

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lumoxiti 1 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā flakonā ar pulveri koncentrāta pagatavošanai ir 1 mg moksetumomaba pasudotoka (*moxetumomabum pasudotoxum*).

Pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām moksetumomaba pasudotoka galīgā koncentrācija flakonā ir 1 mg/ml.

Moksetumomaba pasudotoks tiek sintezēts *Escherichia coli* šūnās, izmantojot rekombinantas DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris koncentrāta pagatavošanai un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris koncentrāta pagatavošanai: balts līdz pelēkbalts liofilizēts pulveris.

Šķīdums (stabilizators): bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, dzidrs šķīdums ar pH 6,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lumoxiti monoterapijā ir indicēts recidivējošas vai refraktāras mataino šūnu leikozes (*hairy cell leukaemia*, HCL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas sistēmiskas terapijas, tai skaitā ārstēšanu ar purīna nukleozīda analogu (PNA).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Devas

Lumoxiti ieteicamā deva ir 0,04 mg/kg, ko ievada 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā katra 28 dienu cikla 1., 3. un 5. dienā. Pacientu ārstēšana jāturpina ne vairāk kā 6 ciklus vai līdz slimības progresēšanai, vai nepieņemamai toksicitātei. Ārstēšanu drīkst pārtraukt pēc ārsta ieskatiem, ja pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR) bez minimālām slimības atlieku izpausmēm (*minimal residual disease*, MRD) ir panākta pirms 6 ciklu pabeigšanas.

Hidratācija

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, 2-4 stundu laikā pirms un pēc katras Lumoxiti infūzijas intravenozi jāievada 1 l izotoniskā šķīduma (piemēram, 50 mg/ml [5%] glikozes šķīduma un

9 mg/ml [0,9%] nātrija hlorīda šķīduma vai 4,5 mg/ml [0,45%] šķīduma injekcijām). Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, jāievada 0,5 l.

Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija. Pacientiem katra 28 dienu cikla 1.-8. dienā 24 stundu laikā ieteicams izdzert 3 l iekšķīgi lietojamu šķidrumu. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ieteicams izdzert 2 l dienā.

Lai izvairītos no šķidruma pārslodzes, jākontrolē šķidruma līdzsvars (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Premedikācija

30-90 minūtes pirms katras Lumoxiti infūzijas nepieciešama premedikācija ar perorālu antihistamīna līdzekli (piemēram, hidroksizīnu vai difenhidramīnu), pretvairuma līdzekli (piemēram, paracetamolu) un histamīna-2 receptoru antagonistu (piemēram, ranitidīnu, famotidīnu vai cimetidīnu).

Ja rodas smaga ar infūziju saistīta reakcija, papildus norādījumus skatīt 4.4. apakšpunktā.

Devas pielāgošana

Lumoxiti lietošana ir jāpārtrauc uz laiku un/vai pilnīgi, lai ārstētu nevēlamās blakusparādības, kā aprakstīts turpmāk.

Hemolītiski urēmisko sindromu (HUS) un kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindromu (KCS) (*capillary leak syndrome; CLS*) identificē pamatojoties uz klīniskām izpausmēm (skatīt 1. tabulu).

1 tabula. HUS un KCS kontrole

	HUS	KCS
Kontrolējamais parametrs	Pirms katras infūzijas jāpārbauda: • hemoglobīna līmenis • trombocītu skaits • kreatinīna līmenis serumā • LDH • netiešais bilirubīns	Pirms katras infūzijas jāpārbauda: • ķermeņa masa • asinsspiediens • albumīns
Vērtējums	HUS diagnoze jāapsver šādos gadījumos: • hemoglobīna līmenis pazeminājies par 1 g/dl vai trombocītu skaits $<25\,000/\text{mm}^3$, neatkarīgi no pamatslimības un • 2. pakāpei atbilstoša kreatinīna līmeņa paaugstināšanās (1,5-3 reizes pārsniedz sākotnējo līmeni vai normas augšējo robežu) Ja, pamatojoties uz iepriekš minēto, rodas aizdomas par HUS, nekavējoties jāpārbauda LDH un netiešais bilirubīna līmenis asinīs, kā arī šistocītu klātbūtne asiņu uztriepē, lai konstatētu hemolīzi	• Ja, salīdzinot ar cikla 1. dienu, ķermeņa masa ir palielinājusies par $\geq 10\%$ un pacientam ir hipotensija, nekavējoties jāpārbauda, vai pacientam nav perifēras tūskas, hipoalbuminēmijas vai ar elpošanu saistītu simptomu, tai skaitā elpas trūkuma un klepus. • Ja ir aizdomas par KCS, jāpārbauda, vai nav samazinājusies skābekļa saturācija un vai nav pierādījumu, kas liecina par plaušu tūsku un/vai seroziem izsvīdumiem

Hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS)

Pacientiem, kuriem rodas 2. vai augstākas pakāpes HUS, ir jāsaņem piemēroti atbalstoši pasākumi un šķidruma aizstājterapija, līdz šī sindroma izzušanai kontrolējot asins bioķīmiskos rādītājus, pilnu asinsainu un nieru darbību (tai skaitā kontrolējot kreatinīna līmeni serumā un/vai aGfā) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. tabula. Norādījumi par HUS pakāpes noteikšanu un ārstēšanu

HUS pakāpe	Lumoxiti dozēšana
2. pakāpe Pierādījumi par eritrocītu sabrukšanu (šiztocietoze) un vieglu nieru mazspēju bez klīniskām sekām	Atlikt devas ievadīšanu līdz brīdim, kad hemolīze ir izzudusi un kreatinīna līmenis serumā atbilst 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim. Recidīva gadījumā pilnīgi pārtraukt Lumoxiti lietošanu
3. pakāpe Laboratoriskas atrades ar klīniskām sekām (piemēram, hemolīze ar progresējošu nieru mazspēju, petēhijas)	Pilnīgi pārtraukt Lumoxiti lietošanu
4. pakāpe Dzīvībai bīstamas sekas (piemēram, asiņošana vai tromboze/embolija CNS vai nieru mazspēja)	

Nevēlamo blakusparādību pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*), versija 4.03.

Kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindroms (KCS)

Pacientiem, kuriem rodas 2. vai augstākas pakāpes KCS, ir jāsaņem piemēroti atbalstošie pasākumi, tai skaitā ārstēšana ar perorāliem vai intravenoziem kortikosteroīdiem, kontrolējot ķermeņa masu, albumīna līmeni un asinsspiedienu līdz KCS izzušanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3. tabula. Norādījumi par KCS pakāpes noteikšanu un ārstēšanu

KCS pakāpe	Lumoxiti dozēšana
2. pakāpe Ir simptomi; indicēta iejaukšanās	Atlikt devas ievadīšanu līdz simptomu izzušanai
3. pakāpe Smagas pakāpes simptomi; indicēta iejaukšanās	Pilnīgi pārtraukt Lumoxiti lietošanu
4. pakāpe Dzīvībai bīstamas sekas; indicēta steidzama iejaukšanās	

Nevēlamo blakusparādību pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*), versija 4.03.

Paaugstināts kreatinīna līmenis

Pacientiem, kuriem sākotnējais kreatinīna līmenis serumā atbilst normas robežām, devas ievadīšana jāatliek, ja kreatinīna līmeņa paaugstināšanās atbilst 2. vai augstākai pakāpei (sākotnējo līmeni vai normas augšējo robežu pārsniedzot vairāk nekā 1,5 reizes). Lumoxiti lietošanu jāatsāk pēc tam, kad notikusi atlabšana vismaz līdz 1. pakāpei (līmenis ir 1,0-1,5 reizes augstāks nekā sākotnējā stāvoklī vai augstāks par normas augšējo robežu, tomēr ne vairāk kā 1,5 reizes).

Pacientiem, kuriem sākotnējais kreatinīna līmenis serumā atbilst 1. vai 2. pakāpei, devas ievadīšana jāatliek, ja kreatinīna līmenis paaugstinās līdz 3. pakāpei vai vairāk (vairāk nekā 3 reizes pārsniedzot sākotnējo līmeni vai normas augšējo robežu). Lumoxiti lietošanu jāatsāk, kad ir līmenis atjaunojies līdz sākotnējai vai zemākai pakāpei.

Informāciju par turpmāku kontroli un novērtēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) deva nav jāpielāgo (skatīt "Nieru darbības kontrole" 4.4. apakšpunktā un "Gados vecāki cilvēki" 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Lumoxiti devas pielāgošana nav ieteicama. Dati, kas atbalsta moksetumomaba pasudotoka lietošanu vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā, ir ierobežoti. Moksetumomaba pasudotoks nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt "Nieru darbības kontrole" 4.4. apakšpunktā).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem Lumoxiti devas pielāgošana nav ieteicama. Moksetumomaba pasudotoks nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lumoxiti nav paredzēts lietošanai bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem HCL ārstēšanai.

Lietošanas veids

Lumoxiti ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Atšķaidīto šķīdumu ievada intravenozi 30 minūšu laikā. Jāizmanto infūzijas komplekts ar sterilu, olbaltumvielas maz saistošu 0,22 mikronu iebūvētu filtru.

Pēc infūzijas intravenozas ievadīšanas, sistēma ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar tādu pašu ātrumu, ar kādu ievadīja infūziju. Tas nodrošinās pilnas Lumoxiti devas ievadīšanu.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS)

Ar Lumoxiti ārstētiem pacientiem ziņots par HUS, un tam ir raksturīgi trīs simptomi - mikroangiopātiska hemolītiska anēmija, trombocitopēnija un progresējoša nieru mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu).

No Lumoxiti lietošanas jāizvairās pacientiem, kuriem anamnēzē ir smaga trombotiska mikroangiopātija (TMA) vai HUS. Ārstēšanas laikā ar Lumoxiti profilaktiski ieteicams lietot šķīdumus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pētījumā 1053 pacienti, kuriem trombocītu skaits bija $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, katra 28 dienu cikla 1.-8. dienā saņēma acetilsalicilskābi mazās devās nieru mazspējas profilaksei.

Pirms katras devas ievadīšanas un atbilstoši klīniskām indikācijām ārstēšanas laikā jākontrolē asiņu bioķīmiskie rādītāji un pilna asinsaina. Ieteicama arī kontrole cikla vidū. HUS diagnoze jāapsver pacientiem, kuriem attīstās hemolītiska anēmija, pastiprinās vai pēkšņi rodas trombocitopēnija,

pasliktinās nieru darbība, paaugstinās bilirubīna un/vai LDH līmenis un ir pierādījumi par hemolīzi, ja perifēro asiņu uztriepē ir konstatēti šistocīti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārstēšana ir novēlota, HUS epizodes var būt bīstamas dzīvībai, paaugstinot tādas progresējošas nieru mazspējas risku, kuras dēļ nepieciešama dialīze. Ja ir aizdomas par HUS, jāuzsāk piemēroti atbalstoši pasākumi, tai skaitā šķidruma aizstājterapija, hemodinamikas kontrole un klīniskas nepieciešamības gadījumā jāapsver hospitalizācija. 2. pakāpes HUS gadījumā ārstēšana ar Lumoxiti jāpārtrauc līdz tā izzušanai, bet ≥ 3 . pakāpes HUS gadījumā jāpārtrauc pilnīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindroms (KCS)

Ar Lumoxiti ārstētiem pacientiem ir ziņots par KCS un tam ir raksturīga hipoalbuminēmija, hipotensija, šķidruma pārslodzes simptomi un hemokoncentrācija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms katras Lumoxiti infūzijas un atbilstoši klīniskām indikācijām ārstēšanas laikā jākontrolē pacienta ķermeņa masa un asinsspiediens. Pacienti ir jānovērtē, vai nav KCS pazīmes un simptomi, tai skaitā ķermeņa masas palielināšanās (par $\geq 10\%$ no pašreizējā cikla 1. dienas), hipotensija, perifēra tūska, elpas trūkums vai klepus un plaušu tūska un/vai serozi izsvīdumi. Turklāt KCS identificēt var palīdzēt arī šādas laboratorisko rādītāju izmaiņas: hipoalbuminēmija, palielināts hematokrīts, leukocitoze un trombocitoze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārstēšana ir novēlota, KCS var būt bīstams dzīvībai vai letāls. Pacientiem jānorāda nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja kādā brīdī rodas KCS pazīmes vai simptomi. Pacientiem, kuriem rodas KCS, jāuzsāk piemēroti atbalstoši pasākumi, tai skaitā vienlaicīgi jālieto perorāli vai intravenozi kortikosteroīdi un, ja klīniski nepieciešams, pacients jāhospitalizē. 2. pakāpes KCS gadījumā ārstēšana ar Lumoxiti jāpārtrauc līdz tā izzušanai, bet ≥ 3 . pakāpes KCS gadījumā jāpārtrauc pilnīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības kontrole

Pacientiem, kuriem rodas HUS, kuri ir ≥ 65 gadus veci vai kuriem terapijas sākumā ir nieru darbības traucējumi, var būt paaugstināts nieru darbības pasliktināšanās risks pēc ārstēšanas ar Lumoxiti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana ar Lumoxiti nav ieteicama pacientiem, kuriem jau ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss ≤ 29 ml/min).

Nieru darbība jākontrolē pirms katras Lumoxiti infūzijas un atbilstoši klīniskām indikācijām visu ārstēšanas laiku. Lumoxiti devas ievadīšana jāatliek pacientiem, kuriem ir ≥ 3 . pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās vai salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli kreatinīna līmenis ir paaugstinājies par 2 vai vairāk pakāpēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ja rodas smaga ar infūziju saistīta reakcija, Lumoxiti infūzija jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniskā ārstēšana. Iekšķīgi vai intravenozi kortikosteroīdi jāievada apmēram 30 minūtes pirms atsākšanas vai pirms nākamās(-ajām) Lumoxiti infūzijas(-ām). Informāciju par premedikāciju, lai samazinātu ar infūziju saistīto reakciju risku, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Lumoxiti satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, t.i. - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Moksetumomaba pasudotoks ir rekombinants imūntoksīns, kas specifiski saistās pie CD22+ B šūnām. Pamatojoties uz moksetumomaba pasudotoka darbības mehānismu, farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība nav gaidāma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar moksetumomaba pasudotoku un vismaz 30 dienas pēc pēdējās devas ievadīšanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par cilvēkiem vai dzīvniekiem, lai novērtētu moksetumomaba pasudotoka lietošanas risku grūtniecības laikā, nav pieejami. Pamatojoties uz moksetumomaba pasudotoka darbības mehānismu un novērotajām nevēlamajām blakusparādībām pērtiķu mātītēm bez grūsnības, tai skaitā ķermeņa masas zudumu, sagaidāms, ka, lietojot grūtniecēm, moksetumomaba pasudotoks toksiski iedarbosies uz māti un embriju/augli. Moksetumomaba pasudotoku nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamaais ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Informācija par moksetumomaba pasudotoka klātbūtni cilvēka pienā, uzsūkšanos un ietekmi uz bērnu, kurš tiek barots ar krūti, vai par ietekmi uz piena veidošanos, nav pieejama. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Lumoxiti jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pēc lietošanas dzimumbriedumu sasniegušiem pērtiķiem nav novērota moksetumomaba pasudotoka nelabvēlīga ietekme uz reproduktīvo orgānu masu, un nav konstatētas reproduktīvo orgānu histopatoloģiskas izmaiņas. Dati, kas ļautu tiešā veidā noteikt iespējamo ietekmi uz cilvēka fertilitāti, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lumoxiti neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lumoxiti kopējais drošuma profils ir noteikts, pamatojoties uz datiem 80 pacientiem, ietverot pētījumu 1053 (3. fāzes pētījumu).

Biežākās jebkādas pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) ($\geq 20\%$) bija tūska (52.5%), slikta dūša (35.0%), ar infūziju saistītas reakcijas (25.0%), hipoalbuminēmija (21.3%) un paaugstināts transamināžu līmenis (21.3%). Biežākā 3. vai 4. pakāpes NBP bija HUS (6.3%).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pilnīgi tika pārtraukta Lumoxiti lietošana, radās 10.0% pacientu. Biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta Lumoxiti lietošana, bija HUS (5.0%). Nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ visbiežāk tika atlikta devas ievadīšana, bija paaugstināts kreatinīna līmenis serumā (2.5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

NBP ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā OSK NBP ir norādītas atbilstoši biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās. Katrā biežuma grupā NBP ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Katrai NBP ir definēta biežuma kategorija: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības ar Lumoxiti ārstētiem pacientiem, kam ir HCL (n=80)

OSK	Nevēlamās blakusparādības	Biežuma kategorija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Hemolītiski urēmiskais sindroms	Bieži

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoalbuminēmija ^a	Ļoti bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindroms	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska ^b	Ļoti bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis ^c	Ļoti bieži
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Ļoti bieži
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Ar infūziju saistīta reakcija ^d	Ļoti bieži

^a Hipoalbuminēmija: ietver ieteicamos terminus (IT) "hipoalbuminēmija" un "pazemināts albumīna līmenis asinīs".

^b Tūska: ietver visus šos IT "perifēra tūska", "tūska", "lokalizēta tūska", "sejas tūska", "periorbitāla tūska" un "perifērs pietūkums".

^c Paaugstināts transamināžu līmenis ietver "paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis" un/vai "paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis".

^d Ar infūziju saistītas reakcijas ietver visus notikumus neatkarīgi no to saistības, ja par tiem ziņojis pētnieks vai retrospektīvi noteikta vienlaicīga 2 vai vairāku šādu traucējumu rašanās - galvassāpes, reibonis, hipotensija, mialģija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, drebuli, slikta dūša un/vai vemšana pētījuma zāļu infūzijas dienā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

HUS

Pētījumos 1053 HCL pacientiem, kuri ārstēti ar Lumoxiti, HUS radās 8,8% pacientu, tai skaitā 3. pakāpes HUS radās 5,0% pacientu un 4. pakāpes HUS radās 1,3% pacientu.

Laika mediāna līdz pirmās HUS epizodes sākumam bija 33 dienas (diapazons: 9-92), un tā var rasties jebkurā Lumoxiti terapijas ciklā. Vairumā gadījumu HUS radās terapijas cikla pirmo 9 dienu laikā (diapazons: 1-16 dienas). Laika mediāna līdz HUS izzušanai bija 23,5 dienas (diapazons: 2-44 dienas). Visos gadījumos HUS izzuda, tai skaitā pacientiem, kuri pārtrauca Lumoxiti lietošanu.

Kreatinīna klīrensa mediāna ārstēšanas beigās (aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* formulas) pacientiem bez HUS bija lielāka (89 ml/min, diapazons 42-195) nekā pacientiem ar HUS (76 ml/min, diapazons 19-96).

Informāciju par HUS klīnisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

KCS

Pētījumā 1053 HCL pacientiem, kuri ārstēti ar Lumoxiti, KCS radās 8,8% pacientu, vairumā gadījumu tas bija 2. pakāpes. 2,5% pacientu bija 4. pakāpes KCS.

Laika mediāna līdz KCS sākumam bija 37 dienas (diapazons: 5-92 dienas), un tas var rasties jebkura terapijas cikla laikā. Vairumā gadījumu KCS radās terapijas cikla pirmo 9 dienu laikā (diapazons: 1-24 dienas). KCS vienmēr izzuda, laika mediāna līdz izzušanai bija 36 dienas (diapazons: 10-53 dienas).

Informāciju par KCS klīnisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās

Pētījumā 1053 par kreatinīna līmeņa paaugstināšanos maksimāli 3 reizes virs normas augšējās robežas ziņots 11,3% pacientu. Ārstēšanas beigās kreatinīna līmenis serumā lielākajai daļai (82,5%) pacientu

bija normas robežās. Vairāk par 2. pakāpi paaugstināts kreatinīna līmenis serumā saglabājās 5% pacientu, diviem no šiem pacientiem bija 3. vai 4. pakāpes HUS.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas, par kurām ziņoja pētnieks vai kuras retrospektīvi bija definētas kā divi vai vairāk simptomi no turpmāk minētajiem - galvassāpes, reibonis, hipotensija, mialģija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, drebuļi, slikta dūša un/vai vemšana pētījuma zāļu lietošanas dienā, radās 25% pacientu, tai skaitā 3. pakāpes reakcijas radās 2,5% pacientu. Ar infūziju saistītas reakcijas var rasties jebkura Lumoxiti terapijas cikla laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pētījumā 1053 39% ar Lumoxiti ārstēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki. Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā kreatinīna klīrensa mediāna terapijas sākumā un beigās bija mazāka nekā < 65 gadus veciem pacientiem (attiecīgi 78 un 69 ml/min salīdzinājumā ar 114 un 98 ml/min).

Imūngenitāte

Pētījumā 1053 88% (70/80) pacientu bija pozitīvs ADA tests (pirms vai pēc ārstēšanas). 58% (45/77) pacientu pirms jebkādas ārstēšanas ar moksetumomaba pasudotoku bija pozitīvi testa rezultāti uz antivielām pret zālēm (ADA), un 66% (49/74) pacientu ārstēšanas laikā bija pozitīvi testa rezultāti uz ADA. Neitralizējošās antivielas pret moksetumomaba pasudotoku jebkurā laikā tika atklātas 84% pacientu (67/80). Klīniski nozīmīga ADA ietekme uz drošību netika atklāta. Skatīt 5.2. apakšpunktu "Imūngenitāte".

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Moksetumomaba pasudotoka pārdozēšanas gadījumā specifiskas terapijas nav. Pārdozēšanas gadījumā pacienti stingri jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāsaņem atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XC34

Darbības mehānisms

Moksetumomaba pasudotoks ir pret CD22 vērsts imūntoksīns, kas izveidots, lai vērstu saīsinātā pseidomonu eksotoksīna citotoksisko iedarbību uz šūnām ar CD22 receptori. CD22 ir tikai B limfocītiem esoša transmembrānu olbaltumviela ar līdzīgu vai augstāku receptori blīvumu *HCL* šūnās nekā normālās B šūnās. Neklīniskie dati liecina, ka moksetumomaba pasudotoka pretvēža iedarbību nodrošina imūntoksīna saistīšanās pie CD22 ekspresējošām audzēja šūnām, kam seko Lumoxiti-CD22 kompleksa internalizācija un apstrāde, atbrīvojot aktīvu PE38 eksotoksīnu. Eksotoksīns tiek pārnest uz citosolu, kur tas inaktivē pagarināšanas faktoru 2 (EF-2), izraisot olbaltumvielu sintēzes inhibīciju, kuras rezultātā notiek apoptotiska šūnas bojāeja.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar *HCL* ārstēšana ar Lumoxiti izraisa cirkulējošo CD19+ B šūnu skaita samazināšanos. Pētījumā 1053 cirkulējošo CD19+ B šūnu skaits pēc pirmajām trim Lumoxiti infūzijām salīdzinājumā

ar sākotnējo stāvokli bija samazinājies par 89%. Šī samazināšanās saglabājās vismaz vienu mēnesi pēc ārstēšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lumoxiti efektivitāti un drošumu vērtēja pētījumā 1053, kas bija daudzcentru, vienas grupas 3. fāzes pētījums pacientiem ar recidivējošu/refraktāru *HCL*. Pētījumu 1053 veica pacientiem ar histoloģiski apstiprinātu *HCL* vai *HCL* variantu, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz 2 sistēmiskas terapijas, tai skaitā 1 PNA un kuriem bija nepieciešama terapija pamatojoties uz vismaz vienu no šiem kritērijiem: neitrofilie leukocīti $<1,0 \times 10^9/l$, trombocīti $<100 \times 10^9/l$, hemoglobīns $<10 \text{ g/dl}$ vai simptomātiska splenomegālija.

No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem 4 nedēļu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas bija ķīmijterapija, imūnterapija vai staru terapija, pacienti, kuriem anamnēzē bija alogēna kaulu smadzeņu transplantācija, pacienti, kuriem bija diagnosticētas metastāzes galvas smadzenēs, tīklenes vai dzīslenes atslāpošanās vai nekontrolēta slimība, tai skaitā nekontrolēta infekcija. Citi izslēgšanas kritēriji bija trombembolija anamnēzē, diagnosticēti iedzimti ar hiperkoagulāciju saistīti traucējumi, trombotiska mikroangiopātija/HUS vai klīniski pierādījumi par smagu diseminētu intravazālu koagulāciju.

Pētījumā tika iekļauti pavisam 80 pacienti; 77 pacientiem bija klasiska *HCL* un 3 pacientiem bija *HCL* variants. Primārās analīzes laikā vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons no 34 līdz 84 gadiem), 79% bija vīrieši un 94% bija baltās rases pārstāvji. Pētījuma sākumā 98% ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. Iepriekšējo terapiju skaita mediāna bija 3 (diapazons no 2 līdz 11); visi pacienti iepriekš bija ārstēti ar PNA, tai skaitā 29% pacientu to bija saņēmuši kombinācijā ar rituksimabu. Citas iepriekš biežāk izmantotās ārstēšanas shēmas bija rituksimaba monoterapija (51%), alfa interferons (25%) un BRAF inhibitors (18%). Sākot dalību pētījumā, 33% (26/80) pacientu bija zems hemoglobīna līmenis ($<10 \text{ g/dl}$), 68% (54/80) pacientu bija neitropēnija ($<1,0 \times 10^9/l$) un 84% (67/80) pacientu sākotnējais trombocītu skaits bija $<100 \times 10^9/l$. Gandrīz pusei (48%) pacientu, sākot dalību pētījumā, bija palielināta liesa. Skrīninga laikā 23,8% pacientu bija aktīva infekcija, kura tika atbilstoši kontrolēta vai izzuda pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Pacienti saņēma 0,04 mg/kg Lumoxiti intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā katra 28 dienu cikla 1., 3. un 5. dienā, ne vairāk kā 6 ciklus vai līdz pilnīgas atbildes reakcijas (*complete response*, *CR*), slimības progresēšanas, alternatīvas terapijas uzsākšanas vai nepieņemamas toksicitātes dokumentēšanai. Aptuveni 63% pacientu pabeidza 6 ciklus un 15% pacientu pabeidza ārstēšanu agrāk nekā pēc 6 cikliem ar dokumentētu minimālu atlieku slimību (*minimal residual disease*, *MRD*)-negatīvu *CR* vērtējumu. Neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*independent review committee*, *IRC*) vērtēja efektivitāti, izmantojot asinis, kaulu smadzenes un attēldiagnostikas kritērijus, kas adaptēti no iepriekšējiem *HCL* pētījumiem un vienprātības vadlīnijām.

Galvenais efektivitāti raksturojošais iznākums pētījumā 1053 bija noturīga *CR*, ko apstiprina hematoloģiskās remisijas (hemoglobīns $\geq 11,0 \text{ g/dl}$, neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 100 \times 10^9/l$ bez transfūzijām vai augšanas faktora lietošanas vismaz 4 nedēļas) saglabāšanās vairāk nekā 180 dienas pēc *IRC* novērtētas *CR*.

Galīgās analīzes laikā (datu apkopošanas noslēgums 2019. gada 29. aprīlis) novērošanas ilguma mediāna bija 24,6 mēneši (diapazons no 1 līdz 72 mēnešiem). Pētījuma 1053 efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5 tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar *HCL* pētījumā 1053

	Galīgā analīze
	<i>IRC</i> (N=80)
Noturīga <i>CR</i>, <i>CR</i> ar HR, HR ilgums	
Noturīga <i>CR</i> (%) [95% TI]	36 [26, 48]

CR ar HR ≥ 360 dienas, (%) [95% TI]	33 [22, 44]
HR ilgums kopš CR sākuma, mediāna mēnešos [95% TI]	63 [36, 63]
CR un laiks līdz CR	
CR ^a (%) [95% TI]	41 [30, 53]
Laiks līdz CR sasniegšanai, mediāna mēnešos [95% TI]	6 [5.7, 6.2]
	63 [36, 63]
HR, HR ilgums un laiks līdz HR	
HR rādītājs (%) [95% TI]	80 [70, 88]
Laiks līdz HR, mediāna mēnešos [95% TI]	1 [1.0, 1.2]
HR ilgums kopš HR sākuma, mediāna mēnešos [95% TI]	46 [26, 72]
OR, laiks līdz OR, OR ilgums	
OR rādītājs (%) [95% TI]	75 [64, 84]
Laiks līdz OR, mediāna mēnešos [95% TI]	6 [5.7, 5.9]
OR ilgums, mediāna mēnešos [95% TI]	67 [25, 67]
Daļēja atbildes reakcija (PR) ^b (%)	34
Stabila slimība (SD) ^c (%)	15

IRC = neatkarīgas pārskata komitejas novērtēts; HR = hematoloģiska remisija; CI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbilde; OR = kopējā atbilde.

^aCR, kas definēta kā mataino šūnu kaulu smadzeņu attīrīšana, krāsojot ar standarta hematoksilīna un eozīna krāsošanas metodi, jau esošās limfadenopātijas un/vai organomegālijas radioloģiskā izšķirtspēja un hematoloģiskā remisija;

^bPR ir definēta kā perifēro asiņu limfocītu skaita samazināšanās par $\geq 50\%$ ($<500/\text{mm}^3$) vai normalizēšanās, esošās limfadenopātijas un/vai organomegālijas samazināšanās un hematoloģiskā remisija.

^cSD ir definēta kā perifēro asiņu limfocītu skaita samazināšanās par $\geq 50\%$, jau esošās limfadenopātijas un/vai organomegālijas samazināšanās un hematoloģiskā remisija vai hematoloģisko rādītāju uzlabošanās par 50% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, ja tā neatbilst hematoloģiskās remisijas kritērijiem.

MRD vērtēja IRC, imūnhistokīmiski vērtējot kaulu smadzeņu biopsijas materiālu. Galīgās analīzes laikā no 33 pacientiem, kuriem bija sasniegta IRC novērtēta CR, 82% (27/33) bija negatīva MRD un 26 no 29 pacientiem (89,7%), kuriem bija panākta noturīga CR, bija negatīva MRD. CR ilguma mediāna bija 12,0 mēneši pacientiem ar pozitīvu MRD (n = 6) un 62,8 mēneši pacientiem ar negatīvu MRD (n = 27).

Iepriekš noteikto primāro un sekundāro mērķa kritēriju apakšgrupu analīzi veica ITT populācijai, tai skaitā pēc vecuma (<65 gadi, ≥ 65 gadi), dzimuma, sākotnējā liesas stāvokļa (splenektomija, <14 cm, ≥ 14 cm), iepriekšējo terapiju ar PNA reižu skaita (1, 2, >2) un HCL histoloģiskās ainas (klasiska, variants). Analīzes liecināja, ka ietekme uz noturīgas CR rādītāju un CR rādītāju lielākajā daļā vērtēto apakšgrupu atbilda rezultātiem ITT populācijā. Pētāmām personām ≥ 65 gadu vecumā noturīgas CR rādītājs bija 19% (95% TI: 8%, 38%), un IRC vērtētas CR rādītājs bija 26% (95% TI: 12%, 47%). Dati ir norādīti tikai par splenektomijas un HCL varianta apakšgrupām. Par CR gadījumiem ziņojumi nav saņemti; 2 no 4 pacientiem splenektomijas apakšgrupā un 1 no 3 pacientiem HCL varianta apakšgrupā sasniedza PR.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Lumoxiti visās pediatriskās populācijas apakšgrupās HCL indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Cita informācija

Šīs zāles ir reģistrētas "izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Moksetumomaba pasudotoka farmakokinētiku (FK) pētīja 68 pacientiem ar *HCL*, katra 28 dienu cikla 1., 3. un 5. dienā intravenozi 30 minūšu laikā ievadot devu no 0,004 mg/kg. Salīdzinot ar pirmo infūziju, FK iedarbība pēc turpmākajām infūzijām palielinājās, kas varētu būt saistīts ar ļaundabīgo B šūnu skaita samazināšanos pēc ārstēšanas ar moksetumomaba pasudotoku un tai sekojošu CD22 strauju samazināšanos (*sink effect*). Visi minimālās koncentrācijas līmeņi bija nenozīmīgi, kas liecina, ka nenotika moksetumomaba pasudotoka sistēmiska uzkrāšanās.

Izkliede

Pamatojoties uz beznodalījumu FK analīzi un atbilstoši ierobežotajam ekstracelulārā šķidruma daudzumam, pirmā cikla 5. dienas vidējais izklijes tilpums bija 6,06 l ar mainības koeficientu (CV) dažādiem indivīdiem bija 46,3%.

Biotransformācija

Precīzs moksetumomaba pasudotoka metabolisma ceļš nav raksturots. Paredzams, ka moksetumomaba pasudotoks, tāpat kā citi olbaltumvielu terapeitiskie līdzekļi, katabolisma ceļā tiks proteolītiski sašķelti mazos peptīdos un aminoskābēs.

Eliminācija

Pamatojoties uz beznodalījumu FK analīzi, aprēķinātais moksetumomaba pasudotoka (CV%) sistēmiskais klīrenss pēc pirmā cikla pirmās devas un pēc turpmāko devu lietošanas bija attiecīgi 4.8 l/h (82.3%) un vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 2,32 stundas (diapazonā no 0,17 līdz 57,4). Eliminācijas pusperiodu pēc pirmās devas (1. cikla 1. diena) varēja novērtēt tikai 6 no 68 pacientiem (vidējais $t_{1/2}$ = 0,98 stundas).

Moksetumomaba pasudotoka primārie eliminācijas ceļi iekļauj CD22 mediētu internalizāciju un proteolīzi vai katabolismu. Moksetumomaba pasudotoka ekskrecija caur nierēm nav pētīta. Līdzīga prekursora dati liecina, ka neizmainīta olbaltumviela tiek izvadīta ar urīnu. Tomēr nav paredzams, ka molekulu lieluma dēļ izdalīšanās caur nierēm būs galvenais eliminācijas ceļš.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz beznodalījuma FK datu analīzi ar kovariātēm, vecums (34-84 gadi), dzimums, rase, viegli aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns no > NAR līdz 1,5 x NAR vai ASAT > NAR; n=7) un viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 60-89 ml/min; n=19) klīniski nozīmīgi neietekmēja moksetumomaba pasudotoka FK. Dozējot atbilstoši ķermeņa masai, novērota tendence, ka, palielinoties ķermeņa masai, palielinās iedarbība. Atbilstoši šim demogrāfiskajam raksturojumam devas pielāgošana nav ieteicama.

Moksetumomaba pasudotoks nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns >1,5 x NAR vai AST =jebkāds) un vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤60 ml/min).

Imūngenitāte

Pastāv tendence, ka, palielinoties ADA titram vēlākos ārstēšanas ciklos (sākot ar 3. ciklu), samazinās C_{max} , tomēr šie rezultāti nav pārliecinoši bioanalītiskās metodes ierobežojumu dēļ moksetumomaba pasudotoka analizēšanai augstu ADA titru klātbūtnē.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Pētījumi moksetumomaba pasudotoka kancerogenitātes vai genotoksicitātes potenciāla novērtēšanai nav veikti.

Atkārtotu devu toksicitāte

Moksetumomaba pasudotoku pētīja 13 nedēļas makaka sugas pētiņiem. Lietojot devas, kas ≥ 10 reizes pārsniedz cilvēkam ieteicamo devu, mikroskopiski konstatēja minimālu vai vidēji smagu sirds audu deģenerāciju bez atbilstošām izmaiņām EKG. Lietojot devas, kas aptuveni 34 reizes pārsniedz cilvēkam ieteicamo devu, līdztekus ķermeņa trīcei galvas un muguras smadzenēs konstatēja mikroskopiskus pierādījumus attiecīgi par gliozu un aksonu deģenerāciju.

Reproduktīvā toksikoloģija

Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar moksetumomaba pasudotoku nav veikti. Trīs mēnešus ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā dzimumbriedumu sasniegušiem makaka sugas pētiņiem, lietojot devas, kas aptuveni 34 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz vīrišķajiem vai sievišķajiem reproduktīvajiem orgāniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris koncentrāta pagatavošanai

Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Saharoze

Glicīns

Polisorbāts 80

Nātrijs hidroksīds

Šķīdums (stabilizators)

Citronskābes monohidrāts

Nātrijs citrāts

Polisorbāts 80

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

Nesaderība starp Lumoxiti un 9 mg/ml (0,9%) nātrijs hlorīdu polivinilhlorīda vai poliolefīna intravenozos maisos nav novērota.

Neievadīt vienlaicīgi citas zāles caur to pašu intravenozo sistēmu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Lumoxiti koncentrāts (izšķīdināts Lumoxiti pulveris koncentrāta pagatavošanai)

Lumoxiti koncentrāts ir nekavējoties jāatšķaida.

No mikrobioloģiskā viedokļa, izņemot gadījumus, kad šķīdināšanai izmantotā metode novērš mikrobiālas kontaminācijas risku, zāles jālieto nekavējoties. Ja tās nelieto tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Lumoxiti šķīdums (atšķaidīts Lumoxiti koncentrāts sagatavotā infūzijā maisā)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā līdz 25 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 - 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lumoxiti 1 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai ir iepakots 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un tumši zilu noņemamu alumīnija aizdari.

1 ml šķīduma (stabilizatora) ir iepakots 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un tumši pelēku noņemamu alumīnija aizdari.

Katrs Lumoxiti iepakojums ir pieejams kastītēs, kurās ir:

- 2 flakoni ar pulveri koncentrāta pagatavošanai un 1 flakons ar šķīdumu (stabilizatoru) vai
- 3 flakoni ar pulveri koncentrāta pagatavošanai un 1 flakons ar šķīdumu (stabilizatoru).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai. Lumoxiti pulveris koncentrāta pagatavošanai ir jāizšķīdina un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi.

1. solis: devas aprēķināšana

- Aprēķiniet devu (mg) un šķīdināšanai nepieciešamo Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai flakonu (1 mg flakonā) skaitu.
Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai flakonu skaits
$$= \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{pacienta ķermeņa masa (kg)}}{1 \text{ mg flakonā}}$$
 - Ja nepieciešama daļa flakona, nenoapaļojiet uz leju. Piemēram, personai ar ķermeņa masu 55 kg būtu nepieciešami 3 flakoni Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai.
- Nosakiet devu individuāli atbilstoši pacienta reālajai ķermeņa masai pirms pirmā terapijas cikla pirmās devas ievadīšanas.
 - Devu drīkst mainīt tikai ciklu starplaikā, ja ķermeņa masa, kas izmantota pirmā terapijas cikla pirmās devas aprēķināšanai, ir mainījusies par vairāk nekā 10%. Konkrētā cikla laikā devu nedrīkst mainīt.

2. solis: Lumoxiti flakonu satura šķīdināšana

Lumoxiti pulveris koncentrāta pagatavošanai jāšķīdina ūdenī injekcijām. Ūdens injekcijām iepakojumam nav pievienots.

Šķīdums (stabilizators) ir Lumoxiti kastītē un to pievieno infūziju maisam pirms izšķīdinātā pulvera koncentrāta pagatavošanai pievienošanas. **Neizmantojiet šo šķīdumu (stabilizatoru) koncentrāta pagatavošanai paredzētā pulvera šķīdināšanai.**

- Katra Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai flakona saturu šķīdiniet 1,1 ml ūdens injekcijām.

- Vērsiet injekciju ūdens strūklu pret flakona sienām, nevis tieši pret liofilizēto pulveri.
- Izšķīdinātā Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai (t.i., Lumoxiti koncentrāta) galīgā koncentrācija flakonā ir 1 mg/ml.
- Uzmanīgi pavirpiniet flakonu, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Apgrieziet flakonu otrādi, lai pārliecinātos, ka viss flakonā esošais pulveris ir izšķīdis. Nekratīt!
- Vizuāli pārbaudiet, vai Lumoxiti koncentrāts ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens un nesatur redzamas daļiņas. Nelietojiet, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur kādas daļiņas.

Pēc izšķīdināšanas nekavējoties atšķaidiet kā aprakstīts 3. un 4. solī. Neuzglabājiet Lumoxiti koncentrātu.

3. solis: infūzijas maisa sagatavošana

Šķīdumu (stabilizatoru) drīkst pievienot tikai infūziju maisam. Šķīdums (stabilizators) jāpievieno infūzijas maisam pirms Lumoxiti koncentrāta pievienošanas.

Infūzijas maisam drīkst izmantot tikai 1 šķīduma (stabilizatora) flakonu. Liekais(-ie) šķīduma (stabilizatora) flakons(-i) ir jāiznīcina.

- Infūziju maisam ņemiet 50 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām .
- Pievienojiet infūziju maisa saturam 1 ml šķīduma (stabilizatora).
 - Uzmanīgi apgrieziet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Nekratīt.

4. solis: Lumoxiti koncentrāta pievienošana infūziju maisa saturam

Atvelciet no flakona(-iem) nepieciešamo sagatavotā Lumoxiti koncentrāta tilpumu (kas aprēķināts 1. solī).

- Lumoxiti koncentrātu no izšķīdinātā pulvera flakona(-iem) injicējiet infūziju maisā, kurā ir 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām un 1 ml šķīduma (stabilizatora).
- Uzmanīgi apgrieziet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Nekratīt!
- Vizuāli pārbaudiet atšķaidīto Lumoxiti koncentrātu (t.i., Lumoxiti šķīdumu). Nelietojiet to, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas.

Tūlīt pēc šī atšķaidīšanas soļa ievadiet Lumoxiti šķīdumu (no galīgā infūziju maisa) infūzijas veidā (5. solis).

5. solis: Lumoxiti ievadīšana

- Nekavējoties ievadiet Lumoxiti šķīdumu intravenozi 30 minūšu laikā. Izmantojiet infūzijas komplektu ar sterilu, olbaltumvielas maz saistošu 0,22 mikronu iebūvētu filtru.
- Nesamaisiet Lumoxiti un neievadiet to infūzijas veidā kopā ar citām zālēm.
- Pēc infūzijas izskalojiet intravenozās ievadīšanas sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar tādu pašu ātrumu, kā tika ievadīta infūzija. Tas nodrošinās pilnas Lumoxiti devas ievadīšanu.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1522/001	2 flakoni + 1 flakons
EU/1/20/1522/002	3 flakoni + 1 flakons

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai papildus novērtētu moksetumomaba pasudotoka drošumu un efektivitāti parastās klīniskās prakses apstākļos, ārstējot pacientus ar recidivējošu vai refraktāru <i>HCL</i> (kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas sistēmiskas terapijas, tai skaitā ārstēšanu ar PNA), RAĪ jāveic pētījums un jāiesniedz rezultāti, pamatojoties uz datiem no <i>HCL</i> pacientu reģistra, saskaņā ar iepriekš apstiprināto protokolu	Katru gadu ikgadējās atkārtotās vērtēšanas ietvaros

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lumoxiti 1 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai
moxetumomabum pasudotoxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pulvera flakonā ir 1 mg moksetumomaba pasudotoka.

Pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām katrā flakonā ir 1 mg/ml moksetumomaba pasudotoka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Pulveris koncentrāta pagatavošanai

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Saharoze

Glicīns

Polisorbāts 80

Nātrija hidroksīds

Šķīdums (stabilizators)

Citronskābes monohidrāts

Nātrija citrāts

Polisorbāts 80

Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris koncentrāta pagatavošanai un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai.

2 flakoni ar pulveri koncentrāta pagatavošanai

3 flakoni ar pulveri koncentrāta pagatavošanai

1 flakons šķīduma (stabilizatora) - pievienot tikai nātrija hlorīda maisa saturam

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1522/001	2 flakoni + 1 flakons
EU/1/20/1522/002	3 flakoni + 1 flakons

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PULVERA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lumoxiti 1 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
moxetumomabum pasudotoxum
i.v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

AstraZeneca

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ŠĶĪDUMA (STABILIZATORA) FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdums (stabilizators)
Lumoxiti

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1 ml

6. CITA

Pievienot tikai nātrija hlorīda maisa saturam
AstraZeneca

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lumoxiti 1 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai *moxetumomabum pasudotoxum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lumoxiti un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lumoxiti ievadīšanas
3. Kā Lumoxiti tiks ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lumoxiti
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lumoxiti un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lumoxiti

Lumoxiti satur aktīvo vielu moksetumomaba pasudotoku.

Kādam nolūkam Lumoxiti lieto

Lumoxiti lieto vienu pašu, lai ārstētu reta veida vēzi, ko sauc par mataino šūnu leikozi (*hairy cell leukaemia, HCL*) un kura gadījumā kaulu smadzenēs veidojas patoloģiskas baltās asins šūnas. Tās ir paredzētas pieaugušu pacientu ārstēšanai, kad:

- vēzis ir atjaunojies vai
- iepriekšējā ārstēšana nav iedarbojusies.

Lumoxiti ir paredzēts pacientiem, kuri ir saņēmuši vismaz 2 citas terapijas *HCL* ārstēšanai, tai skaitā zāles, ko sauc par purīna nukleozīda analogu.

Kā Lumoxiti darbojas

Lumoxiti darbojas, piesaistoties pie šūnām, kurām ir olbaltumviela, ko sauc par CD22. *HCL* šūnām ir šī olbaltumviela. Pēc piesaistīšanās pie *HCL* šūnām, zāles nogādā šūnā vielu, kas izraisa *HCL* šūnu bojāeju.

2. Kas Jums jāzina pirms Lumoxiti ievadīšanas

Nelietojiet Lumoxiti šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret moksetumomaba pasudotoku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lumoxiti lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:

- ir bijusi asinsvadu un nieru slimība, ko sauc par hemolītiski urēmisko sindromu (HUS). HUS ir nopietna Lumoxiti blakusparādība (skatīt 4. punktu);

- ir bijuši trombi, kas veidojas mazos asinsvados, kurus izraisa slimība, ko sauc par smagu trombotisku mikroangiopātiju (TMA);
- ir bijusi slimība, kad šķidrums no mazajiem asinsvadiem noplūst ķermenī, un ko sauc par kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindromu (KCS). KCS ir nopietna Lumoxiti blakusparādība (skatīt 4. sadaļu);
- ir nieru darbības traucējumi.

Pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi kāda no iepriekšminētajām slimībām, var būt augstāks to atkārtšanās risks ārstēšanas ar Lumoxiti laikā. Ja domājat, ka kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pārbaudes un testi

Pirms ārstēšanas ar Lumoxiti un tās laikā, Jūsu ārsts var pārbaudīt Jūs asinsspiedienu un ķermeņa masu, kā arī nozīmēt asins analīzes. Piemēram, var būt nepieciešamas asins un urīna analīzes, lai pārbaudītu, cik labi darbojas Jūsu nieres.

Bērni un pusaudži

Lumoxiti nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, jo tas nav pētīts pacientiem ar *HCL*, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, un *HCL* šajās vecuma grupās ir ļoti reti sastopama.

Citas zāles un Lumoxiti

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kontracepcija

Ja esat sievietē, kurai ārstēšanas laikā ar Lumoxiti varētu iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcija. Jums jāturpina tās lietošana vismaz 30 dienas pēc pēdējās zāļu devas ievadīšanas. Pārrunājiet ar ārstu, kāda kontracepcijas metode Jums ir piemērota.

Grūtniecība

Pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, jo Lumoxiti var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

- Nelietojiet Lumoxiti grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad Jūs un Jūsu ārsts uzskatāt to par labāko variantu.
- Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas ar Lumoxiti laikā, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Nav zināms, vai Lumoxiti izdalās mātes pienā.

- Jums kopā ar ārstu jānolemj, kā ir labāk Jums un Jūsu bērnam.
- Tas var nozīmēt, ka Jūs pārtrauksiet bērna barošanu ar krūti un saņemsiet Lumoxiti vai arī Jūs barosiet bērnu ar krūti un nesaņemsiet Lumoxiti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Lumoxiti ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, taču, ja Jums rodas blakusparādības, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ievērojiet piesardzību.

Lumoxiti satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, t.i. - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Lumoxiti

Šīs zāles ir jāatšķaida un jāšķīdina tikai medicīnas personālam. Lumoxiti Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā pieredzējis ārsts vai medmāsa.

Ārsts aprēķinās Jums ievadāmo devu, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu.

Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums Lumoxiti infūzijas (pilienu) veidā vēnā (intravenozi) 30 minūšu laikā katra 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 3. un 5. dienā. Jūs varat saņemt ne vairāk kā 6 ārstēšanas ciklus. Ārsts nolēms, cik ārstēšanas cikli Jums nepieciešami.

Pirms katras Lumoxiti infūzijas Jums ievadīs citas zāles, kas palīdz mazināt blakusparādības, tai skaitā ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.punktu).

Pirms un pēc katras infūzijas Jums ievadīs šķidrumus infūzijas veidā, lai palīdzētu novērst HUS. HUS ir nopietna šo zāļu blakusparādība (skatīt 4. punktu). Svarīgi, lai Jūs saskaņā ar ārsta ieteikumu katra 28 dienu cikla 1.-8. dienā izdzertu 2-3 litrus šķidruma katru dienu.

Ja neesat ieradies uz Lumoxiti ievadīšanas vizīti

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai vienotos par citu vizītes laiku. Ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu šo zāļu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lumoxiti var izraisīt dažas nopietnas blakusparādības. Ja Jums Lumoxiti lietošanas laikā rodas kāda no turpmāk minētajām reakcijām, nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo tās var būt jāārstē, un Jūsu ārstēšana ar Lumoxiti var būt jāatliek vai pilnīgi jāpārtrauc:

- asiņaina caureja, sāpes vēderā, vemšana, drudzis, noguruma sajūta, apjukums, samazināts urīna daudzums vai tumšs urīns, neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās. Tie var būt asinsvadu un nieru darbības traucējumu, ko sauc par hemolītiski urēmisko sindromu (HUS), simptomi (**bieži**, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- ātra ķermeņa masas palielināšanās, zems asinsspiediens, reibonis vai apreibums, roku vai kāju pietūkums, elpas trūkums vai klepus. Tie var būt šķidruma noplūdes no sīkajiem asinsvadiem, ko sauc par kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindromu, simptomi (**bieži**, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- reakcijas infūzijas laikā var rasties jebkurā brīdī infūzijas laikā vai jebkurā terapijas ciklā (**ļoti bieži**, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Iespējamie simptomi ir galvassāpes, reibonis, zems asinsspiediens, muskuļu sāpes, drudzis, drebuļi, slikta dūša vai vemšana.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sejas, acu, roku un kāju pietūkums(tūska);
- samazināts olbaltumvielas, ko sauc par albumīnu, daudzums asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs;
- slikta dūša.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lumoxiti

Lumoxiti Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists, kurš atbildīgs par zāļu uzglabāšanu slimnīcā vai veselības aprūpes iestādē. Uzglabāšanas nosacījumi ir sekojoši:
Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni

- Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).
- Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nesasaldēt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lumoxiti satur

- Aktīvā viela ir moksetumomaba pasudotoks. Katrā pulvera flakonā ir 1 mg moksetumomaba pasudotoka. Pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām moksetumomaba pasudotoka galīgā koncentrācija flakonā ir 1 mg/ml.
- Citas pulvera sastāvdaļas ir nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, saharoze, glicīns, polisorbāts 80 un nātrijs hidroksīds (skatīt 2. punktu "Lumoxiti satur nātriju")
- Šķīdums (stabilizators) satur citronskābes monohidrātu, nātrijs citrātu, polisorbātu 80 un ūdeni injekcijām.

Lumoxiti ārējais izskats un iepakojums

Lumoxiti ir pulveris koncentrāta pagatavošanai un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai.

- Pulveris ir balts vai gandrīz balts.
- Šķīdums (stabilizators) ir bezkrāsains vai nedaudz dzeltens, dzidrs šķīdums.

Katrs Lumoxiti iepakojums ir pieejams kastītēs, kurās ir vai nu:

- 2 flakoni ar pulveri koncentrāta pagatavošanai un 1 šķīduma (stabilizatora) flakons, vai
- 3 flakoni ar pulveri koncentrāta pagatavošanai un 1 šķīduma (stabilizatora) flakons.

Pulveris koncentrāta pagatavošanai un šķīdums (stabilizators) ir iepakoti atsevišķos stikla flakonos ar aizbāzni un alumīnija aizdari.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas "izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Lietošanas veids

Lumoxiti ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Lumoxiti pulveris koncentrāta pagatavošanai ir jāizšķīdina un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi.

1. solis: devas aprēķināšana

- Aprēķiniet devu (mg) un šķīdināšanai nepieciešamo Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai flakonu (1 mg flakonā) skaitu.

Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai flakonu skaits

$$= \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{pacienta ķermeņa masa (kg)}}{1 \text{ mg flakonā}}$$

- Ja nepieciešama daļa flakona, nenoapaļojiet uz leju. Piemēram, personai ar ķermeņa masu 55 kg būtu nepieciešami 3 flakoni Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai.
- Nosakiet devu individuāli atbilstoši pacienta reālajai ķermeņa masai pirms pirmā terapijas cikla pirmās devas ievadīšanas.
 - Devu drīkst mainīt tikai ciklu starplaikā, ja ķermeņa masa, kas izmantota pirmā terapijas cikla pirmās devas aprēķināšanai, ir mainījies par vairāk nekā 10%. Konkrētā cikla laikā devu nedrīkst mainīt.

2. solis: Lumoxiti flakonu satura šķīdināšana

Lumoxiti pulveris koncentrāta pagatavošanai jāšķīdina ūdenī injekcijām. Ūdens injekcijām iepakojumam nav pievienots.

Šķīdums (stabilizators) ir Lumoxiti kastītē un to pievieno infūziju maisam pirms izšķīdinātā pulvera koncentrāta pagatavošanai pievienošanas. **Neizmantojiet šo šķīdumu (stabilizatoru) koncentrāta pagatavošanai paredzētā pulvera šķīdināšanai.**

- Katra Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai flakona saturu šķīdiniet 1,1 ml ūdens injekcijām.
 - Vērsiet injekciju ūdens strūklu pret flakona sienām, nevis tieši pret liofilizēto pulveri.
 - Izšķīdinātā Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai (t.i. Lumoxiti koncentrāta) galīgā koncentrācija flakonā ir 1 mg/ml.
- Uzmanīgi pavirpiniet flakonu, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Apgriežiet flakonu otrādi, lai pārlicinātos, ka viss flakonā esošais pulveris ir izšķīdis. Nekratīt!
- Vizuāli pārbaudiet, vai Lumoxiti koncentrāts ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens un nesatur redzamas daļiņas. Nelietojiet, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur kādas daļiņas.

Pēc izšķīdināšanas nekavējoties atšķaidiet kā aprakstīts 3. un 4. solī. Neuzglabājiet Lumoxiti koncentrātu.

3. solis: Infūzijas maisa sagatavošana

Šķīdumu (stabilizatoru) drīkst pievienot tikai infūziju maisam. Šķīdums (stabilizators) jāpievieno infūzijas maisam pirms Lumoxiti koncentrāta pievienošanas.

Infūzijas maisam drīkst izmantot tikai 1 šķīduma (stabilizatora) flakonu. Liekais(-ie) šķīduma (stabilizatora) flakons(-i) ir jāiznīcina.

- Infūziju maisam ņemiet 50 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma.
- Pievienojiet infūziju maisa saturam 1 ml šķīduma (stabilizatora).
 - Uzmanīgi apgriežiet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Nekratīt.

4. solis: Lumoxiti koncentrāta pievienošana infūziju maisa saturam

Atvelciet no flakona(-iem) nepieciešamo sagatavotā Lumoxiti šķīduma tilpumu (kas aprēķināts 1. solī).

- Lumoxiti koncentrātu no izšķīdinātā pulvera flakona(-iem) injicējiet infūziju maisā, kurā ir 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām un 1 ml šķīduma (stabilizatora).
- Uzmanīgi apgriežiet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Nekratīt!
- Vizuāli pārbaudiet atšķaidīto Lumoxiti koncentrātu (t.i. Lumoxiti šķīdumu). Nelietojiet to, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas.

Tūlīt pēc šī atšķaidīšanas soļa ievadiet Lumoxiti šķīdumu (no galīgā infūziju maisa) infūzijas veidā (5. solis).

5. solis: Lumoxiti ievadīšana

Lumoxiti ir intravenozai ievadīšanai.

- Nekavējoties ievadiet Lumoxiti šķīdumu intravenozi 30 minūšu laikā. Izmantojiet infūzijas komplektu ar sterilu, olbaltumvielas maz saistošu 0,22 mikronu iebūvētu filtru.
- Nesamaisiet Lumoxiti un neievadiet to infūzijas veidā kopā ar citām zālēm.
- Pēc infūzijas izskalojiet intravenozās ievadīšanas sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar tādu pašu ātrumu, kā tika ievadīta infūzija. Tas nodrošinās pilnas Lumoxiti devas ievadīšanu.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Nesasaldēt

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas apstākļus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas, skatīt zemāk sadaļā par uzglabāšanas laiku.

Derīguma termiņš

Lumoxiti ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neatvērts flakons

- 4 gadi.

Lumoxiti koncentrāts (izšķīdināts Lumoxiti pulveris koncentrāta pagatavošanai)

- Lumoxiti koncentrāts nekavējoties jāatšķaida.
- No mikrobioloģiskā viedokļa, izņemot gadījumus, kad šķīdināšanai izmantotā metode novērš mikrobiālas kontaminācijas risku, zāles jālieto nekavējoties. Ja tās nelieto tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Lumoxiti šķīdums (atšķaidīts Lumoxiti koncentrāts sagatavotā infūziju maisā)

- Pēc Lumoxiti koncentrāta atšķaidīšanas (galīgā infūziju maisā) ievadiet atšķaidīto Lumoxiti šķīdumu infūzijas veidā.
- Kopējais laiks no sākotnējās Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai flakona satura šķīdināšanas līdz infūzijas sākumam nedrīkst pārsniegt 4 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C).
- Ja infūzijas maiss netiek tūlīt izmantots, uzglabājiet to ledusskapī (2°C - 8°C temperatūrā) un izlietojiet 24 stundu laikā pēc pirmās Lumoxiti pulvera koncentrāta pagatavošanai flakona caurduršanas. Nesasaldēt un nekratīt.

IV PIELIKUMS
EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR
NOSACĪJUMIEM

Zāles vairs nav reģistrētas

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.

Zāles vairs nav reģistrētas