

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lumoxiti 1 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver til koncentrat indeholder 1 mg moxetumomabpasudotox.

Rekonstitution med vand til injektionsvæsker giver en færdig moxetumomabpasudotox hætteglas-koncentration på 1 mg/ml.

Moxetumomabpasudotox produceres i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning

Pulver til koncentrat: hvidt til offwhite lyofiliseret pulver

Opløsning (stabilisator): farveløs til let gul, klar opløsning med en pH på 6,0.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lumoxiti som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær hårcelleleukæmi (HCL) efter at have modtaget mindst to forudgående systemiske behandlinger, herunder behandling med en purin nukleosidanalogue (PNA).

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

#### Dosering

Den anbefalede dosis Lumoxiti er 0,04 mg/kg administreret som en 30 minutters intravenøs infusion på dag 1, 3 og 5 i hver 28 dages cyklus. Patienterne skal fortsætte behandlingen i højst 6 cyklusser, eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Behandlingen kan seponeres efter lægens skøn, hvis der opnås fuldstændig respons (CR) uden minimal restsygdom (MRD) inden afslutningen af de 6 cyklusser.

#### Hydrering

Hos patienter over 50 kg skal 1 L isotonisk opløsning (f.eks. dextrose 50 mg/ml [5 %] og natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] eller 4,5 mg/ml [0,45 %] injektionsvæske, opløsning) administreres intravenøst over 2-4 timer før og efter hver Lumoxiti-infusion. Patienter under 50 kg skal administreres 0,5 L.

Patienterne skal hydreres tilstrækkeligt. Patienterne rådes til at drikke 3 liter oral væske per 24 timer på dag 1 til 8 i hver 28 dages cyklus. Hos patienter under 50 kg anbefales 2 liter pr. dag.

Væskebalancen skal overvåges for at undgå væskeoverbelastning (se pkt. 4.4).

#### *Præmedicinering*

Præmedicinering er nødvendig 30-90 minutter før hver Lumoxiti-infusion med et oralt antihistamin (f.eks. hydroxyzin eller diphenhydramin), et antipyretikum (f.eks. paracetamol) og en histamin 2-receptorantagonist (f.eks. ranitidin, famotidin eller cimetidin).

Se pkt. 4.4 for yderligere anvisninger, hvis der opstår en alvorlig infusionsrelateret reaktion.

#### Dosisjusteringer

Lumoxiti-behandling skal tilbageholdes og/eller seponeres for at håndtere bivirkninger som beskrevet nedenfor.

Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) og kapillært lækagesyndrom (CLS) er blevet identificeret baseret på klinisk præsentation (se tabel 1).

**Tabel 1 Monitorering for HUS og CLS**

	<b>HUS</b>	<b>CLS</b>
<b>Monitoreringsparameter</b>	Før hver infusion, kontrollér: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hæmoglobinniveauer</li> <li>• Trombocytal</li> <li>• Serumkreatinin</li> <li>• LDH</li> <li>• Indirekte bilirubin</li> </ul>	Før hver infusion, kontrollér: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vægt</li> <li>• Blodtryk</li> <li>• Albumin</li> </ul>
<b>Evaluering</b>	Overvej HUS-diagnose hvis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hæmoglobin er faldet med 1 g/dl eller trombocytal <math>&lt;25.000/\text{mm}^3</math> ikke relateret til den underliggende sygdom, og</li> <li>• Grad 2 kreatinin-stigning (1,5 til 3 gange <i>baseline</i> eller den øvre normalgrænse)</li> </ul> <p>Hvis der er mistanke om HUS på baggrund af ovenstående, skal LDH i blodet, indirekte bilirubin og schistocytter omgående kontrolleres i et blodudstrykningspræparat for tegn på hæmolyse.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis vægten er steget med <math>\geq 10\%</math> fra dag 1 i cyklussen, og patientens blodtryk er faldet, skal der omgående kontrolleres for perifert ødem, hypoalbuminæmi og respiratoriske symptomer, inklusive åndenød og hoste.</li> <li>• Hvis der er mistanke om CLS, skal det kontrolleres, om der er et fald i iltmætning og tegn på lungeødem og/eller serøse eksudater.</li> </ul>

#### *Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS)*

Patienter, der oplever Grad 2 eller højere HUS, skal modtage passende understøttende forholdsregler og væskeudskiftning med overvågning af blodets kemiske sammensætning, komplet blodtælling og nyrefunktion (inklusive monitorering af serumkreatinin og/eller eGFR) indtil normalisering (se pkt. 4.4).

**Tabel 2 HUS-graduering og behandlingsvejledning**

HUS-grad	Lumoxiti-dosering
<b>Grad 2</b> Tegn på RBC-nedbrydning (schistocytose) og let nyreinsufficiens uden kliniske konsekvenser	Udsæt doseringen indtil normalisering af hæmolyse og serumkreatinin til Grad 1 eller <i>baseline</i> . Seponér Lumoxiti ved gentagelse.
<b>Grad 3</b> Laboratoriefund med kliniske konsekvenser (f.eks. hæmolyse med progressivt nyresvigt, petekkier)	Seponér Lumoxiti.
<b>Grad 4</b> Livstruende konsekvenser (f.eks. CNS-hæmoragi eller trombose/emboli eller nyresvigt)	

Bivirkninger graderet efter the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

#### *Kapillært lækagesyndrom (CLS)*

Patienter, der gennemgår CLS i Grad 2 eller højere, bør modtage passende understøttende behandling, herunder behandling med orale eller intravenøse kortikosteroider, med overvågning af vægt, albuminniveauer og blodtryk indtil normalisering (se pkt. 4.4).

**Tabel 3 CLS-graduering og behandlingsvejledning**

CLS-grad	Lumoxiti-dosering
<b>Grad 2</b> Symptomatisk; intervention indiceret	Udsæt doseringen indtil symptomerne er forsvundet.
<b>Grad 3</b> Alvorlige symptomer; intervention indiceret	Seponér Lumoxiti.
<b>Grad 4</b> Livstruende konsekvenser; akut intervention indiceret	

Bivirkninger graderet efter the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

#### *Forhøjet kreatinin*

For patienter med *baseline*-serumkreatinin inden for de normale grænser bør doseringen udsættes for Grad 2 eller større kreatininhøjelser (større end 1,5 gange *baseline* eller den øvre normalgrænse). Lumoxiti bør genoptages efter normalisering til mindst Grad 1 (1,0 til 1,5 gange *baseline* eller mellem den øvre normalgrænse og 1,5 gange den øvre normalgrænse).

For patienter med *baseline*-serumkreatinin af Grad 1 eller 2 udsættes doseringen for kreatininhøjelser til Grad 3 eller højere (større end 3 gange *baseline* eller den øvre normalgrænse). Lumoxiti bør genoptages efter normalisering til *baseline*-grad eller lavere.

Se afsnit 4.4 for yderligere overvågnings- og evalueringssinformation.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt med dosisjustering for ældre patienter ( $\geq 65$  år) (se Monitorering af nyrefunktion i pkt. 4.4 og Ældre i pkt. 4.8 og pkt. 5.1).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af Lumoxiti anbefales ikke til patienter med let nedsat nyrefunktion. Data, der understøtter brug af moxetumomabpasudotox ved moderat nedsat nyrefunktion, er begrænset. Moxetumomabpasudotox er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se Monitorering af nyrefunktion i pkt. 4.4).

### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af Lumoxiti anbefales ikke til patienter med let nedsat leverfunktion.

Moxetumomabpasudotox er ikke undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af Lumoxiti hos børn i alderen 0 til 18 år til behandling af HCL.

### Administration

Lumoxiti er til intravenøs brug.

Den fortyndede opløsning administreres intravenøst over 30 minutter. Der skal anvendes et infusionsæt udstyret med et sterilt 0,22 mikron linjefilter med lav proteinbinding.

Efter infusionen skal den intravenøse infusionslange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, i samme hastighed som infusionen. Dette sikrer, at den fulde Lumoxiti-dosis leveres.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS)

HUS er rapporteret hos patienter behandlet med Lumoxiti og er kendetegnet ved triaden af mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, trombocytopeni og progressivt nyresvigt (se pkt. 4.8).

Lumoxiti bør undgås hos patienter med svær trombotisk mikroangiopati (TMA) eller HUS i anamnesen. Profylaktiske væsker anbefales under behandling med Lumoxiti (se pkt. 4.2). I Studie 1053 modtog patienterne med trombocytal  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  lavdosis acetylsalicylsyre på dag 1 til 8 i hver 28 dages cyklus for profylakse af nedsat nyrefunktion.

Blodets kemiske sammensætning og komplet blodtal skal overvåges inden hver dosis og som klinisk indiceret under behandlingen. Overvågning midtcyklus anbefales også. Diagnose af HUS bør overvejes hos patienter, der udvikler hæmolytisk anæmi, forværring eller pludselig begyndende trombocytopeni, forværring af nyrefunktion, forhøjelse af bilirubin og/eller LDH og udviser tegn på hæmolyse baseret på perifere schistocytter i et blodudstrykningspræparat (se pkt. 4.2).

Tilfælde af HUS kan være livstruende, hvis behandlingen forsinkes med øget risiko for progressivt nyresvigt, der kræver dialyse. Hvis der er mistanke om HUS, skal der iværksættes passende understøttende behandling, herunder væskesupplering og hæmodynamisk overvågning, og indlæggelse bør overvejes, som klinisk indiceret. For HUS af Grad 2 skal behandling med Lumoxiti tilbageholdes, indtil normalisering, og seponeres permanent for Grad  $\geq 3$  HUS (se pkt. 4.2).

#### Kapillært lækagesyndrom (CLS)

CLS er rapporteret blandt patienter behandlet med Lumoxiti og er kendetegnet ved hypoalbuminæmi, hypotension, symptomer på væskeophobning og hæmokoncentration (se pkt. 4.8).

Patientens vægt og blodtryk skal overvåges inden hver Lumoxiti-infusion og som klinisk indiceret under behandlingen. Patienterne skal vurderes for tegn og symptomer på CLS inklusive vægtøgning ( $\geq 10\%$  fra dag 1 i den aktuelle cyklus), hypotension, perifert ødem, åndenød eller hoste og lungeødem

og/eller serøse eksudater. Derudover kan følgende ændringer i laboratorieparametre hjælpe med at identificere CLS: hypoalbuminæmi, forhøjet hæmatokrit, leukocytose og trombocytose (se pkt. 4.2).

CLS kan være livstruende eller letal, hvis behandlingen sker forsinket. Patienterne bør rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp, til enhver tid hvis der forekommer tegn eller symptomer på CLS. Patienter, der udvikler CLS, skal modtage passende understøttende behandling, herunder samtidig orale eller intravenøse kortikosteroider, og indlæggelse som klinisk indiceret. For CLS af Grad 2 skal behandling med Lumoxiti udskydes, indtil normalisering, og seponeres permanent ved Grad  $\geq 3$  CLS (se pkt. 4.2).

#### Monitorering af nyrefunktion

Patienter, der oplever HUS, patienter  $\geq 65$  år eller patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* kan have en øget risiko for forværring af nyrefunktion efter behandling med Lumoxiti (se pkt. 4.8). Behandling med Lumoxiti anbefales ikke til patienter med allerede svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\leq 29$  ml/min).

Nyrefunktionen skal overvåges inden hver infusion af Lumoxiti og som klinisk indiceret under hele behandlingen. Lumoxiti-dosering skal udskydes hos patienter med stigning i kreatinin af Grad  $\geq 3$  eller ved forværring fra *baseline* med 2 eller flere grader (se pkt. 4.2).

#### Infusionsrelaterede reaktioner

Hvis der opstår en alvorlig infusionsrelateret reaktion, skal Lumoxiti-infusionen afbrydes og passende medicinsk behandling igangsættes. Et oralt eller intravenøst kortikosteroid skal administreres ca. 30 minutter før genoptagelse eller før næste Lumoxiti-infusion(er). Se pkt. 4.2 for oplysninger om præmedicinering for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

#### Lumoxiti indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Moxetumomabpasudotox er et rekombinant immunotoksin, der binder specifikt til CD22 + B-celler. Baseret på virkningsmekanismen for moxetumomabpasudotox forventes ingen farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/antikonception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen med moxetumomabpasudotox og i mindst 30 dage efter den sidste dosis.

#### Graviditet

Der findes ingen data fra mennesker eller dyr til vurdering af risikoen for anvendelse af moxetumomabpasudotox under graviditet. Baseret på dets virkningsmekanisme og observerede uønskede fund af moxetumomabpasudotox hos ikke-drægtige hunaber, inklusive vægttab, kan moxetumomabpasudotox forventes at forårsage maternel og embryoføtal toksicitet, når det administreres til en gravid kvinde. Moxetumomabpasudotox må ikke bruges under graviditet, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

#### Amning

Der findes ingen oplysninger om tilstedeværelsen af moxetumomabpasudotox i human mælk, absorption og virkninger på det ammede barn eller virkningerne på mælkeproduktionen. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Der skal træffes beslutning om, hvorvidt amning skal stoppes, eller Lumoxiti-behandling skal seponeres, idet der tages hensyn til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling af kvinden.

## Fertilitet

Der blev ikke observeret uønskede fund af moxetumomabpasudotox på reproduktionsorganets vægt eller reproduktionsorganets histopatologi efter dosering til seksuelt modne aber. Der er ingen tilgængelige data til direkte at afgøre de potentielle virkninger på menneskelig fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Lumoxiti påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede sikkerhedsprofil for Lumoxiti er baseret på data fra 80 patienter fra Studie 1053 (et fase 3-studie).

De mest almindelige bivirkninger ( $\geq 20\%$ ) af en hvilken som helst grad var ødemer (52,5 %), kvalme (35,0 %), infusionsrelaterede reaktioner (25,0 %), hypoalbuminæmi (21,3 %) og øgede transaminaser (21,3 %). Den mest almindelige bivirkning af Grad 3 eller 4 var HUS (6,3 %).

Bivirkninger, der resulterede i permanent seponering af Lumoxiti, forekom hos 10,0 % af patienterne. Den mest almindelige bivirkning, der førte til seponering af Lumoxiti, var HUS (5,0 %). Den bivirkning, der oftest resulterede i udskydelse af dosis, var øget serumkreatinin (2,5 %).

### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er angivet i henhold til systemorganklasser i MedDRA-konventionen. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed, med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed. Hyppighedskategori for hver bivirkning defineres således: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

**Tabel 4 Bivirkninger hos patienter med HCL behandlet med Lumoxiti (n=80)**

Systemorganklasse	Bivirkninger	Frekvensgruppe
Blod og lymfesystem	Hæmolytisk uræmisk syndrom	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Hypoalbuminæmi <sup>a</sup>	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme	Kapillært lækagesyndrom	Almindelig
Mave tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem <sup>b</sup>	Meget almindelig
Undersøgelser	Forhøjede aminotransferaser <sup>c</sup>	Meget almindelig
	Forhøjet blodkreatinin	Meget almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner <sup>d</sup>	Meget almindelig

<sup>a</sup> Hypoalbuminæmi: inkluderer de foretrukne termer "hypoalbuminæmi" og "faldende blodalbumin"

<sup>b</sup> Ødemer: inkluderer alle de foretrukne termer "perifer ødem," "ødem," "lokalt ødem," "ansigtsødem," "periorbitalt ødem," og "perifer hævelse"

<sup>c</sup> Forhøjede aminotransferaser: inkluderer "forhøjet aspartataminotransferase" og/eller "forhøjet alaninaminotransferase"

<sup>d</sup> Infusionsrelaterede reaktioner: inkluderer alle tilfælde uanset tilknytning, som rapporteret af investigator eller som retrospektivt defineret ved samtidig forekomst af 2 eller flere tilfælde af hovedpine, svimmelhed, hypotension, myalgi, pyreksi, kulderystelser, kvalme og/eller opkastning på dagen for infusion af studielægemidlet

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *HUS*

I Studie 1053 hos patienter med HCL behandlet med Lumoxiti forekom HUS hos 8,8 % af patienterne, inklusive Grad 3 hos 5,0 % og Grad 4 hos 1,3 %.

Mediantiden til første forekomst af HUS var 33 dage (interval: 9-92) og kan forekomme under alle cyklusser af behandling med Lumoxiti. De fleste tilfælde af HUS forekom i de første 9 dage (interval: 1-16) af en behandlingscyklus. Mediantiden til normalisering af HUS var 23,5 dage (interval: 2-44). Alle tilfælde blev løst, også dem, der seponerede Lumoxiti.

Den mediane kreatininclearance ved afslutning af behandlingen (som estimeret af Cockcroft Gault) var højere blandt patienter uden HUS (89 ml/min, interval 42-195) sammenlignet med patienter med HUS (76 ml/min, interval 19-96).

For klinisk behandling af HUS, se pkt. 4.4.

### *CLS*

I Studie 1053 hos patienter med HCL behandlet med Lumoxiti forekom CLS hos 8,8 % af patienterne; de fleste var af Grad 2. Der var 2,5 % tilfælde af Grad 4.

Mediantid til forekomst af CLS var 37 dage (interval: 5-92) og kan forekomme under alle behandlingscyklusser. De fleste hændelser af CLS forekom i de første 9 dage (interval: 1-24) af en behandlingscyklus. Alle CLS blev løst med en mediantid til normalisering på 36 dage (interval: 10-53).

Se afsnit 4.4 for klinisk behandling af CLS.

### *Stigning i serumkreatinin*

I Studie 1053 blev stigninger i kreatinin op til et maksimum på 3 gange den øvre normale grænse rapporteret hos 11,3 % af patienterne. Ved behandlingens afslutning var serumkreatininniveauerne inden for normale grænser for de fleste af patienterne (82,5 %). Serumkreatininniveauerne forblev forhøjede over Grad 2 hos 5 % af patienterne; to af disse patienter havde HUS af Grad 3 eller 4.

### *Infusionsrelaterede reaktioner*

Infusionsrelaterede reaktioner som rapporteret af investigator eller retrospektivt defineret som to eller flere symptomer på hovedpine, svimmelhed, hypotension, myalgi, pyreksi, kulderystelser, kvalme og/eller opkastning på dagen for behandling med forsøgslægemidlet forekom hos 25 % af patienterne, inklusive Grad 3 hos 2,5 % af patienterne. Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme under alle cyklusser af behandling med Lumoxiti (se pkt. 4.2).

## Særlige populationer

### *Ældre*

I Studie 1053 var 39 % af patienterne, som blev behandlet med Lumoxiti, 65 år eller ældre. Patienter  $\geq 65$  år havde lavere median kreatininclearance ved *baseline* og ved afslutningen af behandlingen sammenlignet med patienter  $<65$  år (henholdsvis 78 og 69 ml/min *versus* 114 og 98 ml/min).

## Immunogenicitet

I Studie 1053 blev 88 % (70/80) af patienterne testet positive for anti-lægemiddelantistoffer (ADA'er) (før eller efter behandling). 58 % (45/77) af patienterne blev testet positive for ADA'er før eventuel behandling med moxetumomabpasudotox, og 66 % (49/74) af patienterne blev testet positive for ADA'er under behandlingen. Der blev påvist neutraliserende antistoffer mod moxetumomabpasudotox hos 84 % af patienterne (67/80) målt på et hvilket som helst tidspunkt. Der blev ikke identificeret nogen klinisk relevante virkninger af ADA'er på sikkerheden. Se Immunogenicitet i pkt. 5.2.



### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik behandling af overdosering af moxetumomabpasudotox. I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal omgående sættes i gang.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XC34

#### Virkningsmekanisme

Moxetumomabpasudotox er et CD22-måltret immunotoksin designet til at dirigere den cytotoxiske virkning af den trunkerede *Pseudomonas*-eksotoksin til celler, der udtrykker CD22-receptoren. CD22 er et B-lymfocytbegrænset transmembranprotein med en lignende eller højere receptordensitet i HCL-celler i forhold til normale B-celler. Non-kliniske data indikerer, at anticanceraktiviteten af moxetumomabpasudotox skyldes bindingen af immunotoksinet til CD22-udtrykkende tumorceller, efterfulgt af internalisering af Lumoxiti CD22-komplekset og omdannelse til frigivelse af det aktive PE38-eksotoksin. Eksotoksinet translokeres til cytosol, hvor det inaktiverer forlængelsesfaktor 2 (EF-2), hvilket forårsager hæmning af proteinsyntese, og fører til apoptotisk celledød.

#### Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med HCL resulterede behandling med Lumoxiti i en reduktion af cirkulerende CD19 + B-celler. I Studie 1053 blev cirkulerende CD19 + B-celler reduceret med 89 % fra *baseline* efter de første tre infusioner med Lumoxiti. Denne reduktion blev opretholdt i mindst en måned efter behandlingen.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen og sikkerheden af Lumoxiti blev evalueret i Studie 1053, et multicenter, enkelt-armet fase 3-studie med patienter med recidiverende/refraktær HCL. Studie 1053 blev udført med patienter med histologisk bekræftet HCL eller HCL-variant, der havde modtaget forudgående behandling med mindst 2 systemiske terapier, herunder 1 PNA, med et behov for behandling baseret på mindst et af følgende kriterier: neutrofiler  $<1,0 \times 10^9/l$ , blodplader  $<100 \times 10^9/l$ , hæmoglobin  $<10 \text{ g/dl}$  eller symptomatisk splenomegali.

Studiet udelukkede patienter, der havde fået kemoterapi, immunterapi eller strålebehandling inden for 4 uger efter behandlingsstart, patienter med allogent knoglemarvstransplantation i anamnesen, patienter med kendte hjernemetastaser, nethinde- eller choroidealøsning eller ukontrolleret sygdom inklusive ukontrolleret infektion. Yderligere eksklusionskriterier var patienter med tromboembolisme i anamnesen, kendte medfødte hyperkoagulationstilstande, trombotisk mikroangiopati/HUS eller klinisk evidens for alvorlig dissemineret intravaskulær koagulation.

I alt blev 80 patienter inkluderet; 77 med klassisk HCL og 3 med HCL-variant. Medianalderen var 60 år (interval 34 til 84 år), 79 % var mandlige og 94 % var kaukasiske ved den primære analyse. Ved *baseline* havde 98 % af patienterne en ECOG funktionsstatus på 0 eller 1. Medianantallet af forudgående behandlinger var 3 (interval 2 til 11); alle patienter modtog forudgående PNA-behandling, inklusive 29 % i kombination med rituximab. De mest almindelige andre tidligere behandlingsregimer var rituximab monoterapi (51 %), interferon alpha (25 %) og en BRAF-hæmmer (18 %). Ved *baseline* havde 33 % (26/80) af patienterne lavt hæmoglobin ( $<10 \text{ g/dl}$ ), 68 % (54/80) af

patienterne havde neutropeni (neutrofiler  $<1,0 \times 10^9/l$ ), og 84 % (67/80) af patienterne havde et *baseline* trombocytal på  $<100 \times 10^9/l$ . Næsten halvdelen (48 %) af patienterne havde en forstørret milt ved *baseline*. Under screening havde 23,8 % af patienterne en igangværende infektion, som blev kontrolleret eller løst tilstrækkeligt inden behandlingsstart.

Patienterne modtog Lumoxiti 0,04 mg/kg som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1, 3 og 5 i hver 28 dages cyklus i maksimalt 6 cyklusser eller indtil dokumentation af komplet respons (CR), sygdomsprogression, igangsætning af anden behandling eller uacceptabel toksicitet. Cirka 63 % af patienterne gennemførte 6 cyklusser, og 15 % af patienterne afsluttede behandlingen tidligere end 6 cyklusser med dokumentation af minimal rest-sygdom (MRD)-negativ CR. En uafhængig bedømmelseskomité (IRC) udførte virkningsevalueringer ved brug af blodprøver, knoglemarv og billeddannelse tilpasset fra tidligere HCL-studier og konsensusvejledninger.

Det største virkningsresultat af Studie 1053 var holdbart CR, som bekræftet ved opretholdelse af hæmatologisk remission (hæmoglobin  $\geq 11,0$  g/dl, neutrofiler  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$  uden transfusioner eller vækstfaktor i mindst 4 uger) mere end 180 dage efter IRC-vurderet CR.

På tidspunktet for den endelige analyse (skæringsdato 29. april 2019) var medianopfølgningen 24,6 måneder (interval 1 til 72). Virkningsresultaterne fra Studie 1053 er sammenfattet i tabel 5.

**Tabel 5 Virkningsresultaterne hos patienterne med HCL i Studie 1053**

	Endelig analyse
	IRC (N=80)
<b>Varig CR, CR med HR, Varighed af HR</b>	
Varig CR (%) [95 % CI]	36 [26, 48]
CR med HR $\geq 360$ dage, (%) [95 % CI]	33 [22, 44]
Varighed af HR fra indsættende CR, median i måneder [95 % CI]	63 [36, 63]
<b>CR og Tid indtil CR</b>	
CR <sup>a</sup> (%) [95 % CI]	41 [30, 53]
Tid indtil CR, median i måneder [95 % CI]	6 [5,7; 6,2]
Varighed af CR, median i måneder [95 % CI]	63 [36, 63]
<b>HR, Varighed af HR og Tid indtil HR</b>	
HR-forekomst (%) [95 % CI]	80 [70, 88]
Tid indtil HR, median i måneder [95 % CI]	1 [1,0; 1,2]
Varighed af HR fra indsættende HR, median i måneder [95 % CI]	46 [26, 72]
<b>OR, Tid indtil OR, Varighed af OR</b>	
OR-forekomst (%) [95 % CI]	75 [64, 84]
Tid indtil OR, median i måneder [95 % CI]	6 [5,7; 5,9]
Varighed af OR, median i måneder [95 % CI]	67 [25, 67]
Delvis respons (PR) <sup>b</sup> (%)	34
Stabil sygdom (SD) <sup>c</sup> (%)	15

IRC = evalueret af uafhængig bedømmelseskomité (Independent Review Committee); HR = Hæmatologisk Remission; CI = Konfidensinterval; CR = Komplet Respons; OR = Samlet Respons.

<sup>a</sup> CR defineret som clearing af knoglemarven i hårceller ved rutinemæssig hæmatoxylin- og eosinfarvning, radiologisk normalisering af allerede eksisterende lymfadenopati og/eller organomegali og hæmatologisk remission.

<sup>b</sup> PR defineret som  $\geq 50$  % reduktion eller normalisering ( $<500/mm^3$ ) i perifert blodlymfocytal, reduktion af allerede eksisterende lymfadenopati og/eller organomegali og hæmatologisk remission.

<sup>c</sup> SD defineret som  $\geq 50$  % reduktion af perifert blodlymfocytal, reduktion af allerede eksisterende lymfadenopati og/eller organomegali og hæmatologisk remission eller 50 % forbedring i forhold til *baseline* for hæmatologiske parametre, hvis de ikke opfylder hæmatologiske remissionskriterier.

MRD blev evalueret af IRC via vurdering af immunohistokemi af knoglemarvbiopsier. På tidspunktet for den endelige analyse var de 33 patienter, der opnåede IRC-vurderet CR, 82 % (27/33) MRD-negative, og 26 af de 29 patienter (89,7 %), der opnåede en varig CR, var MRD-negative. Medianvarigheden af CR var 12,0 måneder for MRD-positive patienter (n = 6) og 62,8 måneder for MRD-negative patienter (n = 27).

Prædefinerede undergruppeanalyser af primære og sekundære endepunkter blev udført for ITT-populationen inklusive alder (<65 år, ≥65 år), køn, *baseline* miltstatus (splenektomi, <14 cm, ≥14 cm), antal tidligere behandlinger med PNA (1, 2, >2) og HCL-histologi (klassisk, variant). Analyserne viste, at virkningen på varig CR-forekomst og CR-forekomst i de fleste af de evaluerede undergrupper var i overensstemmelse med resultaterne for ITT-populationen. For individer ≥65 år var den varige CR-forekomst 19 % (95 % CI: 8 %, 38 %), og CR-graden vurderet af IRC var 26 % (95 % CI: 12 %, 47 %). Data er begrænset for undergrupper af splenektomi og HCL-variant. Ingen CR'er blev rapporteret; 2 ud af 4 patienter i splenektomi-undergruppen og 1 ud af 3 patienter i HCL-variantundergruppen opnåede et delvist respons.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lumoxiti i alle undergrupper af den pædiatriske population med HCL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

#### Andre oplysninger

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken (PK) af moxetumomabpasudotox blev undersøgt hos 68 patienter med HCL i en dosis på 0,04 mg/kg administreret intravenøst over 30 minutter på Dag 1, 3 og 5 i en 28 dages cyklus. PK-eksponering steg efter efterfølgende infusioner sammenlignet med den første infusion, som sandsynligvis er relateret til depletering af maligne B-celler efter behandling med moxetumomabpasudotox og efterfølgende reduktion af CD22s bindingssted (CD22-sink). Alle laveste koncentrationsniveauer (dalværdien) var ubetydelige, hvilket indikerede, at der ikke var nogen systemisk akkumulering af moxetumomabpasudotox.

#### Fordeling

Baseret på non-kompartmental PK-analyse og i overensstemmelse med restriktion til ekstracellulær væske, var det gennemsnitlige fordelingsvolumen 6,06 L efter cyklus 1 på dag 5 med en interindividuel variabilitet (CV) på 46,3 %.

#### Biotransformation

Det præcise forløb, gennem hvilket metaboliseringen af moxetumomabpasudotox foregår, er ikke blevet karakteriseret. Som andre terapeutiske proteiner forventes moxetumomabpasudotox at gennemgå proteolytisk nedbrydning i små peptider og aminosyrer via kataboliske veje.

#### Elimination

Baseret på non-kompartmental PK-analyse var den estimerede gennemsnitlige (CV%) systemiske clearance for moxetumomabpasudotox 4,8 l/time (82,3 %) efter cyklus 1 på dag 5, og den gennemsnitlige eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) var 2,32 timer (interval: 0,17 til 57,4). Eliminationshalveringstiden efter første dosis (cyklus 1 på dag 1) kunne kun estimeres hos 6 ud af 68 patienter (gennemsnitlig  $t_{1/2}=0,98$  timer).

De primære eliminationsveje for moxetumomabpasudotox menes at omfatte CD22-medieret internalisering og proteolyse eller katabolisme. Renal eliminering er ikke undersøgt i forbindelse med moxetumomabpasudotox. Data fra en lignende prækursorforbindelse indikerer, at intakt protein udskilles i urinen. Dog forventes renal eliminering ikke at være en større elimineringsvej på grund af den molekylære størrelse.

### Særlige populationer

Alder (34 til 84 år), køn, race, let nedsat leverfunktion (total bilirubin > ULN til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN; n=7) eller let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 60-89 ml/min; n=19) havde ingen klinisk meningsfuld virkning på PK for moxetumomabpasudotox, baseret på en analyse af non-kompartmental PK-analyse med kovariater. Ved dosering ifølge legemsvægt blev der observeret en trend til stigende eksponering med stigende vægt. Ingen dosisjusteringer anbefales til disse demografier.

Moxetumomabpasudotox er ikke undersøgt hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion (total bilirubin >1,5 ULN eller ASAT = alle) og moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <60 ml/min).

### Immunogenicitet

Der er en tendens til reduceret  $C_{max}$  ved forhøjede ADA-titre i senere behandlingscykluser (cyklus 3 og senere), men disse resultater er imidlertid ikke endegyldige på grund af begrænsningen i den bioanalytiske metode for moxetumomabpasudotox ved høje ADA-titre.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført studier for at vurdere det carcinogene eller genotoksiske potentiale af moxetumomabpasudotox.

### Toksicitet ved gentagen dosering

Moxetumomabpasudotox blev undersøgt hos cynomolgus-aber i 13 uger. Ved doser  $\geq 10$  gange den anbefalede humane dosis, blev der observeret minimal til moderat degeneration af hjertevæv ved mikroskopi uden tilsvarende ændringer i EKG. Ved doser på ca. 34 gange den anbefalede humane dosis blev der observeret mikroskopisk bevis for gliosis og aksonal degeneration i henholdsvis hjernen og rygmærven sammen med observationer af tremor.

### Reproduktionstoksicitet

Dyrefertilitetsundersøgelser er ikke blevet udført med moxetumomabpasudotox. I en 3-måneders toksicitetsundersøgelse med gentagen dosis ved anvendelse af seksuelt modne cynomolgus-aber blev der ikke observeret uønskede fund på reproduktionsorganer hos hanner og hunner i doser ca. 34 gange den anbefalede humane dosis.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Pulver til koncentrat

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat  
Saccharose  
Glycin  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid

#### Opløsning (stabilisator)

Citronsyremonohydrat  
Natriumcitrat  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Der er ikke observeret nogen uforlidelighed mellem Lumoxiti og 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid i polyvinylchlorid eller polyolefin-intravenøse poser.

Administrer ikke andre lægemidler samtidigt gennem den samme intravenøse slange.

### 6.3 Opbevaringstid

#### Ikke anbrudt hætteglas

4 år.

#### Lumoxiti koncentrat (dvs. rekonstitueret Lumoxiti pulver til koncentrat)

Lumoxiti koncentratet skal straks fortyndes yderligere.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstider og -betingelser under brug på brugerens ansvar.

#### Lumoxiti opløsning (dvs. fortyndet Lumoxiti koncentrat i den klargjorte infusionspose)

Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse er påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved stuetemperatur op til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges med det samme. Hvis det ikke bruges øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -betingelser inden brug på brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Lumoxiti 1 mg pulver til koncentrat leveres i et hætteglas af type 1-glas med en elastomerprop og en mørkeblå flip-off aluminiumsforsegling.

Opløsningen på 1 ml (stabilisator) leveres i et hætteglas af type 1-glas med en elastomerprop og en mørkegrå flip-off aluminiumsforsegling.

Hver pakning indeholder:

- 2 hætteglas med pulver til koncentrat og 1 hætteglas med opløsning (stabilisator) eller
- 3 hætteglas med pulver til koncentrat og 1 hætteglas med opløsning (stabilisator)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug. Lumoxiti pulver til koncentrat skal rekonstitueres og fortyndes af en sundhedsperson, der bruger aseptisk teknik.

#### Trin 1: Beregn dosis

- Beregn dosis (mg) og antallet af Lumoxiti hætteglas med pulver til koncentrat (1 mg/hætteglas), der skal rekonstitueres.

Antal hætteglas med Lumoxiti pulver til koncentrat =  $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{patientens vægt (kg)}}{1 \text{ mg/hætteglas}}$

- Rund ikke ned for delvise hætteglas. For eksempel vil en person, hvis kropsvægt er 55 kg, have brug for 3 hætteglas med Lumoxiti pulver til koncentrat.
- Individualiser dosering baseret på patientens faktiske kropsvægt før den første dosis i den første behandlingscyklus.
  - En ændring i dosis bør kun foretages mellem cyklusser, når der observeres en ændring i vægt på mere end 10 % fra den vægt, der blev brugt til at beregne den første dosis i den første behandlingscyklus. Der må ikke foretages nogen ændring i dosis i løbet af en cyklus.

### Trin 2: Rekonstituér Lumoxiti hætteglas

Lumoxiti pulver til koncentrat skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker. Vand til injektionsvæsker medfølger ikke i pakningen.

En opløsning (stabilisator) medfølger i Lumoxiti-kartonen og tilsættes infusionsposen inden tilsætning af rekonstitueret pulver til koncentrat. **Brug ikke denne opløsning (stabilisator) til rekonstitution af pulveret til koncentrat.**

- Rekonstituér hvert hætteglas med Lumoxiti pulver til koncentrat med 1,1 ml vand til injektionsvæsker.
  - Ret vandet til injektionsvæsker mod væggene i hætteglasset og ikke direkte mod det frysetørrede pulver.
  - Den endelige hætteglaskoncentration af det rekonstituerede Lumoxiti pulver til koncentrat (dvs. Lumoxiti koncentrat) er 1 mg/ml.
- Hvirvl hætteglasset forsigtigt, indtil det er helt opløst. Vend hætteglasset på hovedet for at sikre, at alt pulver i hætteglasset er opløst. Ryst ikke.
- Kontroller visuelt, at Lumoxiti koncentratet er klart til let opaliserende, farveløst til let gult og frit for synlige partikler. Må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler.

Efter rekonstitution skal du straks fortsætte med fortyndingsprocessen i trin 3 og 4. Opbevar ikke Lumoxiti koncentratet.

### Trin 3: Klargør infusionsposen

Opløsningen (stabilisatoren) må kun tilsættes infusionsposen. Opløsningen (stabilisatoren) skal tilsættes til infusionsposen før Lumoxiti koncentratet tilsættes.

Der må kun bruges 1 hætteglas med opløsning (stabilisator) pr. infusionspose. Eventuelt ekstra hætteglas med opløsning (stabilisator) skal kasseres.

- Brug en infusionspose med 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Tilsæt 1 ml opløsning (stabilisator) til infusionsposen.
  - Vend forsigtigt posen for at blande opløsningen. Ryst ikke.

### Trin 4: Tilsæt Lumoxiti koncentrat til infusionsposen

Træk det nødvendige volumen (beregnet fra trin 1) af Lumoxiti koncentrat op fra det eller de rekonstituerede hætteglas.

- Injicér Lumoxiti koncentratet fra de(t) rekonstituerede hætteglas i infusionsposen indeholdende 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og 1 ml opløsning (stabilisator).
- Vend forsigtigt posen for at blande opløsningen. Ryst ikke.
- Inspicér visuelt det fortyndede Lumoxiti koncentrat (dvs. Lumoxiti opløsning). Brug ikke denne opløsning, hvis den er uklar eller indeholder partikler.

Efter dette fortyndingstrin skal Lumoxiti opløsningen (fra den endelige infusionspose) straks infunderes (trin 5).

#### Trin 5: Administrér Lumoxiti

- Indgiv straks Lumoxiti opløsningen intravenøst over 30 minutter. Brug et infusionsæt udstyret med et sterilt 0,22 mikron linjefilter med lav proteinbinding.
- Bland ikke Lumoxiti og administrer den ikke som en infusion sammen med andre lægemidler.
- Efter infusionen skylles den intravenøse infusionslange med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning med samme hastighed som infusionen. Dette sikrer, at den fulde Lumoxiti-dosis leveres.

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1522/001      2 hætteglas + 1 hætteglas  
EU/1/20/1522/002      3 hætteglas + 1 hætteglas

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>

## BILAG II

- A. **FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**
- E. **SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE  
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER  
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**



**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr, Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Wien  
Østrig

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at yderligere evaluere sikkerhed og virkning af moxetumomabpasudotox ifølge klinisk rutinepraksis til behandling af patienter med recidiveret eller refraktær HCL (som har modtaget mindst 2 forudgående systemiske behandlinger, herunder forudgående behandling med en PNA), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et studie baseret på data fra et sygdomsregister for HCL-patienter ifølge en aftalt protokol.	Årligt som del af den årlige revurdering

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke lægemere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lumoxiti 1 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning.  
moxetumomabpasudotox

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas med pulver indeholder 1 mg moxetumomabpasudotox.  
Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 1 mg/ml  
moxetumomabpasudotox.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer:

Pulver til koncentrat  
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat  
Saccharose  
Glycin  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid

Opløsning (stabilisator)  
Citronsyremonohydrat  
Natriumcitrat  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning  
2 hætteglas med pulver til koncentrat  
3 hætteglas med pulver til koncentrat  
1 hætteglas med opløsning (stabilisator) – må kun tilsættes til natriumchlorid-posen

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1522/001 2 hætteglas + 1 hætteglas

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS MED PULVER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Lumoxiti 1 mg pulver til koncentrat  
moxetumomabpasudotox  
i.v. efter rekonstitution og fortynding

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

**6. ANDET**

AstraZeneca

Lægemidlet er ikke længere autoriseret



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS MED OPLØSNING (STABILISATOR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Opløsning (stabilisator)  
Lumoxiti

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1 ml

**6. ANDET**

Må kun tilsættes til natriumchlorid-posen  
AstraZeneca

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Lumoxiti 1 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning moxetumomabpasudotox

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Lumoxiti
3. Sådan vil Lumoxiti blive givet til dig
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad er Lumoxiti

Lumoxiti indeholder det aktive stof moxetumomabpasudotox.

##### Hvad bruges Lumoxiti til

Lumoxiti bruges alene til behandling af en sjælden type kræft kaldet hårcelleleukæmi (HCL), hvor knoglemarven udvikler unormale hvide blodlegemer. Det er beregnet til brug til voksne, når:

- kræften er kommet tilbage eller
- tidligere behandling ikke har virket.

Lumoxiti er til patienter, der har modtaget mindst 2 andre behandlinger for deres HCL, herunder en type medicin kaldet purin nukleosidanalog.

##### Sådan virker Lumoxiti

Lumoxiti virker ved at fastgøre sig til celler, der har et protein kaldet CD22. HCL-celler har dette protein. Efter fastgørelse til HCL-celler leverer medicinen et stof i cellerne, der får HCL-cellen til at dø.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Lumoxiti

##### Brug ikke Lumoxiti:

- hvis du er allergisk over for moxetumomabpasudotox eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Lumoxiti, hvis du:

- har haft en blodkar- og nyresygdom kaldet hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS). HUS er en alvorlig bivirkning af Lumoxiti (se afsnit 4).
- har haft blodpropper i små blodkar på grund af en sygdom kaldet svær trombotisk mikroangiopati (TMA).
- har haft en sygdom, hvor der lækker væske fra dine små blodkar og ud i kroppen, kaldet kapillært lækagesyndrom (CLS). CLS er en alvorlig bivirkning af Lumoxiti (se afsnit 4).
- har nyreproblemer.

Patienter, der tidligere har haft nogen af ovenstående sygdomme, kan have større risiko for at få dem igen under behandling med Lumoxiti. Hvis du mener, at noget af ovenstående gælder for dig (eller du er usikker), skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger dette lægemiddel.

### **Test og kontroller**

Før og under behandling med Lumoxiti vil din læge muligvis kontrollere dit blodtryk og din vægt samt tage nogle prøver. For eksempel kan blodprøver og urinprøver være nødvendige for at kontrollere, hvor godt dine nyrer virker.

### **Børn og unge**

Lumoxiti må ikke bruges til børn og unge, da det ikke er undersøgt hos patienter under 18 år med HCL, da HCL er ekstremt sjældent i denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Lumoxiti**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

### **Prævention, graviditet og amning**

#### Prævention

Du skal bruge effektiv prævention, hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, mens du behandles med Lumoxiti. Du skal fortsætte med at bruge prævention i mindst 30 dage efter din sidste dosis. Drøft med din læge den mest passende præventionsmetode.

#### Graviditet

Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid. Dette skyldes, at Lumoxiti kan skade dit ufødte barn.

- Brug ikke Lumoxiti under graviditet – medmindre du og din læge er enige om, at det er den bedste løsning.
- Hvis du bliver gravid under behandlingen med Lumoxiti, skal du straks informere lægen eller sygeplejersken.

#### Amning

Fortæl det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det vides ikke, om Lumoxiti passerer over i modermælken.

- Du og din læge skal beslutte, hvad der er bedst for dig og dit barn.
- Det kan betyde, at du skal have Lumoxiti men ikke amme, eller at du skal amme og ikke vil få Lumoxiti.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Lumoxiti påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du føler, at du ikke kan koncentrere dig godt nok og reagere hurtigt, skal du dog være forsigtig, når du kører eller bruger maskiner.

### **Lumoxiti indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 3. Sådan vil Lumoxiti blive givet til dig

Dette lægemiddel skal rekonstitueres og fortyndes af en sundhedsperson. Lumoxiti vil blive givet til dig på et hospital eller en klinik af en erfaren læge eller sygeplejerske.

Lægen vil regne den dosis ud, som er den rigtige for dig, og som er baseret på din kropsvægt.

Din læge eller sygeplejerske vil give dig Lumoxiti gennem en infusion (drop) i din vene (intravenøst) over 30 minutter på dag 1, 3 og 5 i hver 28 dages behandlingscyklus. Du kan modtage op til 6 behandlingscykluser. Din læge vil beslutte, hvor mange behandlingscykluser, du har brug for.

Før hver Lumoxiti-infusion får du andre lægemidler til at hjælpe med at reducere bivirkninger, herunder reaktioner på grund af infusionen (se afsnit 4).

Du får væske via infusion før og efter hver infusion med Lumoxiti for at forebygge HUS. HUS er en alvorlig bivirkning af dette lægemiddel (se afsnit 4). Det er vigtigt at drikke 2 til 3 liter væske hver dag i de første 8 dage af hver 28 dages behandlingscyklus som anbefalet af din læge.

#### Hvis du går glip af en aftale for at få Lumoxiti

Ring straks til din læge for at få en ny aftale. Det er meget vigtigt, at du ikke går glip af en dosis af dette lægemiddel.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Lumoxiti kan forårsage nogle alvorlige bivirkninger. Fortæl straks din læge eller sygeplejerske, hvis du får nogen af følgende bivirkninger, da de muligvis skal behandles, og din behandling med Lumoxiti muligvis skal udskydes eller stoppes:**

- Blodig diarré, mavesmerter, opkastning, feber, træthed, forvirring, fald i mængden af urin eller mørk urin eller usædvanlig blødning eller blå mærker. Dette kan være symptomer på en sygdom i blodkar og nyrer, som hedder hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) (**almindelig**, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- Hurtig vægtøgning, lavt blodtryk, svimmelhed eller ørhed, hævelse i dine arme eller ben, åndenød eller hoste. Dette kan være symptomer på, at der lækker væske fra små blodkar ud i din krop, også kaldet kapillært lækagesyndrom (CLS) (**almindelig**, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- Reaktioner under infusionen kan forekomme når som helst under din infusion og i hvilken som helst behandlingscyklus (**meget almindelig**, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Symptomerne kan være hovedpine, svimmelhed, lavt blodtryk, muskelsmerter, feber, kulderystelser, kvalme eller opkastning.

#### Andre bivirkninger:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hævelse af ansigt, øjne, arme og ben (ødem)
- nedsat mængde protein, kaldet albumin, i blodet
- øgede niveauer af leverenzymmer
- øgede niveauer af kreatinin i blodet
- kvalme

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

### **5. Opbevaring**

Du vil få Lumoxiti på et hospital eller en klinik, og sundhedspersonalet vil være ansvarlig for opbevaringen. Opbevaringsdetaljerne er som følger:

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset og æsken eller EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

#### Uåbnede hætteglas:

- Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).
- Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.
- Må ikke nedfryses.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

#### **Lumoxiti indeholder:**

- Aktivt stof: moxetumomabpasudotox. Hvert hætteglas med pulver indeholder 1 mg moxetumomabpasudotox. Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 1 mg/ml moxetumomabpasudotox.
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret er natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, saccharose, glycin, polysorbat 80 og natriumhydroxid (se afsnit 2 "Lumoxiti indeholder natrium").
- Opløsning (stabilisator) indeholder citronsyremonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

#### **Udseende og pakningsstørrelser**

Lumoxiti er et pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning.

- Pulveret er hvidt til offwhite.
- Opløsningen (stabilisatoren) er en farveløs til let gul, klar opløsning.

Hver Lumoxiti pakning indeholder enten:

- 2 hætteglas med pulver til koncentrat og 1 hætteglas med opløsning (stabilisator) eller
- 3 hætteglas med pulver til koncentrat og 1 hætteglas med opløsning (stabilisator)

Pulveret til koncentrat og opløsningen (stabilisatoren) leveres i separate hætteglas forsynet med prop og aluminiumsforsegling.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική 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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Administration

Lumoxiti er til intravenøs anvendelse.

Lumoxiti pulver til koncentrat skal rekonstitueres og fortyndes af en sundhedsperson, der bruger aseptisk teknik.

*Trin 1: Beregn dosis*

- Beregn dosis (mg) og antallet af Lumoxiti hætteglas med pulver til koncentrat (1 mg/hætteglas), der skal rekonstitueres.

$$\text{Antal hætteglas med Lumoxiti pulver til koncentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{patientens vægt (kg)}}{1 \text{ mg/hætteglas}}$$

- Rund ikke ned for delvise hætteglas. For eksempel vil en person, hvis kropsvægt er 55 kg, have brug for 3 hætteglas med Lumoxiti pulver til koncentrat.
- Individualiser dosering baseret på patientens faktiske kropsvægt før den første dosis i den første behandlingscyklus.
  - En ændring i dosis bør kun foretages mellem cyklusser, når der observeres en ændring i vægt på mere end 10 % fra den vægt, der blev brugt til at beregne den første dosis i den første behandlingscyklus. Der må ikke foretages nogen ændring i dosis i løbet af en cyklus.

*Trin 2: Rekonstituér Lumoxiti hætteglas*

Lumoxiti pulver til koncentrat skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker. Vand til injektionsvæsker medfølger ikke i pakningen.

En opløsning (stabilisator) medfølger i Lumoxiti-kartonen og tilsættes infusionsposen inden tilsætning af rekonstitueret pulver til koncentrat. **Brug ikke denne opløsning (stabilisator) til rekonstitution af pulveret til koncentrat.**



- Rekonstituér hvert hætteglas med Lumoxiti pulver til koncentrat med 1,1 ml vand til injektionsvæsker.
  - Ret vandet til injektionsvæsker mod væggene i hætteglasset og ikke direkte mod det frysetørrede pulver.
  - Den endelige hætteglaskoncentration af det rekonstituerede Lumoxiti pulver til koncentrat (dvs. Lumoxiti koncentrat) er 1 mg/ml.
- Hvirvl hætteglasset forsigtigt, indtil det er helt opløst. Vend hætteglasset på hovedet for at sikre, at alt pulver i hætteglasset er opløst. Ryst ikke.
- Kontroller visuelt, at Lumoxiti koncentratet er klart til let opaliserende, farveløst til let gult og frit for synlige partikler. Må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler.

Efter rekonstitution skal du straks fortsætte med fortyndingsprocessen i trin 3 og 4. Opbevar ikke Lumoxiti koncentratet.

#### *Trin 3: Klargør infusionsposen*

Opløsningen (stabilisatoren) må kun tilsættes infusionsposen. Opløsningen (stabilisatoren) skal tilsættes til infusionsposen før Lumoxiti koncentratet tilsættes.

Der må kun bruges 1 hætteglas med opløsning (stabilisator) pr. infusionspose. Eventuelt ekstra hætteglas med opløsning (stabilisator) skal kasseres.

- Brug en infusionspose med 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Tilsæt 1 ml opløsning (stabilisator) til infusionsposen.
  - Vend forsigtigt posen for at blande opløsningen. Ryst ikke.

#### *Trin 4: Tilsæt Lumoxiti koncentrat til infusionsposen*

Træk det nødvendige volumen (beregnet fra trin 1) af Lumoxiti koncentrat op fra det eller de rekonstituerede hætteglas.

- Injicér Lumoxiti koncentratet fra de(t) rekonstituerede hætteglas i infusionsposen indeholdende 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og 1 ml opløsning (stabilisator).
- Vend forsigtigt posen for at blande opløsningen. Ryst ikke.
- Inspicér visuelt det fortyndede Lumoxiti koncentrat (dvs. Lumoxiti opløsning). Brug ikke denne opløsning, hvis den er uklar eller indeholder partikler.

Efter dette fortyndingstrin skal Lumoxiti opløsningen (fra den endelige infusionspose) straks infunderes (trin 5).

#### *Trin 5: Administrér Lumoxiti*

Lumoxiti er til intravenøs brug.

- Administrer straks Lumoxiti opløsningen intravenøst over 30 minutter. Brug et infusionsæt udstyret med et sterilt 0,22 mikron linjefilter med lav proteinbinding.
- Bland ikke Lumoxiti og administrer den ikke som en infusion sammen med andre lægemidler.
- Efter infusionen skylles den intravenøse infusionslange med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning med samme hastighed som infusionen. Dette sikrer, at den fulde Lumoxiti-dosis leveres.

#### *Bortskaffelse*

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### Opbevaringsbetingelser

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet henvises til nedenstående afsnit om holdbarhed.

### Holdbarhed

Lumoxiti er kun beregnet til engangsbrug.

*Ikke anbrudt hætteglas:*

- 4 år.

*Lumoxiti koncentrat (dvs. rekonstitueret Lumoxiti pulver til koncentrat):*

- Lumoxiti koncentratet skal straks fortyndes yderligere.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal produktet anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstider og -betingelser under brug på brugerens ansvar.

*Lumoxiti opløsning (dvs. fortyndet Lumoxiti koncentrat i den klargjorte infusionspose):*

- Efter fortynding af Lumoxiti koncentratet skal Lumoxiti opløsningen (i den endelige infusionspose) straks infunderes.
- Den samlede tid fra den oprindelige rekonstitution af hætteglasset med Lumoxiti pulver til koncentrat til infusionens start bør ikke overstige 4 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C).
- Hvis infusionsposen ikke bruges med det samme, skal den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) og bruges inden for 24 timer efter åbning af det første hætteglas med Lumoxiti pulver til koncentrat. Må ikke nedfryses eller rystes.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**BILAG IV**

**KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE  
UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE  
LÆGEMIDDELAGENTUR**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:**

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret