

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lumoxiti 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial kontsentradi pulbriga sisaldab 1 mg moksetumomabpasudotoksi (*moxetumomabum pasudotoxum*).

Süsteveega lahustamisel on lõplik moksetumomabpasudotoksi kontsentratsioon vialis 1 mg/ml.

Moksetumomabpasudotoksi valmistatakse *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus.

Kontsentradi pulber: valge kuni määrdunudvalge liofiliseeritud pulber.

Lahus (stabilisaator): värvitu kuni kergelt kollakas läbipaistev lahus, mille pH on 6,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lumoxiti monoteeraapjana on näidustatud retsidiveeruva või refraktaarse karvrakulise leukeemia raviks täiskasvanutel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks süsteemset ravikuuri, sh ravi puriinnukleosiidi analoogiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima kasvajavastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

Annustamine

Lumoxiti soovitatav annus on 0,04 mg/kg manustatuna 30-minutilise intravenoosse infusioonina iga 28-päevase ravikuuri 1., 3. ja 5. päeval. Patsiendid peavad saama maksimaalselt kuus ravikuuri või kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Ravi võib lõpetada arsti otsusel, kui enne kuue kuuri lõpetamist saavutatakse täielik ravivastus (*complete response*, CR) ilma minimaalse residuaalhaigusega (*minimal residual disease*, MRD).

Hüdreerimine

Üle 50 kg kaaluvatele patsientidele tuleb manustada 1 l isotoonilist lahust (nt 50 mg/ml [5%] dekstroosi ja 9 mg/ml [0,9%] naatriumkloriidi või 4,5 mg/ml [0,45%] süstelahust) intravenoosselt 2...4 tundi enne ja pärast igat Lumoxiti infusiooni. Alla 50 kg kaaluvatele patsientidele tuleb manustada 0,5 l lahust.

Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud. Patsientidele tuleb soovitada juua kõikide 28-päevaste ravikuuride 1. kuni 8. päeval 24 tunni jooksul 3 l vedelikku. Alla 50 kg kaaluvad patsiendid peaksid jooma 2 l vedelikku päevas.

Vedeliku ülekoormuse vältimiseks (vt lõik 4.4) tuleb jälgida vedelikubilanssi.

Premedikatsioon

30...90 minutit enne igat Lumoxiti infusiooni tuleb teha premedikatsioon suukaudse antihistamiini (nt hüdroksüsiin või difenhüdramiin), palavikuvastase ravimi (nt paratsetamool) ja histamiin-2 retseptori antagonistiga (nt ranitidiin, famotidiin või tsimetidiin).

Infusiooniga seotud raske reaktsiooni täiendavaid juhiseid vt lõik 4.4

Annuse kohandamine

Järgnevalt kirjeldatud kõrvaltoimete ravi ajaks tuleb ravi Lumoxitiga katkestada või lõpetada.

Hemolüütilis-ureemilist sündroomi (HUS) ja kapillaarlekke sündroomi (*capillary leak syndrome*, CLS) diagnoositakse kliinilise leiu alusel (vt tabel 1).

Tabel 1 HUS-i ja CLS-i jälgimine

	HUS	CLS
Jälgimisparameeter	Kontrollige enne igat infusiooni: <ul style="list-style-type: none"> • hemoglobiini väärtust • trombotsüütide arvu • seerumi kreatiniini • LDH-d • kaudset bilirubiini 	Kontrollige enne igat infusiooni: <ul style="list-style-type: none"> • kaalu • vererõhku • albumiini
Hindamised	Mõelge HUS-i diagnoosile juhul, kui <ul style="list-style-type: none"> • hemoglobiinisaldus on vähenenud 1 g/dl võrra või trombotsüütide arv on < 25 000/mm³ sõltumata olemasolevast haigusest ja • 2. astme kreatiniinisalduse suurenemine (1,5...3 korda võrreldes algtasemega või normi ülempiiriga) Kui ülaltoodu põhjal kahtlustatakse HUS-i, kontrollige viivitamata LDH ja kaudse bilirubiini väärtusi veres ning tehke hemolüüsi hindamiseks äigepreparaat skistotsüütidele.	<ul style="list-style-type: none"> • Kaalu tõusul $\geq 10\%$ võrreldes ravikuuri 1. päevaga ja juhul, kui patsiendil on hüpotensioon, kontrollige viivitamata perifeersetes tursetes, hüpoalbumineemia ja hingamissümptomite, sh hingelduse ja köha olemasolu. • CLS-i kahtluse korral kontrollige hapnikuga küllastatust ja kopsuturse ja/või efusiooni olemasolu.

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS)

Patsientidel, kellel on tekkinud 2. või kõrgema astme HUS, tuleb rakendada asjakohast toetavat ravi ja vedelikuasendust, jälgida vere biokeemiliste ja täisvere analüüsides väärtusi ning neerufunktsiooni (sh seerumi kreatiniini ja/või eGFR-i) kuni lahenemiseni (vt lõik 4.4).

Tabel 2 HUS-i astmed ja käsitusjuhend

HUS-i aste	Lumoxiti annustamine
2. aste Erütrotsüütide lagunemise tunnused (skistotsütoos) ja kerge neerupuudulikkus kliiniliste nähtudeta	Lükake annuse manustamine edasi kuni hemolüüsi taandumise ja seerumi kreatiniinisalduse vähenemiseni 1. astme või algtaseme väärtusteni. Taastekkel lõpetage Lumoxiti kasutamine.
3. aste Laboratoorne ja kliiniline leid (nt hemolüüs koos progresseeruva neerupuudulikkusega, täppverevalumid)	Lõpetage Lumoxiti kasutamine.
4. aste Eluohtlikud nähud (nt KNS-i hemorraagia või tromboos/emboolia või neerupuudulikkus)	

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud riikliku vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) versiooni 4.03 kohaselt.

Kapillaarlekke sündroom (CLS)

Patsiendid, kellel tekib 2. või kõrgema astme CLS, peavad saama vastavat toetavat ravi, sh suukaudsete või intravenoosete kortikosteroididega, lisaks tuleb jälgida kaalu, albumiini väärtusi ja vererõhku kuni lahenemiseni (vt lõik 4.4).

Tabel 3 CLS-i astmed ja käsitusjuhend

CLS-i aste	Lumoxiti annustamine
2. aste Sümptomaatiline; sekkumine on näidustatud	Lükake annuse manustamine edasi kuni sümptomite taandumiseni.
3. aste Rasked sümptomid, sekkumine on näidustatud	Lõpetage Lumoxiti kasutamine.
4. aste Eluohtlikud nähud; viivitamatu sekkumine on näidustatud	

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud riikliku vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) versiooni 4.03 kohaselt.

Suurenenud kreatiniinisaldus

Patsientidel, kelle seerumi kreatiniin oli algselt normis, tuleb 2. või kõrgema astme kreatiniinisalduse suurenemise korral (rohkem kui 1,5 korda võrreldes algtaseme või normi ülempiiriga) annuse manustamine edasi lükata. Lumoxiti manustamist võib jätkata kreatiniinisalduse vähenemisel kuni vähemalt 1. astmeni (1,0...1,5 korda algväärtus või normi ülempiir kuni 1,5 korda normi ülempiir).

Patsientidel, kellel kreatiniini algväärtus vastab 1. või 2. astmele, lükake kreatiniinisalduse suurenemisel 3. astmeni või suurema väärtuse korral (suurenemine üle 3 korra võrreldes algväärtusega või normi ülempiiriga) annuse manustamist edasi. Lumoxiti manustamist võib jätkata kreatiniinisalduse vähenemisel algväärtuseni või veel väiksemani.

Lisateavet edasise jälgimise ja hindamise kohta leiate lõigust 4.4.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 65 aastastel) ei ole vaja annust kohandada (vt „Neerufunktsiooni kontrollimine“ lõigus 4.4 ja „Eakad“ lõikudes 4.8 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei soovitata Lumoxiti annust kohandada. Moksetumomabpasudotoksi kasutamise kohta mõõduka neerukahjustusega patsientidel on andmed piiratud. Moksetumomabpasudotoksi ei ole raske neerukahjustusega patsientidel uuritud (vt „Neerufunktsiooni kontrollimine“ lõigus 4.4).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei soovitata Lumoxiti annust kohandada. Moksetumomabpasudotoksi ei ole mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Karvrakulise leukeemiaga 0...18-aastastel lastel ei ole Lumoxiti kasutamine asjakohane.

Manustamisviis

Lumoxiti on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks.

Lahjendatud lahus manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul. Kasutada tuleb infusioonikomplekti, millel on steriilne vähese valguseunduvusega 0,22 µm süsteemisine filter.

Pärast infusiooni tuleb infusioonisüsteem loputada 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahusega infusiooni kiirusega sarnase kiirusega. Sellega tagatakse kogu Lumoxiti annuse manustamine.

Ravimi lahustamise ja lahjendamise manustamiseelsed juhised leiate lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS)

HUS-i on kirjeldatud Lumoxitiga ravitud patsientidel ja seda iseloomustab triaad: mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia ning progresseeruv neerupuudulikkus (vt lõik 4.8).

Lumoxiti kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on anamneesis raske trombootiline mikroangiopaatia (TMA) või HUS. Lumoxiti kasutamise ajal on soovitatav profülaktiline vedelike manustamine (vt lõik 4.2). Uuringus 1053 manustati väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet neerupuudulikkuse profülaktikaks iga 28-päevase ravikuuri 1. kuni 8. päeval patsientidele, kelle trombotsüütide arv oli $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$.

Enne iga annuse manustamist ja ravi ajal vastavalt kliinilistele näidustustele tuleb teha vere biokeemiline ning täisvere analüüs. Jälgige andmeid ka ravikuuri keskel. HUS-i diagnoosile tuleb mõelda patsientidel, kellel tekib hemolüütiline aneemia, süvenev või äkki algav trombotsütopeenia, neerufunktsiooni halvenemine, bilirubiini ja/või LDH sisalduse suurenemine ning hemolüüsile viitavad skistotsüüdid vere äigepreparaadis (vt lõik 4.2).

Raviga viivitamisel võivad HUS-i episoodid olla eluohtlikud ja nendega võib kaasneda neerupuudulikkuse progresseerumine kuni dialüüsivajaduseni. HUS-i kahtlusel tuleb rakendada asjakohast toetavat ravi, sh manustada vedelikku ja jälgida hemodünaamikat, kliinilise vajaduse korral tuleb mõelda patsiendi hospitaliseerimisele. 2. astme HUS-i korral tuleb ravi Lumoxitiga katkestada sümptomite lahenemiseni ja lõpetada ≥ 3 . astme HUS-i korral (vt lõik 4.2).

Kapillaarlekke sündroom (CLS)

Ravi ajal Lumoxitiga on kirjeldatud CLS-i, mida iseloomustavad hüpoalbumineemia, hüpotensioon, vedeliku ülekoormuse ja hemokontsentratsiooni sümptomid (vt lõik 4.8).

Enne iga Lumoxiti annuse manustamist ja ravi ajal kliinilise näidustuse olemasolul tuleb patsienti kaaluda ning mõõta vererõhku. Patsientidel tuleb hinnata CLS-i sümptomeid, sh kaalutõus ($\geq 10\%$ alates käesoleva ravikuuri 1. päevast), hüpotensioon, perifeersed tursed, hingeldus või köha ja kopsuturse ja/või seroossed efusioonid. Lisaks võivad järgmiste laboratoorsete analüüside muutused aidata diagnoosida CLS-i: hüpoalbumineemia, suurenenud hematokritt, leukotsütoos ja trombotsütoos (vt lõik 4.2).

Raviga viivitamisel võib CLS olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Patsientidele tuleb öelda, et nad läheksid CLS-i sümptomite tekkel viivitamata arsti juurde. CLS-i tekkel tuleb rakendada asjakohast toetavat ravi, sh manustada suukaudselt või intravenoosselt kortikosteroide ning hospitaliseerida kliinilise näidustuse olemasolul. 2. astme CLS-i korral tuleb ravi Lumoxitiga katkestada sümptomite lahenemiseni ja lõpetada ≥ 3 . astme CLS-i korral (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kontrollimine

≥ 65 -aastastel või olemasoleva neerukahjustusega patsientidel, kellel tekib HUS, võib olla suurem risk neerufunktsiooni halvenemiseks pärast ravi Lumoxitiga (vt lõik 4.8). Ravi Lumoxitiga ei soovitata olemasoleva raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens ≤ 29 ml/min).

Neerufunktsiooni tuleb kontrollida enne iga Lumoxiti annust ja ravi ajal kliinilise näidustuse olemasolul. Lumoxiti manustamine tuleb edasi lükata kui kreatiniinisaldus on suurenenud ≥ 3 . astmeni või üle 2 või rohkema astme võrreldes algväärtusega (vt lõik 4.2).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Lumoxiti infusioon tuleb katkestada ja rakendada asjakohast ravi kui tekib infusiooniga seotud raske reaktsioon. Umbes 30 minutit enne jätkamist või enne järgmist (järgmisi) Lumoxiti infusiooni (infusioone) tuleb suukaudselt või intravenoosselt manustada kortikosteroidi. Teavet infusiooniga seotud reaktsioonide riski vähendamiseks tehtava premedikatsiooni kohta vt lõik 4.2.

Lumoxiti sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete hindamiseks ei ole uuringuid tehtud. Moksetumomabpasudotoks on rekombinantne immunotoksiin, mis seondub spetsiifiliselt CD22+ B-rakkudele. Moksetumomabpasudotoksi toimemehhanismi põhjal ei ole oodata farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal moksetumomabpasudotoksiga ja vähemalt 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Moksetumomabpasudotoksi riski hindamise kohta raseduse/tiinuse ajal puuduvad andmed nii inimestel kui ka loomadel. Moksetumomabpasudotoksi toimemehhanismi ja mittetiinetel emastel ahvidel kirjeldatud kahjulike toimete (sh kehakaalu langus) põhjal võib moksetumomabpasudotoksi manustamine raseduse/tiinuse ajal põhjustada emapoolset ja embrüofetaalset toksilisust. Moksetumomabpasudotoksi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Moksetumomabpasudotoksi leidumise kohta inimese rinnapiimas, imendumise ja toimete kohta rinnapiimatoidul olevale lapsele ja toimete kohta piima tekkele andmed puuduvad. Riski rinnapiimatoidul olevale lapsele ei ole võimalik välistada. Võttes arvesse rinnapiimast saadavat kasu lapsele ja võimalikku ravist saadavat kasu emale, tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või ravi Lumoxitiga.

Fertiilsus

Pärast manustamist suguküpsetele ahvidele ei leitud moksetumomabpasudotoksil kahjulikke toimeid suguelundite kaalule ega suguelundite histopatoloogiale. Andmed puuduvad võimalike otseste toimete kohta inimese viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lumoxiti ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Üldine Lumoxiti ohutusprofiil põhineb 80 patsiendi andmetel uuringust 1053 (3. faasi uuring).

Ravimi kõige sagedamad ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid tursed (52,5%), iiveldus (35,0%), infusiooniga seotud reaktsioonid (25,0%), hüpoalbumineemia (21,3%) ja transaminaaside aktiivsuse tõus (21,3%). Kõige sagedam 3. või 4. astme kõrvaltoime oli HUS (6,3%).

Kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli Lumoxiti manustamine püsivalt lõpetada, tekkis 10,0% patsientidest. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mille tõttu Lumoxiti manustamine lõpetati, oli HUS (5,0%). Kõrvaltoime, mille tõttu kõige sagedamini annuse manustamine edasi lükati, oli seerumi kreatiniinisalduse suurenemine (2,5%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimed loetletakse MeDRA organsüsteemi klassi järgi. Iga organsüsteemi kõrvaltoimed on toodud sageduse järjekorras – kõige sagedasem kõrvaltoime esimesena. Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud väheneva raskusastme järjestuses. Sagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4 Lumoxiti kõrvaltoimed karvrakulise leukeemiaga patsientidel (n = 80)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sageduskategooria
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemolüütilis-ureemiline sündroom	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoalbumineemia ^a	Väga sage
Vaskulaarsed häired	Kapillaarlekke sündroom	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Ödeem ^b	Väga sage
Uuringud	Transaminaaside aktiivsuse tõus ^c	Väga sage
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioon ^d	Väga sage

^a Hüpoalbumineemia: hõlmab eelstermineid „hüpoalbumineemia“ ja „vere albumiinisalduse vähenemine“

^b Ödeem: hõlmab kõiki eelstermineid „perifeerne ödeem“, „ödeem“, „paikne ödeem“, „näo ödeem“, „periorbitaalne ödeem“ ja „perifeerne turse“

^c Transaminaaside aktiivsuse tõus: hõlmab termineid „aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus“ ja/või „alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus“

^d Infusiooniga seotud reaktsioonid: hõlmab kõiki sündmusi sõltumata seotusest, nii nagu uurija on neid kirjeldanud või retrospektiivselt määratlenud kahe või enama samal ajal ilmnunud peavalu, pearingluse,

hüpotensiooni, müalgia, palaviku, külmavärinate, iivelduse ja/või oksendamise episoodina uuringuravimi infusiooni päeval

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

HUS

Lumoxitiga ravitud karvrakulise leukeemiaga patsientidel uuringus 1053 tekkis HUS 8,8% patsientidest, sh 3. aste 5,0% ja 4. aste 1,3% patsientidest.

Mediaanaeg esmakordse HUS-i tekkeni oli 33 päeva (vahemik 9...92) ja see võis tekkida iga Lumoxiti ravikuuri ajal. Enamik HUS-i juhtudest tekkis ravikuuri esimese 9 päeva jooksul (vahemik: 1...16). Mediaanaeg HUS-i lahenemiseni oli 23,5 päeva (vahemik: 2...44). Kõik juhtumid lahenesid, sh neil, kellel Lumoxiti kasutamine lõpetati.

Ravilõpu kreatiniini kliirensi mediaan (hinnatuna Cockcrofti-Gaulti valemi põhjal) oli kõrgem ilma HUS-ita patsientidel (89 ml/min, vahemik 42...195) võrreldes HUS-iga patsientidega (76 ml/min, vahemik 19...96).

HUS-i kliinilise käsitluse kohta lugege lõigust 4.4.

CLS

Lumoxitiga ravitud karvrakulise leukeemiaga patsientidel uuringus 1053 tekkis CLS 8,8% patsientidest, enamik oli 2. raskusastmega. 4. astme episoodide oli 2,5%.

Mediaanaeg CLS-i tekkeni oli 37 päeva (vahemik: 5...92) ja see võis tekkida iga ravikuuri ajal. Enamik CLS-i juhtudest tekkis ravikuuri esimese 9 päeva jooksul (vahemik: 1...24). Kõik CLS-i juhud lahenesid, mediaanaeg lahenemiseni 36 päeva (vahemik: 10...53).

CLS-i kliinilise käsitluse kohta lugege lõigust 4.4.

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine

Uuringus 1053 teatati 11,3% patsientidest kreatiniinisalduse suurenemisest kuni 3 korda üle normi ülempiiri. Ravi lõppedes olid seerumi kreatiniini väärtused enamikul (82,5%) patsientidest normi piires. Seerumi kreatiniin jäi üle 2. astme väärtuste 5% patsientidest, kahel neist oli 3. või 4. astme HUS.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid, nii nagu neid on uurija kirjeldanud või retrospektiivselt määratlenud kahe või enama samal ajal ilmnenud peavalu, pearingluse, hüpotensiooni, müalgia, palaviku, külmavärinate, iivelduse ja/või oksendamise episoodina uuringuravimi infusiooni päeval, tekkis 25% patsientidest, sh 3. astme nähud 2,5% patsientidest. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida kõikide Lumoxiti ravikuuride ajal (vt lõik 4.2).

Patsientide erirühmad

Eakad

Uuringus 1053 oli 39% Lumoxitiga ravitud patsientidest 65-aastased või vanemad. ≥ 65 -aastastel oli väiksem kreatiniini kliirensi mediaanväärtus enne ja pärast ravi võrreldes < 65 -aastaste patsientidega (vastavalt 78 ja 69 ml/min ning 114 ja 98 ml/min).

Immunogeensus

Uuringus 1053 olid 88% (70/80) patsientidest ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADAs) suhtes positiivsed (enne ja pärast ravi). 58% (45/77) patsientidest täheldati ADA suhtes positiivsust enne ravi moksetumomabpasudotoksiga ja 66% (49/74) tuvastati ADA suhtes positiivsus ravi jooksul. Moksetumomabpasudotoksi neutraliseerivaid antikehi täheldati 84% patsientidest (67/80) mis tahes ajal. ADA kliiniliselt olulist toimet ohtutusele ei täheldatud. Vt „Immunogeensus“ lõik 5.2.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Moksetumomabpasudotoksi üleannustamisel puudub spetsiifiline ravi. Üleannustamisel tuleb patsiente kõrvaltoimete tekke suhtes hoolikalt jälgida ja rakendada viivitamata asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC kood: L01XC34

Toimemehhanism

Moksetumomabpasudotoks on CD22-le suunatud immunotoksiin, mille lühendatud *Pseudomonas*'e eksotoksiini tsütotoksiline toime on suunatud CD22 retseptorit ekspresseerivatele rakkudele. CD22 on ainult B-lümfotsüütidel esinev transmembraanne valk, millel retseptorite tihedus karvrakulise leukeemia (*hairy cell leukaemia*, HCL) rakkudel on sarnane või suurem võrreldes normaalsete B-rakkudega. Mittekliiniliste andmete alusel põhineb moksetumomabpasudotoksi kasvajavastane toime immunotoksiini seondumisel CD22 ekspresseerivate kasvajakudede rakkudega, millele järgneb Lumoxiti CD22 kompleksi internaliseerimine ja töötlemine aktiivse PE38 eksotoksiini vabastamiseks. Eksotoksiini ümberasustamisel tsütosooli inaktiveerib see elongatsioonifaktor 2 (EF-2), mille tagajärjel inhibeerub valgusüntees ja tekib apoptootiline rakusurm.

Farmakodünaamilised omadused

HCL-iga patsientidel vähenes Lumoxitiga ravimise tulemusel ringlevate CD19+ B-rakkude arv. Uuringus 1053 vähenes esimese kolme Lumoxiti infusiooni järel ringlevate CD19+ B-rakkude arv 89% võrra võrreldes algväärtusega. See vähenemine püsis vähemalt ühe ravijärgse kuu jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lumoxiti tõhusust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises ühe rühmaga 3. faasi retsidiivse/refraktaarse HCL-iga patsientide uuringus 1053. Uuringus 1053 osalesid histoloogiliselt kinnitatud HCL-i või HCL-i variandiga patsiendid, kes olid enne saanud vähemalt kaks süsteemset ravikuuri, sh üks puriin nukleosiidide analoogiga (*purine nucleoside analogue*, PNA), ja kelle ravivajadus põhines vähemalt ühel järgnevatest kriteeriumitest: neutrofiilid $< 1,0 \times 10^9/l$, trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$, hemoglobiin $< 10 \text{ g/dl}$ või sümptomaatiline splenomegalia.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid saanud keemiaravi, immuunravi või kiiritusravi 4 nädala jooksul enne ravi alustamist; patsiendid, kellel oli anamneesis allogeenne luuüdi siirdamine; teadaolevate aju metastaasidega patsiendid; reetina või koroidea irdumisega patsiendid või muude haiguste tõttu ebastabiilsed patsiendid, sh ravimata (kontrollimata) infektsiooniga patsiendid. Lisaks olid väljajätmise kriteeriumideks anamneesis olev trombemboolia, teadaolevad pärilikud hüperkoagulatsiooni seisundid, trombootiline mikroangiopaatia / HUS või dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni sümptomid.

Kaasati 80 patsienti, 77 klassikalise HCL-i ja 3 HCL-i variandiga. Esmasel analüüsil oli mediaanvanus 60 (vahemik 34...84) aastat, 79% olid mehed ja 94% europiidsest rassist. Uuringu algul oli 98% patsientide ECOG-i toimetuleku staatus 0 või 1. Eelnevate ravikuride mediaanarv oli 3 (vahemik 2...11); kõik patsiendid olid eelnevalt saanud ravi PNA-ga, sh 29% kombineerituna rituksimabiga. Kõige sagedasemad muud eelnevad ravikurid olid rituksimab monoterapiiana (51%), alfainterferoon (25%) ja BRAF-i inhibiitor (18%). Uuringu algul oli 33% (26/80) patsientidest väike hemoglobiinisaldus ($< 10 \text{ g/dl}$), 68% (54/80) patsientidest oli neutropeenia ($< 1,0 \times 10^9/l$) ja 84% (67/80) patsientidest oli trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$. Peaaegu pooltel (48%) oli uuringu algul

suurenenud põrn. Sõelumisel leiti 23,8% patsientidest infektsioon, mis saadi piisavalt kontrolli alla või lahenes enne ravi alustamist.

Patsiendid said Lumoxitit 0,04 mg/kg 30-minutilise intravenoosse infusioonina iga 28-päevase ravikuuri 1., 3. ja 5. päeval maksimaalselt kuue kuurina või kuni täieliku ravivastuse (CR) dokumenteerimiseni, haiguse progresseerumiseni, mõne muu ravi alustamiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Ligikaudu 63% patsientidest lõpetas kuus ravikuuri ja 15% lõpetas ravi varem, kui dokumenteeriti minimaalne residuaalhaigus (MRD)-negatiivne CR. Sõltumatu hindamiskomitee (*independent review committee*, IRC) hindas tõhusust eelnevatest HCL-i uuringutest ja konsensusjuhistest kohandatud vere-, lüüdi- ja pildiagnostika kriteeriumite alusel.

Põhiline uuringu 1053 tõhususe tulemusnäitaja oli püsiv täielik ravivastus, mida kinnitas hematoloogilise remissiooni püsimine (hemoglobiin $\geq 11,0$ g/dl, neutrofiilide arv $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ilma ülekande või kasvufaktorite manustamiseta vähemalt 4 nädalat rohkem kui 180 päeva pärast sõltumatu hindamiskomitee hinnatud täielikku ravivastust.

Lõplikul analüüsil (lõpptähtaeg 29. aprill 2019) oli jälgimisaja mediaan 24,6 kuud (vahemik 1...72). Uuringu 1053 tõhususe tulemused on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5 Uuringu 1053 tõhususe tulemused HCL-iga patsientidel

	Lõplik analüüs
	IRC
	(N = 80)
Püsiv CR, CR koos HR-iga, HR-i kestus	
Püsiv CR (%) [95% CI]	36 [26, 48]
CR koos HR-iga ≥ 360 päeva, (%) [95% CI]	33 [22, 44]
HR-i kestus alates CR-ist, mediaan kuudes [95% CI]	63 [36, 63]
CR ja aeg CR-ini	
CR ^a (%) [95% CI]	41 [30, 53]
Aeg CR-ini, mediaan kuudes [95% CI]	6 [5,7; 6,2]
CR-i kestus, mediaan kuudes [95% CI]	63 [36, 63]
HR, HR-i kestus ja aeg HR-ini	
HR-i määr (%) [95% CI]	80 [70, 88]
Aeg HR-ini, mediaan kuudes [95% CI]	1 [1,0; 1,2]
HR-i kestus alates HR-i tekkest, mediaan kuudes [95% CI]	46 [26, 72]
OR, aeg OR-ini, OR-i kestus	
OR-i määr (%) [95% CI]	75 [64, 84]
Aeg OR-ini, mediaan kuudes [95% CI]	6 [5,7; 5,9]
OR-i kestus, mediaan kuudes [95% CI]	67 [25, 67]
Osaline ravivastus (PR) ^b (%)	34
Stabiilne haigus (SD) ^c (%)	15

IRC = sõltumatu hindamiskomitee hinnatud; HR = hematoloogiline remissioon; CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; OR = üldine ravivastus.

^a CR on määratletud kui karvrakkude puudumine lüüdis rutiinsel hematoksüliini-eosiini värvingul, eelneva lümfadenopaatia ja/või organsuurenemise taandumine radioloogilisel uuringul ja hematoloogiline remissioon.

^b PR on määratletud kui perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine $\geq 50\%$ või normaliseerumine ($< 500/mm^3$), esinenud lümfadenopaatia ja/või organsuurenemise vähenemine ja hematoloogiline remissioon.

^c SD on määratletud kui perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine $\geq 50\%$, esinenud lümfadenopaatia ja/või organsuurenemise vähenemine ja hematoloogiline remissioon või 50% hematoloogiliste näitajate paranemine võrreldes algväärtustega juhul, kui hematoloogilise remissiooni kriteeriumeid ei täidetud.

MRD kindlakstegemiseks hindas sõltumatu hindamiskomitee lüüdi biopsiaid immunohistokeemiliselt. Lõpliku analüüsi ajal olid 33 patsiendist, kes saavutasid sõltumatu hindamiskomitee hinnangul täieliku ravivastuse, 82% (27/33) MRD-negatiivsed ja 29-st püsiva täieliku ravivastuse saavutanud patsiendist 26 patsienti (89,7%) MRD-negatiivsed. Püsiva täieliku

ravivastuse mediaankestus oli MRD-positiivsetel patsientidel 12,0 kuud (n = 6) ja MRD-negatiivsetel patsientidel 62,8 kuud (n = 27).

Eelnevalt määratletud alarühmade esmase ja teisese tulemusnäitaja analüüs tehti ravikavatsusliku (ITT) valimi põhjal ning hõlmas vanust (< 65-aastased, ≥ 65-aastased), sugu, põrna staatust uuringu algul (splenektoomia, < 14 cm, ≥ 14 cm), eelnevate PNA kuuride arvu (1, 2, > 2) ja HCL-i histoloogilist vastust (klassikaline, variant). Analüüsil selgus, et püsiva täieliku ravivastuse määra ja enamiku hinnatud alarühmade täieliku ravivastuse määra mõju oli kooskõlas ITT valimi tulemustega. ≥ 65-aastastel uuritavatel oli püsiva täieliku ravivastuse määr 19% (95% CI: 8%, 38%) ja sõltumatu hindamiskomitee hinnatud täieliku ravivastuse määr oli 26% (95% CI: 12%, 47%). Splenektoomia ja HCL-i variandiga alarühmades on andmed piiratud. Täielikku ravivastust ei kirjeldatud; kaks neljast splenektoomia alarühma ja üks kolmest HCL-i variandi alarühma patsiendist saavutasid osalise ravivastuse.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Lumoxitiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta karvrakulise leukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Muu teave

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Moksetumomabpasudotoksi farmakokineetikat (FK) uuriti 68-l HCL-iga patsiendil annusega 0,04 mg/kg, mida manustati 30-minutilise intravenoosse infusioonina 28-päevase ravikuuri 1., 3. ja 5. päeval. Plasmakontsentratsioon suurenes pärast järgnevaid infusioone võrreldes esimese infusiooniga, mis on ilmselt seotud pahaloomuliste B-rakkude hulga vähenemisega ja sellele järgneva CD22 hulga vähenemisega pärast ravi moksetumomabpasudotoksiga. Kõik määratud baaskontsentratsioonid olid üliväikesed, näidates moksetumomabpasudotoksi süsteemse kuhjumise puudumist.

Jaotumine

Mittekambrilise FK analüüsi andmete alusel ja kooskõlas rakuvälise vedeliku vähenemisega oli 1. ravikuuri 5. päeval keskmine jaotusruumala 6,06 l individuaalse varieeruvusega (CV) 46,3%.

Biotransformatsioon

Täpset moksetumomabpasudotoksi metabolismirada ei ole iseloomustatud. Nagu teiste valgulist ravimite puhul, toimub ilmselt ka moksetumomabpasudotoksi proteolüütiline lagundamine väiksemateks peptiidideks ja aminohapeteks läbi katabolismiradade.

Eritumine

Mittekambrilise FK analüüsi andmetel oli moksetumomabpasudotoksi hinnanguline keskmine (CV%) süsteemne kliirens 1. ravikuuri 5. päeval 4,8 l/h (82,3%) ja keskmine eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 2,32 tundi (vahemikus 0,17...57,4 tundi). Eritumise poolväärtusaega pärast esimese annuse manustamist (1. ravikuuri 1. päeval) oli võimalik hinnata ainult 6-l patsiendil 68-st (keskmine $t_{1/2}$ = 0,98 tundi).

Esmased moksetumomabpasudotoksi eritumisrajad on CD22-vahendatud internaliseerumine ja proteolüüs või katabolism. Moksetumomabpasudotoksi neerude kaudu eritumist ei ole uuritud. Sarnase lähteühendi andmete põhjal on täheldatud tervikliku valgu eritumist uriini. Siiski ei eeldata molekuli suuruse tõttu peamise eritumisrajana neerude kaudu eritumist.

Patsientide erirühmad

Vanus (34...84 aastat), sugu, rass, kerge maksakahjustus (üldbilirubiin > normi ülempiiril kuni 1,5 x normi ülempiir või ASAT > normi ülempiiri; n = 7) või kerge neerukahjustus (kreatiniini kliirens 60...89 ml/min; n = 19) ei mõjutanud mittekambrilise FK analüüsi kovarisatsioonide põhjal kliiniliselt oluliselt moksetumomabpasudotoksi FK-d. Kehakaalu järgi annustamisel täheldati ekspositsiooni kasvavat trendi kehakaalu suurenemisel. Nendes rühmades ei ole annuse kohandamine vajalik.

Moksetumomabpasudotoksi ei ole mõõduka või raske maksapuudulikkuse (üldbilirubiin > 1,5 normi ülempiiri või ASAT = tasemest sõltumata) ja mõõduka või raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <60 ml/min) patsientidel uuritud.

Immunogeensus

Hilisemate ravikuuridega (3. ravikuur ja edaspidi) esines C_{max} vähenemise trend ADA tiitri suurenemisega; need tulemused ei ole lõplikud tänu piiratud bioanalüütilistele meetoditele moksetumomabpasudotoksi jaoks kõrge ADA tiitri juures.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus ja mutageensus

Moksetumomabpasudotoksi kartsinogeensust ega genotoksilisust hindavaid uuringuid ei ole läbi viidud.

Korduvtoksilisus

Moksetumomabpasudotoksi uuriti makaakidel 13 nädala jooksul. Inimese soovitatavaid annuseid ≥ 10 korra ületavate annuste korral täheldati mikroskoopiliselt minimaalset kuni mõõdukat südamekoe degeneratsiooni vastavate EKG muutusteta. Inimeste soovitatavast annusest ligikaudu 34 korda suurema annuse korral leiti mikroskoopiliselt pea- ja seljaajus vastavalt glioosi ning aksonaalset degeneratsiooni samaaegsete kehas tekkivate tõmblustega.

Reproduktiivtoksilisus

Moksetumomabpasudotoksiga ei ole loomadel viljakusuuringuid läbi viidud. Kolm kuud kestnud korduvtoksilisuse uuringus suguküpsel makaakidel ei leitud ligikaudu 34 korda inimese soovitatavast annusest suuremate annuste kasutamisel mingeid toimeid isas- ja emasahvide suguorganitele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kontsentradi pulber

Naatriumdiveemikfosfaatmonohüdraat
Sahharoos
Glütsiin
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdrosiid

Lahus (stabilisaator)

Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumtsitraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lumoxiti ja polüvinüülkloriidist või polüolefiinist infusioonilahuse kotis oleva 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sobimatust ei ole täheldatud.

Ärge manustage teisi ravimeid sama veeniliini kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Lumoxiti kontsentraat (st manustamiskõlblikuks muudetud Lumoxiti kontsentraadi pulber)

Lumoxiti kontsentraat tuleb viivitamata lahjendada.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lumoxiti lahus (st lahjendatud Lumoxiti kontsentraat valmis infusioonikotis)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C või 4 tunni jooksul toatemperatuuril kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 mg Lumoxiti kontsentraadi pulbrit on pakendatud 1. tüüpi klaasviaali, millel on elastomeerist punnkork ja tumesinine eemaldatav alumiiniumümbris.

1 ml lahust (stabilisaator) on pakendatud 1. tüüpi klaasviaali, millel on elastomeerist punnkork ja tumehall eemaldatav alumiiniumümbris.

Kõik Lumoxiti pakendid sisaldavad

- 2 viaali kontsentraadi pulbriga ja 1 lahuse viaali (stabilisaator) või
- 3 viaali kontsentraadi pulbriga ja 1 lahuse viaali (stabilisaator).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühekordseks kasutamiseks, Lumoxiti kontsentraadi pulbri peab manustamiskõlblikuks muutma ja lahjendama tervishoiutöötaja, järgides aseptika reegleid.

1. samm: arvutage annus

- Arvutage annus (mg) ja Lumoxiti manustamiskõlblikuks muudetavate kontsentraadi pulbri viaalide (1 mg viaalis) arv.

Lumoxiti kontsentradi pulbri vialide vajaminev arv = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{patsiendi kaal (kg)}}{1 \text{ mg/viaal}}$

- Ärge ümardage vialide arvu allapoole. Näiteks vajab 55 kg kaaluv patsient 3 viali Lumoxiti kontsentradi pulbriga.
- Enne esimese ravikuuri esimese annuse manustamist määrake vajaminev annus patsiendi tegeliku kehakaalu järgi.
 - Annust on lubatud ravikuuride vahel muuta ainult juhul, kui kehakaal on muutunud üle 10% võrreldes esimese ravikuuri esimese annuse arvutamiseks kasutatud kehakaaluga. Ühe ravikuuri ajal ei ole lubatud annust muuta.

2. samm: muutke Lumoxiti kontsentradi pulber manustamiskõlblikuks

Lumoxiti kontsentradi pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks süsteveega. Süstevesi ei ole pakendis.

Lahus (stabilisaator) tarnitakse Lumoxiti karbis ja lisatakse infusioonikotti enne manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi pulbri lisamist. **Ärge kasutage seda lahust (stabilisaatorit) kontsentradi pulbri lahustamiseks.**

- Muutke kõik Lumoxiti vialides olev kontsentradi pulber manustamiskõlblikuks 1,1 ml süsteveega.
 - Suunake süstevesi viali seintele, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile.
 - Lõplik manustamiskõlblikuks muudetud preparaadi (st Lumoxiti kontsentradi) kontsentratsioon on 1 mg/ml.
- Pöörake viali õrnalt ümber pulbri täieliku lahustumiseini. Keerake viaal tagurpidi veendumaks, et kogu vialis olev pulber on lahustunud. Ärge raputage.
- Veenduge visuaalsel vaatlusel, et Lumoxiti kontsentradi oleks läbipaistev kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas ja nähtavate tahkete osakesteta. Ärge kasutage lahust, kui see on hägune, värvus on muutunud või sisaldab nähtavaid osakesi.

Jätka pärast manustamiskõlblikuks muutmist kohe lahjendamise (3. ja 4. samm). Ärge jätke Lumoxiti kontsentradi seisma.

3. samm: infusioonikoti ettevalmistus

Lahust (stabilisaatorit) on lubatud lisada ainult infusioonikotti. Lahus (stabilisaator) tuleb lisada infusioonikotti enne Lumoxiti kontsentradi lisamist.

Kasutage ühe infusioonikoti kohta ainult 1 viaal lahust (stabilisaatorit). Kõik lahuse (stabilisaatori) lisaviaalid tuleb hävitada.

- Võtke 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse kott.
- Lisage infusioonikotti 1 ml lahust (stabilisaatorit).
 - Pöörake lahuse segamiseks õrnalt kotti ümber. Ärge raputage.

4. samm: lisage Lumoxiti kontsentradi infusioonikotti

Võtke viali(de)st vajalik kogus (arvutatud 1. sammuna) manustamiskõlblikuks muudetud Lumoxiti kontsentradi.

- Süstige Lumoxiti kontsentradi manustamiskõlblikuks muudetud viali(de)st infusioonikotti, milles on juba 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja 1 ml lahust (stabilisaatorit).
- Pöörake lahuse segamiseks õrnalt kotti tagurpidi. Ärge raputage.
- Kontrollige visuaalselt lahjendatud Lumoxiti kontsentradi (st Lumoxiti lahust). Ärge kasutage lahust, kui see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Alustage pärast lahjendamist kohe Lumoxiti lahuse infusiooniga (lõplik infusioonilahuse kott, 5. samm).

5. samm: manustage Lumoxiti

- Infundeerige Lumoxiti lahus kohe 30-minutilise infusioonina veeni. Kasutage infusioonikomplekti, millel on steriilne väikese valguseonduvusega 0,22 µm süsteemisene filter.
- Ärge segage Lumoxitit ega infundeerige seda koos teiste ravimitega.
- Pärast infusiooni tuleb infusioonisüsteem loputada 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahusega samal infusiooniirusel. Sellega tagatakse kogu Lumoxiti annuse manustamine.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1522/001 2 viaali + 1 viaal
EU/1/20/1522/002 3 viaali + 1 viaal

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. **ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: moksetumomabpasudotoksi ohutuse ja efektiivsuse täiendavaks hindamiseks rutiinse kliinilise ravi jooksul retsidiveeruva või refraktaarse HCL-ga patsientidel (kes on enne saanud vähemalt kaks süsteemset ravikuuri, sh ravi PNA-ga) peab müügiloa hoidja läbi viima ja esitama HCL-ga patsientide registril põhineva ning kokkulepitud protokolliga kohase uuringu andmed.	Igal aastal, iga-aastase ümberhindamise osana

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INEOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lumoxiti 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus
moxetumomabum pasudotoxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial pulbriga sisaldab 1 mg moksetumomabpasudotoksi.
Pärast süsteveega lahustamist sisaldab üks vial 1 mg/ml moksetumomabpasudotoksi.

3. ABIAINED

Abiained:

Kontsentradi pulber
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Sahharoos
Glütsiin
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdrokksiid

Lahus (stabilisaator)
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumtsitraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus
2 viali kontsentradi pulbriga
3 viali kontsentradi pulbriga
1 lahuse vial (stabilisaator) – lisage ainult naatriumkloriidi kotti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1522/001 2 viaali + 1 viaal
EU/1/20/1522/002 3 viaali + 1 viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lumoxiti 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
moxetumomabum pasudotoxum
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHKUTE JÄRGI

6. MUU

AstraZeneca

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSEVIAAL (STABILISAATOR)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahus (stabilisaator)
Lumoxiti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

Lisage ainult naatriumkloriidi kotti
AstraZeneca

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lumoxiti 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus

moxetumomabum pasudotoxum

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lumoxiti ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lumoxiti kasutamist
3. Kuidas Lumoxitit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lumoxitit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lumoxiti ja milleks seda kasutatakse

Mis on Lumoxiti

Lumoxiti sisaldab toimeainena moksetumomabpasudotoksi.

Lumoxiti kasutamine

Lumoxitit kasutatakse ainuravimina harvaesineva kasvaja, karvrakulise leukeemia raviks, mille korral luuüdis toodetakse anomaalseid valgeid vereliblesid. Ravim on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel, kui:

- kasvaja on tagasi tulnud või
- eelnev ravi ei toiminud.

Lumoxiti on mõeldud patsientidele, kes on saanud karvrakulise leukeemia raviks vähemalt kaks ravikuuri, sh puriinnukleosiidi analoogiks nimetatava ravimiga.

Kuidas Lumoxiti toimib

Lumoxiti kinnitub rakkudele, millel on valk CD22. Karvrakulise leukeemia rakkudel on see valk olemas. Pärast kinnitumist karvrakulise leukeemia rakkudele vabastab ravim rakkudesse aine, mille tagajärjel karvrakulise leukeemia rakud surevad.

2. Mida on vaja teada enne Lumoxiti kasutamist

Lumoxitit ei tohi kasutada

- kui olete moksetumomabpasudotoksi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lumoxiti kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui

- teil on olnud veresoonte ja neeruhaigus, mida nimetatakse hemolüütilis-ureemiliseks sündroomiks (HUS). HUS on Lumoxiti tõsine kõrvaltoime (vt lõik 4);

- kui teil on olnud väikestes veresoontes hüübed, mida põhjustab seisund nimega raske trombootiline mikroangiopaatia;
- teil on olnud haigus, mistõttu vedelik lekib väikestest veresoontest teie kehasse, seda nimetatakse kapillaarlekke sündroom. Kapillaarlekke sündroom on Lumoxiti tõsine kõrvaltoime (vt lõik 4);
- teil on neeruprobleemid.

Patsientidel, kes on eelnevalt kogenud mistahes eelnimetatud seisunditest, võib olla suurem risk nende uuesti tekkimiseks ravi ajal Lumoxitiga. Kui te arvate, et midagi eelnimetatutest võiks käia ka teie kohta, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Uuringud ja analüüsid

Enne ravi Lumoxitiga ja selle ajal võib arst mõõta teie vererõhku ja teid kaaluda ning teha teile mitmeid uuringuid. Näiteks võib arst teha vere- ja uriinianalüüse, et kontrollida teie neerude talitlust.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole Lumoxiti kasutamine asjakohane, sest seda ei ole uuritud selles vanuses karvrakulise leukeemiaga patsientidel tänu äärmiselt harvale karvrakulise leukeemia esinemissagedusele antud vanuserühmas.

Muud ravimid ja Lumoxiti

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Raseduse vältimine, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid

Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate ravi ajal Lumoxitiga kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Samuti peate jätkama rasestumisvastaste vahendite kasutamist vähemalt 30 päeva pärast viimase annuse saamist. Arutage oma arstiga kõige sobivaimaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Õelge oma arstile, kui olete rase, arvate end rase olevat või kavatsete raseduda, kuna Lumoxit võib kahjustada teie sündimata last.

- Ärge kasutage Lumoxitit raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui te nõustute oma arstiga, et see ravim on parim lahendus.
- Kui te rasedute Lumoxiti-ravi ajal, teavitage sellest kohe oma arsti või meditsiiniõde.

Imetamine

Õelge oma arstile, kui te imetate või kavatsete imetada. Täpselt ei ole teda, kas Lumoxiti jõuab rinnapiima.

- Teie ja teie arst otsustate, mis on kõige parem teie ning teie lapse jaoks.
- See võib tähendada, et te ei imeta ja manustate Lumoxitit või imetate ega manusta Lumoxitit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Lumoxiti ei tohiks mõjutada teie võimet juhtida autot ja töötada masinatega. Siiski, kui tunnete, et te ei suuda piisavalt hästi keskenduda ega piisavalt kiiresti reageerida, olge autojuhtimise ja masinatega töötamise ajal ettevaatlik.

Lumoxiti sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Lumoxitit kasutada

Selle ravimi muudab manustamiskõlblikuks ja lahjendab tervishoiutöötaja. Lumoxitit manustab teile haiglas või päevaravi osakonnas kogenud arst või meditsiiniõde.

Arst arvutab õige annuse teie kehakaalu põhjal.

Arst või meditsiiniõde manustab teile Lumoxitit 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina (veenisisese tilgana) kõikide 28-päevaste ravikuuride 1., 3. ja 5. päeval. Te võite saada kuni kuus kuuri. Arst otsustab, mitut ravikuuri te vajate.

Enne igat Lumoxiti infusiooni antakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada kõrvaltoimeid nagu infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4).

HUS-i vältimiseks manustatakse teile vedelikke infusioonina enne ja pärast igat infusiooni Lumoxitiga. HUS on selle ravimi tõsine kõrvaltoime (vt lõik 4). Tähtis on juua arsti soovitude kohaselt 2...3 l vedelikku kõikide 28-päevaste ravikuuride iga esimese 8. päeva jooksul.

Kui teil jääb Lumoxiti saamiseks arsti juures käimata

Helistage kohe arstile järgmise aja kokkuleppimiseks. Väga tähtis on, et selle ravimi annus ei jääks vahele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lumoxiti võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Rääkige viivitamata oma arstile või meditsiiniõdele, kui teil tekib mõni järgnevatest kõrvaltoimetest, sest need võivad vajada ravi ja vajalik võib olla ravi Lumoxitiga edasi lükata või lõpetada.

- Verine kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine, palavik, väsimus, meeltesegadus, uriinikoguse vähenemine või tume uriin või tavaline veritsus või verevalumite teke. Need võivad olla veresoonte- ja neeruhaiguse sümptomid, mida nimetatakse hemolüütilis-ureemiliseks sündroomiks (HUS) (**sage**, võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st).
- Kiire kaalutõus, madal vererõhk, pearinglus või kerge uimasus, käte või jalgade turse, hingeldus või kõha. Need võivad olla sümptomid, mida seostatakse vedeliku lekkimisega väikestest veresoontest teie kehasse, mida nimetatakse kapillaarlekke sündroomiks (**sage**, võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st).
- Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida igal ajal infusiooni jooksul ja iga ravikuuri ajal (**väga sage**, võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st). Sümptomid võivad olla peavalu, pearinglus, madal vererõhk, lihasevalu, palavik, külmavärinad, iiveldus või oksendamine.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- näo, silmade, käte ja jalgade turse (ödeem);
- albumiini (valk) vähenemine veres;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- kõrge vererõhk; kreaatiniinisisaldus;
- iiveldus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lumoxitit säilitada

Lumoxitit manustatakse teile haiglas või kliinikus ja tervishoiutöötaja vastutab selle säilitamise eest. Säilitamistingimused on järgnevad:

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid:

- Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- Mitte lasta külmuda.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lumoxiti sisaldab

- Toimeaine on moksetumomabpasudotoks. Üks viaal sisaldab 1 mg moksetumomabpasudotoksi. Pärast süsteveega lahustamist sisaldab üks viaal 1 mg/ml moksetumomabpasudotoksi.
- Teised koostisosad on naatriumdiveesinikfosfaatmonohüdraat, sahharoos, glütsiin, polüsorbaat 80 ja naatriumhüdroksiid (vt lõik 2 „Lumoxiti sisaldab naatriumi“).
- Lahus (stabilisaator) sisaldab sidrunhappe monohüdraati, naatriumtsitraati, polüsorbaat 80 ja süstevett.

Kuidas Lumoxiti välja näeb ja pakendi sisu

Lumoxiti on infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus.

- Pulber on valge kuni määrdunudvalge.
- Lahus (stabilisaator) on värvitu kuni kergelt kollakas ja läbipaistev lahus.

Kõik Lumoxiti pakendid sisaldavad kas:

- 2 viaali kontsentradi pulbriga ja 1 lahuse viaali (stabilisaator) või
- 3 viaali kontsentradi pulbriga ja 1 lahuse viaali (stabilisaator).

Kontsentradi pulber ning lahus (stabilisaator) on punnkorgi ja alumiiniumümbrisega klaasviaalides.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tēl: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustamisviis

Lumoxiti on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks.

Lumoxiti kontsentradi pulbri peab muutma manustamiskõlblikuks ja lahjendama tervishoiutöötaja, järgides aseptika nõudeid.

1. samm: arvutage annus

- Arvutage annus (mg) ja Lumoxiti manustamiskõlblikuks muudetavate kontsentradi pulbri viaalide (1 mg viaalis) arv.

Lumoxiti kontsentradi pulbri viaalide vajaminev arv = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{patsiendi kaal (kg)}}{1 \text{ mg/viaal}}$

- Ärge ümardage viaalide arvu allapoole. Näiteks vajab 55 kg kaaluv patsient 3 viaali Lumoxiti kontsentradi pulbriga.
- Enne esimese ravikuuri esimese annuse manustamist määrake vajaminev annus patsiendi tegeliku kehakaalu järgi.
 - Annust on lubatud ravikuuride vahel muuta ainult juhul, kui kehakaal on muutunud üle 10% võrreldes esimese ravikuuri esimese annuse arvutamiseks kasutatud kehakaaluga. Ühe ravikuuri ajal ei ole lubatud annust muuta.

2. samm: muutke Lumoxiti viaalid manustamiskõlblikuks

Lumoxiti kontsentradi pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks süsteveega. Süstevesi ei ole pakendis.

Lahus (stabilisaator) tarnitakse Lumoxiti karbis ja lisatakse infusioonikotti enne manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi pulbri lisamist. **Ärge kasutage seda lahust (stabilisaatorit) kontsentradi pulbri lahustamiseks.**

- Muutke manustamiskõlblikuks kõik Lumoxiti viaalides olev kontsentradi pulber 1,1 ml süsteveega.
 - Suunake süstevesi viaali seintele, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile.
 - Lõplik manustamiskõlblikuks muudetud preparaadi (st Lumoxiti kontsentradi) kontsentratsioon on 1 mg/ml.
- Pöörake õrnalt viaali ümber pulbri täieliku lahustumiseni. Keerake viaal tagurpidi veendumaks, et kogu viaalis olev pulber on lahustunud. Ärge raputage.

- Veenduge visuaalsel vaatlusel, et Lumoxiti kontsentraat oleks läbipaistev kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas ja nähtavate tahkete osakesteta. Ärge kasutage lahust, kui see on hägune, muutunud värvusega või sisaldab nähtavaid osakesi.

Jätkake pärast lahustamist kohe lahjendamisega (3. ja 4. samm). Ärge jätke Lumoxiti kontsentraati seisma.

3. samm: infusioonikoti ettevalmistus

Lahust (stabilisaatorit) on lubatud lisada ainult infusioonikotti. Lahus (stabilisaator) tuleb lisada infusioonikotti ainult enne Lumoxiti kontsentraadi lisamist.

Kasutage ühe infusioonikoti kohta ainult 1 viaal lahust (stabilisaatorit). Kõik lahuse (stabilisaatori) lisaviaalid tuleb hävitada.

- Võtke 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse kott.
- Lisage infusioonikotti 1 ml lahust (stabilisaatorit).
 - Pöörake lahuse segamiseks õrnalt kotti ümber. Ärge raputage.

4. samm: lisage Lumoxiti kontsentraat infusioonikotti

Võtke viaali(de)st vajalik kogus (arvutatud 1. sammuna) manustamiskõlblikuks muudetud Lumoxiti kontsentraati.

- Süstige Lumoxiti manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat viaali(de)st infusioonikotti, milles on juba 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja 1 ml lahust (stabilisaatorit).
- Pöörake lahuse segamiseks õrnalt kotti tagurpidi. Ärge raputage.
- Kontrollige visuaalselt lahjendatud Lumoxiti kontsentraati (st Lumoxiti lahust). Ärge kasutage lahust, kui see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Alustage pärast lahjendamist kohe Lumoxiti lahuse infusiooni (lõplik infusioonilahuse kott, 5. samm).

5. samm: manustage Lumoxiti

Lumoxiti on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks.

- Infundeerige Lumoxiti lahus kohe 30-minutilise infusioonina veeni. Kasutage infusioonikomplekti, millel on steriilne väikese valguseonduvusega 0,22 µm süsteemisene filter.
- Ärge segage Lumoxitit ega infundeerige seda koos teiste ravimitega.
- Pärast infusiooni tuleb infusioonisüsteem loputada 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahusega samal infusioonikiirusel. Sellega tagatakse kogu Lumoxiti annuse manustamine.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Säilitustingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist ja lahjendamist vt alltoodud osast kõlblikkusaja kohta.

Kõlblikkusaeg

Lumoxiti on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Avamata viaal

- 4 aastat

Lumoxiti kontsentraat (st manustamiskõlblikuks muudetud Lumoxiti kontsentraadi pulber)

- Lumoxiti kontsentraat tuleb viivitamata lahjendada.
- Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lumoxiti lahus (st lahjendatud Lumoxiti kontsentraat valmis infusioonikotis)

- Alustage pärast Lumoxiti kontsentraadi lahjendamist kohe Lumoxiti lahuse infusiooni (lõplik infusioonilahuse kott).
- Kulunud aeg alates Lumoxiti kontsentraadi pulbri lahustamisest kuni infusiooni alustamiseni ei tohi olla rohkem kui 4 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C).
- Kui infusioonikotti kohe ei kasutata, hoidke seda külmkapis (2 °C...8 °C) ja kasutage 24 tunni jooksul alates esmasest Lumoxiti kontsentraadipulbri viaali läbistamisest. Mitte lasta külmuda ega ärge raputage.

Ravimil on müügiluba lõppenud

IV LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL
TINGIMUSTEL ANDMISE TAOTLUSE KOHTA**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.

Ravimil on müügiluba lõppenud