési ciklus első 8 napján naponta 2-3 l folyadékot igyon, kezelőorvosa javaslatának megfelelően.

Ha elfelejtett elmenni a megbeszélt Lumoxiti-kezelésre

Azonnal hívja fel kezelőorvosát, hogy kapjon egy másik időpontot. Nagyon fontos, hogy egyetlen adagot se hagyjon ki ebből a gyógyszerből.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Lumoxiti súlyos mellékhatásokat okozhat. Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja, mert szükséges lehet ezek kezelése, illetve a Lumoxiti-kezelés halasztása vagy leállítása:

- Véres hasmenés, hasfájás, hányás, láz, fáradtság, zavartság, a vizelet mennyiségének csökkenése vagy sötét színű vizelet vagy szokatlan vérzés vagy véraláfutás. Ezek az ereket és a vesét érintő, hemolitikus urémiás szindrómának (HUS) nevezett betegség tünetei lehetnek (**gyakori**, 10 beteg közül legfeljebb 1 -et érinthet).
- Gyors súlygyarapodás, alacsony vérnyomás, szédülés vagy kábultság, a karok vagy lábak duzzanata, légszomj vagy köhögés. Ezek a kis vérekből a testbe szivárgó folyadék, a kapilláris szivárgás szindróma tünetei lehetnek (**gyakori**, 10 beteg közül legfeljebb 1 -et érinthet).
- Reakciók az infúzió beadása során bármikor előfordulhatnak, bármely kezelési ciklus alatt (**nagyon gyakori**, 10 beteg közül több mint 1 -et érinthet). Tünetei lehetnek a fejfájás, a

szédülés, az alacsony vérnyomás, az izomfájdalom, a láz, a hidegrázás, a hányinger vagy a hányás.

További mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 -et érinthet):

- az arc, a szemek, a karok és lábak duzzanata (ödéma);
- a vérben az albuminnak nevezett fehérje szintjének csökkenése;
- emelkedett májenzimszintek;
- a vér kreatininszintjének emelkedése;
- hányinger.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lumoxiti-t tárolni?

A Lumoxiti-t egy kórházban vagy klinikán fogják Önnék beadni, és a tárolásáért az egészségügyi szakember felelős. A tárolási körülmények a következők:

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontatlan injekciós üvegek:

- Hűtve (2°C – 8°C) tárolandók és szállítandók.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandók.
- Nem fagyaszthatók!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lumoxiti?

- A készítmény hatóanyaga a moxetumomab-pazudotox. 1 mg moxetumomab-pazudotoxot tartalmaz a port tartalmazó injekciós üvegenként. Injekcióhoz való vízzel történő feloldás után 1 mg/ml moxetumomab-pazudotoxot tartalmaz injekciós üvegenként.
- A por egyéb összetevői: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, szacharóz, glicin, poliszorbát 80 és nátrium-hidroxid (lásd 2. pont, „A Lumoxiti nátriumot tartalmaz”).
- Az oldat (stabilizáló) összetevői: citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Lumoxiti külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lumoxiti egy por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz készítmény.

- A por fehér vagy törtfehér.
- Az oldat (stabilizáló) szintelen vagy halványsárga, tiszta oldat.

Minden Lumoxiti doboz a következő kiszereléseket tartalmazza:

- 2 db koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg és 1 db oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üveg vagy
- 3 db koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg és 1 db oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üveg

Por koncentrátumhoz és oldat (stabilizáló) külön-külön, lezárt és alumínium kupakkal ellátott injekciós üvegekben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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 Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az alkalmazás módja

A Lumoxiti intravénásan alkalmazandó.

A Lumoxiti koncentrátumhoz való por feloldását és hígítását aseptikus technikát alkalmazó egészségügyi szakembernek kell végeznie.

1. lépés: A dózis kiszámítása

- Számolja ki a dózist (mg) és a feloldani szükséges Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üvegek számát (1 mg/injekciós üveg).
A Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üvegek száma = $\frac{0,04 \text{ mg/ttkg} \times \text{a beteg testtömege (kg)}}{1 \text{ mg/injekciós üveg}}$

- 1 mg/injekciós üveg
- Részlegesen felhasználandó injekciós üvegek esetén ne kerekítsen lefelé. Például, egy 55 kg testtömegű személynek 3 db Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg szükséges.
- Az adagolást a beteg aktuális testtömege alapján, egyénre szabottan határozza meg az első kezelési ciklus első dózisa előtt.
 - A ciklusok között dózismódosítást csak abban az esetben kell végezni, ha az első kezelési ciklus első dózisének kiszámításánál figyelembe vett testtömeghez képest a testtömeg változása 10%-nál nagyobb. Nem szabad módosítani a dózist egy adott ciklus alatt.

2. lépés: A Lumoxiti injekciós üvegek tartalmának feloldása

A Lumoxiti koncentrátumhoz való port fel kell oldani injekcióhoz való vízben. Injekcióhoz való vizet a csomagolás nem tartalmaz.

A Lumoxiti dobozában oldat (stabilizáló) található, amely az infúziós zsákhoz adandó, mielőtt a feloldott koncentrátumhoz való port hozzáadja. **Ne használja ezt az oldatot (stabilizálót) a koncentrátumhoz való por feloldására!**

- Minden egyes Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg tartalmát 1,1 ml injekcióhoz való vízben oldja fel.
 - Az injekcióhoz való vizet irányítsa az injekciós üveg oldalára és ne közvetlenül a liofilizált porra.
 - A feloldott Lumoxiti koncentrátumhoz való por (azaz a Lumoxiti koncentrátum) végkoncentrációja 1 mg/ml.
- Óvatosan forgassa az injekciós üveget, amíg teljesen fel nem oldódik a por. Fordítsa meg az injekciós üveget, hogy az injekciós üvegben lévő összes por feloldódjon. Ne rázza fel!
- Nézze meg és ellenőrizze, hogy a Lumoxiti koncentrátum tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén sárgás és nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja az oldatot, ha zavaros, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz!

A feloldást követően haladéktalanul folytassa a 3. és 4. lépésekben leírt hígítási folyamattal. A Lumoxiti koncentrátumot ne tárolja!

3. lépés: Az infúziós zsák előkészítése

Az oldatot (stabilizálót) kizárólag az infúziós zsákhoz kell adni. Az oldatot (stabilizálót) az infúziós zsákhoz kell adni mielőtt a Lumoxiti koncentrátumot a zsákhoz adja. Infúziós zsákonként csak 1 db oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üveget kell felhasználni. A maradék oldatot (stabilizálót) tartalmazó injekciós üvege(ke)t semmisítse meg.

- Használjon egy 50 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákot.
- Adjon 1 ml oldatot (stabilizálót) az infúziós zsákhoz.
 - Óvatosan fordítsa meg a zsákot az oldat elkeveredéséhez. Ne rázza fel!

4. lépés: Adja a Lumoxiti koncentrátumot az infúziós zsákhoz

Az elkészített koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges (1. lépésben kiszámított) térfogatú Lumoxiti koncentrátumot.

- Injektálja a Lumoxiti koncentrátumot az elkészített koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg(ek)ből az 50 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót és az 1 ml oldatot (stabilizálót) tartalmazó infúziós zsákba.
- Óvatos felfordítással elegyítse az oldatot. Ne rázza fel!
- Nézze meg és ellenőrizze a hígított Lumoxiti koncentrátumot (azaz a Lumoxiti oldatot). Ne alkalmazza ezt az oldatot, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz!

Ezt a hígítási lépést követően haladéktalanul adja be a Lumoxiti oldatot (a végső felhasználásra elkészített infúziós zsákból, 5. lépés).

5. lépés: A Lumoxiti beadása

A Lumoxiti intravénásan alkalmazandó.

- A Lumoxiti oldatot haladéktalanul adja be intravénás infúzióban, 30 perc alatt, steril, alacsony fehérjekötő-képességű, szerelékbe épített 0,22 mikrométeres pórusméretű szűrő alkalmazásával.
- Ne keverje vagy adja be infúzióban a Lumoxiti-t más gyógyszerekkel együtt.
- A beadást követően az infúziós szerelék 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid injekcióhoz való oldattal át kell mosni az infúzió sebességével megegyező sebességgel. Ez biztosítja a teljes Lumoxiti dózis bejuttatását.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Tárolási előírások

Hűtve (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegek az eredeti dobozban tárolandók.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a felhasználhatósági időtartamról szóló alábbi részben.

Felhasználhatósági időtartam

A Lumoxiti kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bontatlan injekciós üveg:

- 4 év.

Lumoxiti koncentrátum (azaz feloldott Lumoxiti por koncentrátumhoz):

- A Lumoxiti koncentrátumot azonnal tovább kell hígítani.
- Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás olyan módszerrel történt, mely kizárja a mikrobiológiai szennyeződés lehetőségét. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolás hosszáért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

Lumoxiti oldat (azaz az elkészített infúziós zsákban hígított Lumoxiti koncentrátum):

- A Lumoxiti koncentrátum hígítását követően haladéktalanul adja be a Lumoxiti oldatot (a végső felhasználásra elkészített oldatot az infúziós zsákból).
- A Lumoxiti koncentrátumhoz való por feloldásától az infúzió beadásáig eltelt idő nem haladhatja meg a 4 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva.
- Ha az infúziós zsákot nem használják fel azonnal, akkor hűtve, 2°C – 8°C-on tárolandó és az első Lumoxiti koncentrátumhoz való port tartalmazó injekciós üveg átszúrásától számított 24 órán belül felhasználandó. Nem fagyasztható! Ne rázza fel!

IV. MELLÉKLET
AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt