

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lumoxiti 1 mg prašek za koncentrat in raztopina za pripravo raztopine za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom za koncentrat vsebuje 1 mg moksetumomab pasudotoksa.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije je pripravljena končna viala moksetumomab pasudotoksa s koncentracijo 1 mg/ml.

Moksetumomab pasudotoks je pridobljen v celicah *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat in raztopina za pripravo raztopine za infundiranje

Prašek za koncentrat: bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

Raztopina (stabilizator): brezbarvna do rumenkasta bistra tekočina s pH 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lumoxiti je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo ali z neodzivno obliko dlakastocelične levkemije (HCL – hairy cell leukaemia), ki so predhodno prejeli vsaj dve sistemski zdravljenji, vključno z zdravljenjem s purinskim nukleozidnim analogom (PNA).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Lumoxiti je 0,04 mg/kg v 30-minutni intravenski infuziji 1., 3. in 5. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa. Bolniki naj zdravljenje nadaljujejo največ 6 ciklusov ali do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje se lahko konča po zdravnikovi presoji, če je pred dokončanjem 6 ciklusov dosežen popoln odziv (CR – complete response) brez minimalne rezidualne bolezni (MRD – minimal residual disease).

Hidracija

Bolniki s telesno maso nad 50 kg morajo dobiti 1 liter izotonične raztopine (npr. dekstrozo 50 mg/ml [5 %] in natrijev klorid 9 mg/ml [0,9 %] ali 4,5 mg/ml [0,45 %] raztopine za injiciranje) intravensko od 2 do 4 ure pred in po vsakem infundiranju zdravila Lumoxiti. Bolniki s telesno maso manj kot 50 kg morajo dobiti 0,5 litra.

Bolniki morajo biti primerno hidrirani. Naročiti jim je treba, naj od 1. do 8. dne vsakega 28-dnevnega ciklusa popijejo 3 litre tekočin na 24 ur. Za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg sta priporočljiva 2 litra tekočine na dan.

Ravnovesje tekočin je treba spremljati, da bi se izognili preobremenitvi s tekočino (glejte poglavje 4.4).

Premedikacija

Premedikacija je potrebna od 30 do 90 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Lumoxiti, in sicer s peroralnim antihistaminikom (npr. hidrokiszinom ali difenhidraminom), antipiretikom (npr. paracetamolom) in antagonistom histaminskih receptorjev 2 (npr. ranitidinom, famotidinom ali cimetidinom).

Če se pojavi huda z infundiranjem povezana reakcija, za nadaljnja navodila glejte poglavje 4.4.

Prilagoditve odmerka

Zdravljenje z zdravilom Lumoxiti je treba zadržati in/ali prekiniti, da bi obvladali neželene učinke, kot je opisano v nadaljevanju.

Diagnoza hemolitično-uremičnega sindroma (HUS – haemolytic uraemic syndrome) in sindroma kapilarnega puščanja (CLS – capillary leak syndrome) temelji na klinični sliki (glejte preglednico 1).

Preglednica 1. Spremljanje HUS in CLS

	HUS	CLS
Spremljana vrednost	Pred vsakim infundiranjem preverite: • koncentracijo hemoglobina • število trombocitov • kreatinin v serumu • LDH • indirektni bilirubin	Pred vsakim infundiranjem preverite: • telesno maso • krvni tlak • albumin
Ocena	Na diagnozo HUS posumite v primeru: • znižanja hemoglobina za 1 g/dl ali števila trombocitov na $< 25000/\text{mm}^3$ nepovezanih z osnovno boleznijo, in • zvišanja kreatinina 2. stopnje (1,5- do 3-kratna izhodiščna vrednost ali zgornja normalna meja) Če na podlagi zgornjega posumite na HUS, takoj preverite LDH in indirektni bilirubin v krvi ter krvno sliko na shistocite za dokaz hemolize.	• Če se telesna masa od 1. dne ciklusa poveča za $\geq 10\%$ in je bolnik hipotenziven, takoj preverite, ali ima periferne edeme, hipoalbuminemijo in dihalne simptome, vključno z dispnejo in kašljem. • V primeru suma na CLS preverite, ali so prisotni zmanjšana nasičenost s kisikom, znaki pljučnega edema in/ali seroznih izlivov.

Hemolitično-uremični sindrom (HUS)

Pri bolnikih, ki se jim pojavi HUS 2. stopnje ali več, je treba uporabiti ustrezne podporne ukrepe in nadomeščanje tekočine; spremljati jim je treba biokemične izvide, celotno krvno sliko in delovanje ledvic (vključno s spremljanjem kreatinina v serumu in/ali eGFR), dokler HUS ne mine (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2. Stopnje HUS in smernice za vodenje

Stopnja HUS	Odmerjanje zdravila Lumoxiti
2. stopnja Znaki uničenja eritrocitov (shistocitoza) in blaga ledvična insuficienca brez kliničnih posledic	Uporabo zdravila odložite, dokler se hemoliza in serumski kreatinin ne vrmeta na 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. V primeru ponovitve prenehajte uporabljati zdravilo Lumoxiti.
3. stopnja Laboratorijski izvidi s kliničnimi posledicami (npr. hemoliza z napredujočo odpovedjo ledvic, petehije)	Prenehajte uporabljati zdravilo Lumoxiti.
4. stopnja Smrtno nevarne posledice (npr. krvavitev v osrednjem živčevju ali tromboza/embolija ali odpoved ledvic)	

Neželeni učinki, ocenjeni po merilih CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnega onkološkega inštituta (National Cancer Institute), verzija 4.03.

Sindrom kapilarne puščanja (CLS)

Pri bolnikih, ki se jim pojavi CLS 2. stopnje ali več, je treba uporabiti ustrezne podporne ukrepe, vključno z zdravljenjem s peroralnimi ali intravenskimi kortikosteroidi, spremljanjem telesne mase, koncentracije albumina in krvnega tlaka, dokler CLS ne mine (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 3. Stopnje CLS in smernice za vodenje

Stopnja CLS	Odmerjanje zdravila Lumoxiti
2. stopnja Simptomatski, potrebno je ukrepanje	Odložite uporabo zdravila do izboljšanja simptomov.
3. stopnja Hudi simptomi, potrebno je ukrepanje	Prenehajte uporabljati zdravilo Lumoxiti.
4. stopnja Smrtno nevarne posledice, potrebno je nujno ukrepanje	

Neželeni učinki, ocenjeni po merilih CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnega onkološkega inštituta (National Cancer Institute), verzija 4.03.

Zvišanje kreatinina

Pri bolnikih, ki imajo izhodiščno kreatinin v serumu v normalnih mejah, je treba uporabo zdravila odložiti, če se jim kreatinin zviša na 2. stopnjo ali več (več kot 1,5-kratna izhodiščna vrednost ali zgornja normalna meja). Zdravljenje z zdravilom Lumoxiti je treba nadaljevati po okrevanju na vsaj 1. stopnjo (1,0- do 1,5-kratna izhodiščna vrednost ali vrednost med zgornjo normalno mejo in 1,5-kratno zgornjo normalno mejo).

Pri bolnikih, ki imajo izhodiščno kreatinin v serumu 1. ali 2. stopnje, je treba uporabo zdravila odložiti, če se jim kreatinin zviša na 3. stopnjo ali več (več kot 3-kratna izhodiščna vrednost ali zgornja normalna meja). Zdravljenje z zdravilom Lumoxiti je treba nadaljevati po okrevanju na izhodiščno vrednost ali manj.

Glejte poglavje 4.4 za dodatne informacije o spremljanju in ovrednotenju.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Starejšim bolnikom (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte Spremljanje delovanja ledvic v poglavju 4.4, in Starejši v poglavjih 4.8 in 5.1).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka zdravila Lumoxiti ni treba prilagoditi. Podatkov, ki bi podpirali uporabo moksetumomab pasudotoksa pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, je malo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic moksetumomab pasudotoks ni raziskan (glejte Spremljanje delovanja ledvic v poglavju 4.4).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka zdravila Lumoxiti ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter moksetumomab pasudotoks ni raziskan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Lumoxiti nima relevantne uporabe za zdravljenje HCL pri otrocih v starosti od 0 do 18 let.

Način uporabe

Zdravilo Lumoxiti je namenjeno za intravensko uporabo.

Razredčeno raztopino je treba dati intravensko v obdobju 30 minut. Uporabiti je treba infuzijski komplet, opremljen s sterilnim 0,22-mikronskim linijskim filtrom, ki malo veže beljakovine.

Po infundiranju je treba intravensko linijo sprati z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije z isto hitrostjo, kot je hitrost infundiranja. To zagotovi, da bolnik prejme celoten odmerek zdravila Lumoxiti.

Za navodila o pripravi in razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Hemolitično-uremični sindrom (HUS)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lumoxiti, so poročali o HUS. Značilnost HUS je triada mikroangiopatske hemolitične anemije, trombocitopenije in napredujoče odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi hudo trombotično mikroangiopatijo (TMA) ali HUS, se je treba zdravilu Lumoxiti izogibati. Med zdravljenjem z zdravilom Lumoxiti je priporočljivo profilaktično dajanje tekočine (glejte poglavje 4.2). V študiji 1053 so bolniki s številom trombocitov $\geq 100000/\text{mm}^3$ od 1. do 8. dne vsakega 28-dnevnega ciklusa prejeli nizke odmerke acetilsalicilne kisline za profilakso ledvične insuficience.

Biokemične izvide in celotno krvno sliko je treba spremljati pred vsakim odmerkom in kot je klinično indicirano med zdravljenjem. Priporočljivo je tudi spremljanje sredi ciklusa. Na diagnozo HUS je treba pomisliti pri bolnikih, ki se jim pojavijo hemolitična anemija, poslabšanje ali nenaden nastanek trombocitopenije, poslabšanje delovanja ledvic, zvišanje bilirubina in/ali LDH in imajo znake hemolize na podlagi prisotnosti shistocitov v razmazu periferne krvi (glejte poglavje 4.2).

Dogodek HUS je lahko smrtno nevaren, če se zdravljenje začne prepozno, in ga spremlja tveganje za napredujočo odpoved ledvic, ki zahteva dializo. V primeru suma na HUS je treba uvesti ustrezne podporne ukrepe, vključno z dajanjem tekočine in hemodinamskim spremljanjem. V poštev pride sprejem v bolnišnico, kot je klinično indicirano. V primeru HUS 2. stopnje je treba zdravljenje z

zdravilom Lumoxiti zadržati, dokler motnja ne mine, če pa je HUS ≥ 3 . stopnje, je treba zdravljenje z zdravilom Lumoxiti trajno prenehati (glejte poglavje 4.2).

Sindrom kapilarne puščanja (CLS)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lumoxiti, so poročali o CLS. Značilnosti CLS so hipoalbuminemija, hipotenzija, simptomi preobremenitve s tekočino in hemokoncentracija (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba spremljati telesno maso in krvni tlak pred vsakim infundiranjem zdravila Lumoxiti in kot je klinično indicirano med zdravljenjem. Bolnike je treba oceniti glede znakov in simptomov CLS, vključno s telesno maso (≥ 10 % telesne mase 1. dan trenutnega ciklusa), hipotenzijo, perifernimi edemi, dispnejo ali kašljem ter pljučnim edemom in/ali seroznimi izlivmi. Poleg tega lahko pri prepoznavi CLS pomagajo naslednje spremembe laboratorijskih vrednosti: hipoalbuminemija, zvišan hematokrit, levkocitoza in trombocitoza (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravljenje začne prepozno, je lahko CLS smrtno nevaren ali smrten. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim kadar koli pojavijo znaki ali simptomi CLS. Pri bolnikih, ki se jim pojavi CLS, je treba uporabiti ustrezne podporne ukrepe, vključno s sočasnimi peroralnimi ali intravenskimi kortikosteroidi in sprejemom v bolnišnico, kot je klinično indicirano. V primeru CLS 2. stopnje je treba zdravljenje z zdravilom Lumoxiti zadržati, dokler motnja ne mine, če pa je CLS ≥ 3 . stopnje, je treba zdravljenje z zdravilom Lumoxiti trajno prenehati (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje delovanja ledvic

Večje tveganje za poslabšanje delovanja ledvic med zdravljenjem z zdravilom Lumoxiti imajo lahko bolniki, ki se jim je pojavil HUS, bolniki, stari ≥ 65 let, oz. bolniki z izhodiščno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z zdravilom Lumoxiti ni priporočljivo za bolnike, ki imajo obstoječo hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 29 ml/min).

Delovanje ledvic je treba spremljati pred vsakim infundiranjem zdravila Lumoxiti in kot je klinično indicirano med celotnim obdobjem zdravljenja. Uporabo zdravila Lumoxiti je treba odložiti pri bolnikih, ki imajo zvišanje kreatinina ≥ 3 . stopnje, ali v primeru poslabšanja za 2. stopnji ali več od izhodišča (glejte poglavje 4.2).

Z infundiranjem povezane reakcije

Če se pojavi huda z infundiranjem povezana reakcija, je treba infundiranje zdravila Lumoxiti prekiniti in uvesti ustrezne medicinske ukrepe. Peroralni ali intravenski kortikosteroid je treba uporabiti približno 30 minut pred nadaljevanjem infundiranja oziroma pred naslednjimi infundiranjmi zdravila Lumoxiti. Za informacije o premedikaciji za zmanjšanje tveganja za reakcije, povezane z infundiranjem, glejte poglavje 4.2.

Zdravilo Lumoxiti vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Moksetumomab pasudotoks je rekombinanten imunotoksin, ki se specifično veže na celice B CD22+. Glede na mehanizem delovanja moksetumomab pasudotoksa ni pričakovati farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih medsebojnih delovanj.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z moksetumomab pasudotoksom in vsaj še 30 dni po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Ne pri človeku ne pri živalih ni podatkov za oceno tveganja moksetumomab pasudotoksa med nosečnostjo. Glede na mehanizem delovanja moksetumomab pasudotoksa in njegove opažene neželene izide pri nenosečih opičjih samicah, vključno z zmanjšanjem telesne mase, je mogoče pričakovati, da pri nosečnici uporabljeni moksetumomab pasudotoks povzroči maternalne in embriofetalne toksične učinke. Moksetumomab pasudotoksa se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

O prisotnosti moksetumomab pasudotoksa v materinem mleku pri človeku, o njegovi absorpciji in vplivih na dojenega otroka ali o vplivih na nastajanje mleka ni podatkov. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Lumoxiti, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Po uporabi moksetumomab pasudotoksa pri spolno zrelih opicah niso opazili neželenih izidov na maso ali histopatologijo reproduktivnih organov. Podatkov za neposredno ugotavljanje možnih učinkov na plodnost pri človeku ni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lumoxiti nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ugotovitve o celotnem varnostnem profilu zdravila Lumoxiti temeljijo na podatkih 80 bolnikov iz študije 1053 (III. faza).

Najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) katere koli stopnje so bili edemi (52,5 %), navzea (35,0 %), z infundiranjem povezane reakcije (25,0 %), hipoalbuminemija (21,3 %) in zvišanje transaminaz (21,3 %). Najpogostejši neželeni učinek 3. ali 4. stopnje je bil HUS (6,3 %).

Neželeni učinki, ki so povzročili trajno prenehanje uporabe zdravila Lumoxiti, so se pojavili pri 10,0 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje uporabe zdravila Lumoxiti, je bil HUS (5,0 %). Neželeni učinek, ki je najpogosteje povzročil odložitev odmerka, je bilo zvišanje kreatinina v serumu (2,5 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih (SOC) v MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti; najpogostejši neželeni učinki so navedeni najprej. Znotraj vsake razvrstitve pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti za vsak neželeni učinek so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 4. Neželeni učinki zdravila pri bolnikih z dlakastocelično levkemijo, zdravljenih z zdravilom Lumoxiti (n = 80)

Organski sistem	Neželeni učinek	Kategorija pogostosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	hemolitično-uremični sindrom	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipoalbuminemija ^a	zelo pogosti
Žilne bolezni	sindrom kapilarnega puščanja	pogosti
Bolezni prebavil	navzea	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem ^b	zelo pogosti
Preiskave	zvišanje transaminaz ^c	zelo pogosti
	zvišanje kreatinina v krvi	zelo pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti postopkov	z infundiranjem povezane reakcije ^d	zelo pogosti

^a Hipoalbuminemija: vključuje prednostna izraza (PT - preferred terms) "hipoalbuminemija" in "znižanje albumina v krvi".

^b Edem: vključuje vse PT za "periferni edem", "edem", "lokalizirani edem", "edem obraza", "periorbitalni edem" in "periferno otekanje".

^c Zvišanje transaminaz: vključuje "zvišanje aspartat-aminotransferaze" in/ali "zvišanje alanin-aminotransferaze".

^d Z infundiranjem povezane reakcije: vključuje vse dogodke, ne glede na njihovo povezanost, o katerih so poročali raziskovalci, ali kot je bilo retrospektivno opredeljeno s sočasnim pojavom 2 ali več dogodkov, kot so glavobol, omotica, hipotenzija, mialgija, zvišana telesna temperatura, mrzlica, navzea in/ali bruhanje na dan infundiranja raziskovanega zdravila.

Opis izbranih neželenih učinkov

HUS

V študiji 1053 pri bolnikih s HCL, zdravljenih z zdravilom Lumoxiti, se je HUS pojavil pri 8,8 % bolnikov, vključno s 3. stopnjo pri 5,5 % in 4. stopnjo pri 1,3 %.

Mediani čas do prvega pojava HUS je bil 33 dni (razpon: od 9 do 92), a pojavi se lahko med katerim koli ciklusom zdravljenja z zdravilom Lumoxiti. Večina primerov HUS se je pojavila v prvih 9 dneh (razpon: od 1 do 16) ciklusa zdravljenja. Mediani čas, da je HUS minil, je bil 23,5 dneva (razpon: od 2 do 44). Minili so vsi primeri, tudi pri bolnikih, ki so prenehali uporabljati zdravilo Lumoxiti.

Mediani očistek kreatinina (ocenjen po Cockcroft-Gaultu) je bil ob koncu zdravljenja pri bolnikih brez HUS višji (89 ml/min, razpon od 42 do 195) kot pri bolnikih s HUS (76 ml/min, razpon od 19 do 96).

Za klinično vodenje HUS glejte poglavje 4.4.

CLS

V študiji 1053 pri bolnikih s HCL, zdravljenih z zdravilom Lumoxiti, se je CLS pojavil pri 8,8 % bolnikov; večinoma je bil 2. stopnje. Dogodkov 4. stopnje je bilo 2,5 %.

Mediani čas do pojava CLS je bil 37 dni (razpon: od 5 do 92); pojavi se lahko med katerim koli ciklusom zdravljenja. Večina primerov CLS se je pojavila v prvih 9 dneh (razpon: od 1 do 24) ciklusa zdravljenja. Vsi primeri CLS so minili; mediani čas, da je CLS minil, je bil 36 dni (razpon: od 10 do 53).

Za klinično vodenje CLS glejte poglavje 4.4.

Zvišanje kreatinina v serumu

V študiji 1053 so o zvišanju kreatinina do največ 3-kratne zgornje normalne meje poročali pri 11,3 % bolnikov. Ob koncu zdravljenja je imela večina bolnikov (82,5 %) koncentracijo kreatinina v serumu v

normalnih mejah. Koncentracija kreatinina v serumu je ostala zvišana nad 2. stopnjo pri 5 % bolnikov; dva od teh bolnikov sta imela HUS 3. ali 4. stopnje.

Z infundiranjem povezane reakcije

Z infundiranjem povezane reakcije, o katerih so poročali raziskovalci ali so bile retrospektivno opredeljene kot dva ali več od naslednjih simptomov: glavobol, omotica, hipotenzija, mialgija, zvišana telesna temperatura, mrzlica, navzea in/ali bruhanje na dan zdravljenja z raziskovanim zdravilom, so se pojavile pri 25 % bolnikov, vključno s 3. stopnjo pri 2,5 % bolnikov. Z infundiranjem povezane reakcije se lahko pojavijo med katerim koli ciklusom zdravljenja z zdravilom Lumoxiti (glejte poglavje 4.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

V študiji 1053 je bilo 39 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Lumoxiti, starih 65 let ali več. Bolniki, stari $\geq$ 65 let, so imeli izhodiščno in ob koncu zdravljenja nižji mediani očistek kreatinina kot bolniki, stari $<$ 65 let, (78 ml/min in 69 ml/min v primerjavi z 114 ml/min in 98 ml/min).

Imunogenost

V študiji 1053 je imelo pred zdravljenjem ali po njem pozitiven izvid protiteles proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) 88 % (70/80) bolnikov. Oseminpetdeset odstotkov (45/77) bolnikov je imelo pozitiven izvid ADA še pred kakršnim koli zdravljenjem z moksetumomab pasudotoksom, 66 % (49/74) bolnikov pa je imelo pozitiven izvid ADA med zdravljenjem. Nevtralizacijska protitelesa proti moksetumomab pasudotoksu so kadar koli odkrili pri 84 % bolnikov (67/80). Klinično pomembnih učinkov ADA na varnost niso ugotovili. Glejte Imunogenost v poglavju 5.2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje moksetumomab pasudotoksa ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov. Nemudoma je potrebno uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XC34

Mehanizem delovanja

Moksetumomab pasudotoks je na CD22 usmerjen imunotoksin, ustvarjen za neposredno citotoksično delovanje skrajšanega eksotoksina *Pseudomonas* na celice, ki imajo izražen receptor CD22. CD22 je na limfocite B omejena transmembranska beljakovina s podobno ali večjo receptorsko gostoto na HCL kot na normalnih celicah B. Predklinični podatki kažejo, da moksetumomab pasudotoks deluje proti raku zaradi vezave imunotoksina na tumorske celice, ki imajo izražen CD22, čemur sledi internalizacija kompleksa zdravila Lumoxiti-CD22 in obdelava, s katero se sprosti aktivni eksotoksin PE38. Eksotoksin se translocira v citosol, kjer inaktivira elongacijski faktor 2 (EF-2); to povzroči zavrtje sinteze beljakovin in posledično apoptotično celično smrt.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s HCL je zdravljenje z zdravilom Lumoxiti zmanjšalo število celic B CD19+ v obtoku. V študiji 1053 se je število celic B CD19+ v obtoku po prvih treh infuzijah zdravila Lumoxiti v primerjavi z izhodiščem zmanjšalo za 89 %. To zmanjšanje se je ohranilo vsaj še en mesec po zdravljenju.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Lumoxiti so ocenili v študiji 1053, multicentrični študiji III. faze z eno samo skupino pri bolnikih s ponovitvijo ali z neodzivno obliko HCL. Študijo 1053 so izvedli pri bolnikih s histološko potrjeno HCL ali variantno HCL, ki so predhodno prejeli vsaj 2 sistemske zdravitelje, vključno z 1 purinskim nukleozidnim analogom (PNA), in so potrebovali zdravljenje na podlagi vsaj enega od naslednjih meril: nevtrofilci $< 1,0 \times 10^9/l$, trombociti $< 100 \times 10^9/l$, hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ ali simptomatska splenomegalija.

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so v 4 tednih pred začetkom zdravljenja imeli kemoterapijo, imunoterapijo ali radioterapijo, bolniki z anamnezo alogenske presaditve kostnega mozga, bolniki z znanimi zasevki v možganih, odstopom mrežnice ali žilnice ter bolniki s kakšno neobvladano boleznijo, vključno z neobvladano okužbo. Dodatna merila za nevključitev so bila anamneza trombembolije, znane prirojene hiperkoagulacijske motnje, trombotična mikroangiopatija/HUS ali klinični znaki hude diseminirane intravaskularne koagulacije.

Vključenih je bilo skupno 80 bolnikov: 77 s klasično HCL in 3 z variantno HCL. V primarni analizi je bila mediana starost 60 let (razpon od 34 do 84 let), 79 % je bilo moških in 94 % je bilo belcev. Izhodiščno je imelo 98 % bolnikov stanje zmogljivosti 0 ali 1 po ECOG. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 3 (razpon od 2 do 11); vsi bolniki so predhodno prejeli PNA, vključno z 29 % v kombinaciji z rituksimabom. Najpogostejše druge predhodne sheme zdravljenja so bile monoterapija z rituksimabom (51 %), interferon alfa (25 %) in zaviralec BRAF (18 %). Izhodiščno je imelo 33 % bolnikov (26/80) nizek hemoglobin ($< 10 \text{ g/dl}$), 68 % bolnikov (54/80) je imelo nevtropenijo ($< 1,0 \times 10^9/l$) in 84 % bolnikov (67/80) je imelo izhodiščno število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$. Skoraj polovica (48 %) bolnikov je imela izhodiščno povečano vranico. Med presejanjem je imelo 23,8 % bolnikov potekajočo okužbo, ki je bila ustrezno obvladana ali je minila pred začetkom zdravljenja.

Bolniki so prejeli zdravilo Lumoxiti v odmerku 0,04 mg/kg v 30 minutni intravenski infuziji 1., 3. in 5. dan vsakega 28 dnevnega ciklusa, in sicer največ 6 ciklusov ali do dokumentiranega popolnega odziva (CR), napredovanja bolezni, uvedbe drugega zdravljenja ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Približno 63 % bolnikov je dokončalo 6 ciklusov, 15 % bolnikov pa je zdravljenje končalo prej kot po 6 ciklikih in so imeli CR, negativen za minimalno rezidualno bolezen (MRD - minimal residual disease). Neodvisen odbor za pregled (IRC - independent review committee) je opravil ocene učinkovitosti z uporabo meril za kri, kostni mozeg in slikanja, prilagojenih iz prejšnjih študij HCL in usklajenih strokovnih smernic.

Glavni izid učinkovitosti v študiji 1053 je bil trajen CR, potrjen z vzdrževanjem hematološke remisije (hemoglobin $\geq 11,0 \text{ g/dl}$, nevtrofilci $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$ brez transfuzij ali ravnega faktorja vsaj 4 tedne) več kot 180 dni potem, ko je bil potrjen CR s strani IRC.

Ob času končne analize (datum zamejitve 29. april 2019) je bil mediani čas spremljanja 24,6 meseca (razpon od 1 do 72). Rezultati učinkovitosti v študiji 1053 so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z dlakastocelično levkemijo v študiji 1053

	Končna analiza
	IRC (N = 80)
Trajen CR, CR s HR, trajanje HR	
Trajen CR (%) [95 % IZ]	36 [26; 48]
CR s HR $\geq$ 360 dni, (%) [95 % IZ]	33 [22; 44]
Trajanje HR od začetka CR, mediana v mesecih [95 % IZ]	63 [36; 63]
CR in čas do CR	
CR ^a (%) [95 % IZ]	41 [30; 53]
Čas do CR, mediana v mesecih [95 % IZ]	6 [5,7; 6,2]
Trajanje CR, mediana v mesecih [95 % IZ]	63 [36; 63]
HR, trajanje HR in čas do HR	
Delež HR (%) [95 % IZ]	80 [70; 88]
Čas do HR, mediana v mesecih [95 % IZ]	1 [1,0; 1,2]
Trajanje HR od začetka HR, mediana v mesecih [95 % IZ]	46 [26; 72]
OR, čas do OR, trajanje OR	
Delež OR (%) [95 % IZ]	75 [64; 84]
Čas do OR, mediana v mesecih [95 % IZ]	6 [5,7; 5,9]
Trajanje OR, mediana v mesecih [95 % IZ]	67 [25; 67]
Delni odziv (PR) ^b (%)	34
Stabilna bolezen (SD) ^c (%)	15

IRC = po oceni neodvisnega odbora za pregled, HR = hematološka remisija, IZ = interval zaupanja, CR = popoln odziv, OR = celokupni odziv (overall response).

^a CR je opredeljen kot izginotje dlakastih celic v kostnem mozgu na podlagi rutinskega barvanja s hematoksilinom-eozinom, radiološko izginotje predhodno obstoječe limfadenopatije in/ali organomegalije in hematološka remisija.

^b PR (partial response) je opredeljen kot $\geq$ 50-odstotno zmanjšanje ali normalizacija ($< 500/\text{mm}^3$) števila limfocitov v periferni krvi, zmanjšanje predhodno obstoječe limfadenopatije in/ali organomegalije in hematološka remisija.

^c SD (stable disease) je opredeljena kot $\geq$ 50-odstotno zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi, zmanjšanje predhodno obstoječe limfadenopatije in/ali organomegalije in hematološka remisija, ali 50-odstotno izboljšanje hematoloških vrednosti v primerjavi z izhodiščem, če niso izpolnjena merila hematološke remisije.

MRD je ocenjeval IRC na podlagi imunohistokemične ocene biopsij kostnega mozga. V času končne analize je 33 bolnikov doseglo CR po oceni IRC, 82 % (27/33) je bilo MRD-negativnih in 26 od 29 (89,7 %) bolnikov, ki so dosegli trajen CR, je bilo MRD-negativnih. Pri MRD-pozitivnih bolnikih (n = 6) je CR trajal mediano 12,0 mesecev, pri MRD-negativnih (n = 27) pa 62,8 meseca.

V populaciji vključenih bolnikov (ITT – intent to treat patients) so opravili analize primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov po vnaprej določenih podskupinah, vključno glede na starost (< 65 let, ≥ 65 let), spol, izhodiščno stanje vranice (splenektomija, < 14 cm, ≥ 14 cm), število predhodnih zdravljenj s PNA (1, 2, > 2) in histologijo HCL (klasična, variantna). Analize so pokazale, da se je vpliv na delež trajnega CR in delež CR v večini ocenjenih podskupin skladal z rezultati v populaciji ITT. Pri preiskovancih, starih ≥ 65 let, je bil delež trajnega CR 19 % (95 % IZ: 8 %, 38 %) in delež CR po oceni IRC je bil 26 % (95 % IZ: 12 %, 47 %). Podatkov za splenektomirano podskupino in podskupino z variantno HCL je malo. CR ni bilo; 2 od 4 bolnikov v splenektomirani podskupini in 1 od 3 bolnikov v podskupini z variantno HCL je dosegel PR.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lumoxiti za vse podskupine pediatrične populacije s HCL (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Druge informacije

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v 'izjemnih okoliščinah'. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako

leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko moksetumomab pasudotoksa so raziskali pri 68 bolnikih s HCL v odmerkih 0,04 mg/kg danih intravensko v obdobju 30 minut 1., 3. in 5. dan 28-dnevnega ciklusa.

Farmakokinetična izpostavljenost se je po naslednjih infuzijah v primerjavi s prvo infuzijo povečala; to je verjetno povezano z izčrpanjem malignih celic B po zdravljenju z moksetumomab pasudotoksom in posledičnim zmanjšanjem ponora CD22. Vse najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom so bile zanemarljive, kar kaže, da ni sistemskega kopičenja moksetumomab pasudotoksa.

Porazdelitev

Na podlagi nerazdelčne farmakokinetične analize in skladno z omejenostjo na zunajcelično tekočino je bil 5. dan 1. ciklusa povprečni volumen porazdelitve 6,06 l, interindividualna variabilnost (CV) pa 46,3 %.

Biotransformacija

Natančna pot presnove moksetumomab pasudotoksa ni ugotovljena. Podobno kot druga beljakovinska zdravila se verjetno tudi moksetumomab pasudotoks po kataboličnih poteh proteolitično razgradi v majhne peptide in aminokisline.

Izločanje

Na podlagi nerazdelčne farmakokinetične analize je bil ocenjen povprečni (CV %) sistemski očistek moksetumomab pasudotoksa 5. dan 1. ciklusa 4,8 l/uro (82,3 %) in povprečni eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) 2,32 ure (razpon: od 0,17 do 57,4). Eliminacijski razpolovni čas po prvem odmerku (1. dan 1. ciklusa) so lahko ocenili le pri 6 od 68 bolnikov (povprečni $t_{1/2}$ = 0,98 ure).

Primarne poti odstranjevanja moksetumomab pasudotoksa domnevno vključujejo s CD22-posredovano internalizacijo in proteolizo ali katabolizem. Ledvično izločanje moksetumomab pasudotoksa ni raziskano. Podatki podobne predhodniške spojine kažejo, da se nespremenjena beljakovina izloča v urin. Vendar pa zaradi molekulske velikosti ni pričakovati, da bi bilo izločanje skozi ledvice glavna pot odstranjevanja.

Posebne skupine

Starost (od 34 do 84 let), spol, rasa, blaga okvara jeter (celokupni bilirubin > ZNM do 1,5-kratna ZNM ali AST > ZNM; n = 7) ali blaga okvara ledvic (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min; n = 19) na osnovi analize nerazdelčnih farmakokinetičnih podatkov po sopsremenljivkah niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko moksetumomab pasudotoksa. Pri odmerjanju glede na telesno maso je bil pri povečevanju telesne mase opazen trend povečevanja izpostavljenosti. Prilagoditev odmerka glede na te demografske značilnosti ni potrebna.

Moksetumomab pasudotoks ni raziskan pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1,5 > ZNM ali AST = katerekoli vrednosti) pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $\leq$ 60 ml/min).

Imunogenost

Pri poznejših ciklikih zdravljenja obstaja trend zniževanja C_{max} z zvišano vrednostjo titra ADA (ciklus 3 in naslednji); vendar pa ti rezultati niso dokončni zaradi omejitve bioanalitske metode za moksetumomab pasudotoks pri visokih titrih ADA.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost in mutagenost

Študij za oceno kancerogenosti in genotoksičnosti moksetumomab pasudotoksa niso izvedli.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Moksetumomab pasudotoks so pri opicah cynomolgus proučevali 13 tednov. V odmerkih 10-krat večjih ali enakih od priporočenega odmerka za človeka, so mikroskopsko opazili minimalno do zmerno degeneracijo srčnega tkiva brez ustreznih sprememb na EKG. V odmerkih, ki so bili približno 34-kratnik priporočenega odmerka za človeka, so mikroskopsko v možganih opazili znake glioze in v hrbtnem mozgu znake degeneracije aksonov; obenem so opazili tremor telesa.

Reprodukтивna toksičnost

Študij plodnosti na živalih z moksetumomab pasudotoksom niso izvedli. V 3-mesečni študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri spolno zrelih opicah cynomolgus niso opazili neželenih izidov na reprodukтивne organe samcev ali samic pri odmerkih, ki so bili približno 34-kratnik priporočenega odmerka za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek za koncentrat

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
saharoza
glicin
polisorbat 80
natrijev hidroksid

Raztopina (stabilizator)

citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Inkompatibilnosti med zdravilom Lumoxiti in 9 mg/ml (0,9 %) natrijevim kloridom v intravenskih vrečkah iz polivinilklorida ali poliolefina niso opazili.

Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Koncentrat zdravila Lumoxiti (tj rekonstituirano zdravilo Lumoxiti prašek za koncentrat)

Koncentrat zdravila Lumoxiti je treba takoj nadalje razredčiti.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če postopek rekonstitucije preprečuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Raztopina zdravila Lumoxiti (tj. razredčen koncentrat zdravila Lumoxiti v pripravljeni infuzijski vrečki)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C oziroma 4 ure na sobni temperaturi do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Lumoxiti 1 mg prašek za koncentrat je opremljeno v vialah iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in temno modro snemljivoaluminijasto zaporko.

1 ml raztopine (stabilizatorja) je opremljen v vialah iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in temno sivo snemljivo aluminijasto zaporko.

Eno pakiranje vsebuje:

- 2 viali s praškom za koncentrat in 1 vialo raztopine (stabilizatorja) ali
- 3 vialo s praškom za koncentrat in 1 vialo raztopine (stabilizatorja).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Zdravilo Lumoxiti prašek za koncentrat mora rekonstituirati in razredčiti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen aseptično.

1. korak: Izračunajte odmerke

- Izračunajte odmerek (mg) in število vial zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat (1 mg/vialo), ki jih je treba rekonstituirati
$$\text{Število vial zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{bolnikova telesna masa (kg)}}{1 \text{ mg/vialo}}$$
 - Za delne vialne vrednosti ne zaokrožite navzdol. Tako na primer oseba s telesno maso 55 kg potrebuje 3 vialo zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat.
- Odmerjanje individualno prilagodite bolnikovi dejanski telesni masi pred prvim odmerkom prvega ciklusa zdravljenja.
 - Od ciklusa do ciklusa se lahko odmerek spremeni le, če se telesna masa, uporabljena za izračun prvega odmerka prvega ciklusa zdravljenja, spremeni za več kot 10 %. Znotraj posameznega ciklusa se odmerka ne sme spreminjati.

2. korak: Rekonstituirajte vialo zdravila Lumoxiti

Zdravilo Lumoxiti prašek za koncentrat je treba rekonstituirati z vodo za injekcije. Voda za injekcije ni priložena v pakiranju.

V škatli zdravila Lumoxiti je priložena raztopina (stabilizator), ki jo je treba dodati v infuzijsko vrečko pred dodatkom rekonstituiranega praška za koncentrat. **Te raztopine (stabilizatorja) ne uporabite za rekonstitucijo praška za koncentrat.**

- Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat z 1,1 ml vode za injekcije.
 - Vodo za injekcije dodajte ob steni vialo, ne neposredno na liofilizirani prašek.

- Končna koncentracija rekonstituiranega zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat (tj koncentrat zdravila Lumoxiti) v viali je 1 mg/ml.
- Vialo previdno vrtite, dokler se zdravilo povsem ne raztopi. Obrnite vialo in se tako prepričajte, da se je raztopil ves prašek v viali. Ne stresajte.
- Koncentrat zdravila Lumoxiti preglejte, da je bister do rahlo opalescenten, brezbarven do rumenkast in brez vidnih delcev. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje delce, je ne uporabite.

Po rekonstituciji takoj nadaljujte s postopkom razredčenja v 3. in 4. koraku. Koncentrata zdravila Lumoxiti ne shranjujte.

3. korak: Pripravite infuzijsko vrečko

Raztopino (stabilizator) je treba dodati izključno v infuzijsko vrečko. Raztopino (stabilizator) je treba dodati v infuzijsko vrečko pred dodatkom koncentrata zdravila Lumoxiti.

Uporabiti je treba le 1 vialo raztopine (stabilizatorja) na infuzijsko vrečko. Vse dodatne viale raztopine (stabilizatorja) je treba zavreči.

- Iz infuzijske vrečke vzemite 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije.
- V infuzijsko vrečko dodajte 1 ml raztopine (stabilizatorja).
 - Vrečko previdno obračajte, da boste zmešali raztopino. Ne stresajte.

4. korak: Dodajte koncentrat zdravila Lumoxiti v infuzijsko vrečko

Iz rekonstituirane vial/rekonstituiranih vial vzemite potrebno količino (izračunano v 1. koraku) koncentrata zdravila Lumoxiti.

- Injicirajte koncentrat zdravila Lumoxiti iz rekonstituirane vial/rekonstituiranih vial v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 50 ml 9 mg/mL (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in 1 ml raztopine (stabilizatorja).
- Vrečko previdno obračajte, da boste zmešali raztopino. Ne stresajte.
- Razredčen koncentrat zdravila Lumoxiti (tj raztopino zdravila Lumoxiti) morate vizualno pregledati. Ne uporabite ga, če je ta raztopina motna ali vsebuje delce.

Po tem koraku redčenja nemudoma infundirajte raztopino zdravila Lumoxiti (iz končne infuzijske vrečke) (5. korak).

5. korak: Aplicirajte zdravilo Lumoxiti

- Raztopino zdravila Lumoxiti takoj infundirajte; infundirati je treba 30 minut. Uporabite infuzijski komplet, opremljen s sterilnim 0,22-mikronskim linijskim filtrom, ki malo veže beljakovine.
- Zdravila Lumoxiti se ne sme mešati z drugimi zdravili; prav tako se ga ne sme dajati v infuziji skupaj z drugimi zdravili.
- Po infundiranju intravensko linijo izperite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije z isto hitrostjo, kot je hitrost infundiranja. To zagotovi, da je apliciran celotni odmerek zdravila Lumoxiti.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1522/001 2 viali + 1 viala

EU/1/20/1522/002 3 viala + 1 viala

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za nadaljnjo oceno varnosti in učinkovitosti moksetumomaba pasudotoksa v okviru rutinske klinične prakse za zdravljenje bolnikov z dlakastocelično levkemijo (HCL) v relapsu ali refraktarni fazi (ki so prejeli vsaj 2 predhodni sistemski terapiji, vključno s predhodnim zdravljenjem s PNA) mora imetnik dovoljenja za promet izvesti študijo in predložiti rezultate študije na podlagi podatkov iz registra bolnikov s HCL v skladu z dogovorjenim protokolom.	Letno kot del letne ponovne ocene

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Lumoxiti 1 mg prašek za koncentrat in raztopina za pripravo raztopine za infundiranje
moksetumomab pasudotoks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 1 mg moksetumomab pasudotoksa.
Po rekonstituciji z vodo za injekcije vsebuje ena viala 1 mg/ml moksetumomab pasudotoksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek za koncentrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
saharoza
glicin
polisorbat 80
natrijev hidroksid

Raztopina (stabilizator)
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
polisorbat 80
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat in raztopina za pripravo raztopine za infundiranje
2 viali s praškom za koncentrat
3 viala s praškom za koncentrat
1 viala raztopine (stabilizatorja) – dodajte le v vrečko z natrijevim kloridom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1522/001 2 viali + 1 viala

EU/1/20/1522/002 3 viala + 1 viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Lumoxiti 1 mg prašek za koncentrat
moksetumomab pasudotoks
IV po rekonstituciji in razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA Z RAZTOPINO (STABILIZATOR)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

raztopina (stabilizator)
Lumoxiti

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Dodajte le v vrečko z natrijevim kloridom.
AstraZeneca

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Lumoxiti 1 mg prašek za koncentrat in raztopina za pripravo raztopine za infundiranje moksetumomab pasudotoks

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejetja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lumoxiti in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Lumoxiti
3. Kako boste prejeli zdravilo Lumoxiti
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lumoxiti
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lumoxiti in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lumoxiti

Zdravilo Lumoxiti vsebuje učinkovino moksetumomab pasudotoks.

Za kaj uporabljamo zdravilo Lumoxiti

Zdravilo Lumoxiti uporabljamo samo za zdravljenje redkega raka, imenovanega dlakastocelična levkemija (HCL – hairy cell leukaemia). Pri tej bolezni v kostnem mozgu nastajajo nenormalne bele krvne celice. Namenjeno je za zdravljenje odraslih:

- če se je rak ponovil ali
- če predhodno zdravljenje ni delovalo.

Zdravilo Lumoxiti je namenjeno bolnikom, ki so zaradi HCL že prejeli vsaj 2 drugi zdravljenji, vključno z vrsto zdravil, imenovanih purinski nukleozidni analogi.

Kako zdravilo Lumoxiti deluje

Zdravilo Lumoxiti deluje tako, da se veže na celice z beljakovino, imenovano CD22. To beljakovino imajo tudi celice HCL. Po vezavi na HCL celice zdravilo v celice vnese snov, ki povzroči odmrtnost teh celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Lumoxiti

Ne uporabljajte zdravila Lumoxiti

- če ste alergični na moksetumomab pasudotoks ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Lumoxiti se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli bolezen žil in ledvic, imenovano hemolitično-uremični sindrom (HUS). HUS je resen neželen učinek zdravila Lumoxiti (glejte poglavje 4).
- so vam v malih krvnih žilah nastajali krvni strdki zaradi stanja, ki se imenuje huda trombotična mikroangiopatija (TMA).
- imate motnjo, pri kateri tekočina pušča iz malih krvnih žil v telesu; to imenujemo sindrom kapilarnega puščanja (CLS). CLS je resen neželen učinek zdravila Lumoxiti (glejte poglavje 4).
- če imate težave z ledvicami.

Bolniki, ki so kdaj imeli katero od navedenih motenj, imajo lahko večje tveganje, da se jim motnja med zdravljenjem z zdravilom Lumoxiti znova pojavi. Če menite, da kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Preiskave in kontrole

Pred zdravljenjem z zdravilom Lumoxiti in med zdravljenjem vam bo zdravnik morda kontroliral krvni tlak in telesno maso ter opravil nekatere preiskave. Potrebne so lahko na primer preiskave krvi in urina za preverjanje, kako dobro delujejo ledvice.

Otroci in mladostniki

Zdravila Lumoxiti se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker zaradi skrajno redke pojavitve bolezni HCL v teh starostnih skupinah ni bilo proučevano pri bolnikih s HCL, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Lumoxiti

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Kontracepcija, nosečnost in dojenje

Kontracepcija

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom Lumoxiti uporabljati učinkovit način za uravnavanje nosečnosti (kontracepcijo). Kontracepcijo morate uporabljati še naprej vsaj še 30 dni po zadnjem odmerku tega zdravila. Z zdravnikom se posvetujte o najprimernejših načinih kontracepcije.

Nosečnost

Zdravnika morate obvestiti, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Zdravilo Lumoxiti namreč lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

- Ne uporabljajte zdravila Lumoxiti med nosečnostjo, razen če se vi in zdravnik strinjate, da je to za vas najboljša možnost.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Lumoxiti zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Dojenje

Zdravnika morate obvestiti, če dojite ali nameravate dojiti. Ni znano, ali zdravilo Lumoxiti prehaja v materino mleko.

- Skupaj z zdravnikom se morata odločiti, kaj je najbolje za vas in vašega otroka.
- To lahko pomeni, da ne boste dojili in boste prejeli zdravilo Lumoxiti ali da boste dojili in ne boste prejeli zdravila Lumoxiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Lumoxiti vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Toda če čutite, da se ne morete dovolj dobro zbrati in reagirati, bodite previdni pri upravljanju vozil in strojev.

Zdravilo Lumoxiti vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli zdravilo Lumoxiti

To zdravilo mora rekonstituirati in razredčiti zdravstveni delavec. Zdravilo Lumoxiti boste dobili v bolnišnici ali v ambulanti od izkušenega zdravnika ali medicinske sestre.

Zdravnik bo določil odmerke tako, da bo ustrezen glede na vašo telesno maso.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala zdravilo Lumoxiti v infuziji (kapalni) v veno (intravensko) v obdobju 30 minut, in sicer 1., 3. in 5. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa zdravljenja. Dobite lahko do 6 ciklov zdravljenja. Zdravnik bo določil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete.

Pred vsakim infundiranjem zdravila Lumoxiti boste dobili še druga zdravila; ta bodo pomagala zmanjšati neželene učinke in reakcije, ki so lahko povezane z infundiranjem (glejte poglavje 4).

Za preprečitev HUS boste pred vsakim infundiranjem zdravila Lumoxiti in po njem dobili tekočino z infuzijo. HUS je resen neželeni učinek tega zdravila (glejte poglavje 4). Pomembno je, da prvih 8 dni vsakega 28-dnevnega ciklusa zdravljenja vsak dan popijete od 2 do 3 litre tekočine, kot vam je svetoval zdravnik.

Če ste izpustili obisk, na katerem bi morali dobiti zdravilo Lumoxiti

Takoj pokličite zdravnika in se dogovorite za nov datum obiska. Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Lumoxiti ima lahko nekatere resne neželene učinke. Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če imate katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, kajti ti neželeni učinki lahko zahtevajo zdravljenje, zdravljenje z zdravilom Lumoxiti pa bo morda treba odložiti ali končati:

- Krvava driska, bolečine v trebuhu, bruhanje, vročina, utrujenost, zmedenost, zmanjšanje količine urina, temen urin ali neobičajne krvavitve ali podplutbe. To so lahko simptomi bolezni krvnih žil in ledvic, imenovane hemolitično-uremični sindrom (HUS) (**pogosti**, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Hitro povečevanje telesne mase, nizek krvni tlak, omotica ali vrtoглаvica, otekanje rok ali nog, težko dihanje ali kašelj. To so lahko simptomi puščanja tekočine iz malih krvnih žil v telesu, imenovanega sindrom kapilarne puščanja (CLS) (**pogosti**, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Reakcije med infundiranjem se lahko pojavijo kadar koli med infundiranjem in med katerim koli ciklusom zdravljenja (**zelo pogosti**, pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). Med simptomi so lahko glavobol, omotica, nizek krvni tlak, bolečine v mišicah, vročina, mrzlica, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- oteklost obraza, oči, rok in nog (edem)
- znižanje koncentracije beljakovine, imenovane albumin, v krvi
- zvišanje koncentracije jetrnih encimov
- zvišanje koncentracije kreatinina v krvi
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lumoxiti

Zdravilo Lumoxiti vam bodo dali v bolnišnici ali ambulantni in za njegovo shranjevanje bo odgovoren zdravstveni delavec. Podatki o shranjevanju so naslednji:

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial:

- Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).
- Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lumoxiti

- Učinkovina je moksetumomab pasudotoks. Vsaka viala s praškom za koncentrat vsebuje 1 mg moksetumomab pasudotoksa. Po rekonstituciji z vodo za injekcije vsaka viala vsebuje 1 mg/ml moksetumomab pasudotoksa.
- Druge sestavine v prašku so natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, saharoza, glicin, polisorbit 80 in natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 'Zdravilo Lumoxiti vsebuje natrij').
- Raztopina (stabilizator) vsebuje citrsko kislino monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80 in vodo za injekcije.

Izgled zdravila Lumoxiti in vsebina pakiranja

Zdravilo Lumoxiti je prašek za koncentrat in raztopina za pripravo raztopine za infundiranje.

- Prašek je bel ali skoraj bel.
- Raztopina (stabilizator) je brezbarvna do rahlo rumena, bistra raztopina.

Eno pakiranje zdravila Lumoxiti vsebuje ali

- 2 viali s praškom za koncentrat in 1 vialo raztopine (stabilizatorja) ali
- 3 viale s praškom za koncentrat in 1 vialo raztopine (stabilizatorja).

Zdravilo Lumoxiti prašek za koncentrat in raztopina (stabilizator) sta opremljena v ločenih steklenih vialah z zamaškom in aluminijasto zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tel: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v 'izjemnih okoliščinah'. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Način uporabe

Zdravilo Lumoxiti je namenjeno za intravensko uporabo.

Zdravilo Lumoxiti prašek za koncentrat mora rekonstituirati in razredčiti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen aseptično.

1. korak: Izračunajte odmere

- Izračunajte odmerek (mg) in število vial zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat (1 mg/vialo), ki jih je treba rekonstituirati.

$$\text{Število vial zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{bolnikova telesna masa (kg)}}{1 \text{ mg/vialo}}$$

- Za delne vialne vrednosti ne zaokrožite navzdol. Tako na primer oseba s telesno maso 55 kg potrebuje 3 vial zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat.
- Odmerjanje individualno prilagodite bolnikovi dejanski telesni masi pred prvim odmerkom prvega ciklusa zdravljenja.
 - Od ciklusa do ciklusa se lahko odmerek spremeni le, če se telesna masa, uporabljena za izračun prvega odmerka prvega ciklusa zdravljenja, spremeni za več kot 10 %. Znotraj posameznega ciklusa se odmerka ne sme spreminjati.

2. korak: Rekonstituirajte vial zdravila Lumoxiti

Zdravilo Lumoxiti prašek za koncentrat je treba rekonstituirati z vodo za injekcije. Voda za injekcije ni priložena v pakiranju.

V škatli zdravila Lumoxiti je priložena raztopina (stabilizator), ki jo je treba dodati v infuzijsko vrečko pred dodatkom rekonstituiranega praška za koncentrat. **Te raztopine (stabilizatorja) ne uporabite za rekonstitucijo praška za koncentrat.**

- Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat z 1,1 ml vode za injekcije.
 - Vodo za injekcije dodajte ob steni viala, ne neposredno na liofilizirani prašek.
 - Končna koncentracija rekonstituiranega zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat (tj koncentrat zdravila Lumoxiti) v viali je 1 mg/ml.
- Vialo previdno vrtite, dokler se zdravilo povsem ne raztopi. Obrnite vialo in se tako prepričajte, da se je raztopil ves prašek v viali. Ne stresajte.
- Koncentrat zdravila Lumoxiti preglejte, da je bister do rahlo opalescenten, brezbarven do rumenkast in brez vidnih delcev. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje delce, je ne uporabite.

Po rekonstituciji takoj nadaljujte s postopkom razredčenja v 3. in 4. koraku. Koncentrata zdravila Lumoxiti ne shranjujte.

3. korak: Pripravite infuzijsko vrečko

Raztopino (stabilizator) je treba dodati izključno v infuzijsko vrečko. Raztopino (stabilizator) je treba dodati v infuzijsko vrečko pred dodatkom koncentrata zdravila Lumoxiti. Uporabiti je treba le 1 vialo raztopine (stabilizatorja) na infuzijsko vrečko. Vse dodatne viala raztopine (stabilizatorja) je treba zavreči.

- Iz infuzijske vrečke vzemite 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije.
- V infuzijsko vrečko dodajte 1 ml raztopine (stabilizatorja).
 - Vrečko previdno obračajte, da boste zmešali raztopino. Ne stresajte.

4. korak: Dodajte koncentrat zdravila Lumoxiti v infuzijsko vrečko

Iz rekonstituirane viala/rekonstituiranih vial vzemite potrebno količino (izračunano v 1. koraku) koncentrata zdravila Lumoxiti.

- Injicirajte koncentrat zdravila Lumoxiti iz rekonstituirane viala/rekonstituiranih vial v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 50 ml 9 mg/mL (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in 1 ml raztopine (stabilizatorja).
- Vrečko previdno obračajte, da boste zmešali raztopino. Ne stresajte.
- Razredčen koncentrat zdravila Lumoxiti (tj raztopino zdravila Lumoxiti) morate vizualno pregledati. Ne uporabite ga, če je ta raztopina motna ali vsebuje delce.

Po tem koraku redčenja nemudoma infundirajte raztopino zdravila Lumoxiti (iz končne infuzijske vrečke) (5. korak).

5. korak: Aplikirajte zdravilo Lumoxiti

Zdravilo Lumoxiti je namenjeno za intravensko uporabo.

- Raztopino zdravila Lumoxiti takoj infundirajte; infundirati je treba 30 minut. Uporabite infuzijski komplet, opremljen s sterilnim 0,22-mikronskim linijskim filtrom, ki malo veže beljakovine.
- Zdravila Lumoxiti se ne sme mešati z drugimi zdravili; prav tako se ga ne sme dajati v infuziji skupaj z drugimi zdravili.
- Po infundiranju intravensko linijo izperite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije z isto hitrostjo, kot je hitrost infundiranja. To zagotovi, da je apliciran celotni odmerek zdravila Lumoxiti.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pogoji shranjevanja

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte spodaj poglavje Rok uporabnosti.

Rok uporabnosti

Zdravilo Lumoxiti je samo za enkratno uporabo.

Neodprta viala:

- 4 leta

Koncentrat zdravila Lumoxiti (tj. rekonstituirano zdravilo Lumoxiti prašek za koncentrat)

- Koncentrat zdravila Lumoxiti je treba takoj nadalje razredčiti.
- Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če postopek rekonstitucije preprečuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Raztopina zdravila Lumoxiti (tj. razredčen koncentrat zdravila Lumoxiti v pripravljeni infuzijski vrečki)

- Po razredčenju koncentrata zdravila Lumoxiti nemudoma infundirajte raztopino zdravila Lumoxiti (iz končne infuzijske vrečke).
- Celotni čas od začetne rekonstitucije vial zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat do začetka infundiranja ne sme presegati 4 ure na sobni temperaturi do 25 °C.
- Če infuzijska vrečka ni uporabljena takoj, jo shranjujte v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C in jo uporabite v 24 urah potem, ko ste prvič prebodli vialo zdravila Lumoxiti prašek za koncentrat. Ne zamrzujte in ne stresajte.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
IZJEMNIH OKOLIŠČINAH, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet