

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lumoxiti 1 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo para concentrado contiene 1 mg de moxetumomab pasudotox.

La reconstitución con agua para preparaciones inyectables produce una concentración final en el vial de moxetumomab pasudotox de 1 mg/ml.

Moxetumomab pasudotox se produce en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión.

Polvo para concentrado: polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Solución (estabilizadora): solución transparente entre incolora y ligeramente amarilla con un pH de 6.0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lumoxiti está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con tricoleucemia (TL) recidivante o resistente, después de recibir al menos dos tratamientos sistémicos previos, incluido el tratamiento con un análogo de nucleósido de purina (ANP).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de Lumoxiti es de 0,04 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa de 30 minutos en los Días 1, 3 y 5 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes deben continuar con el tratamiento durante un máximo de 6 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento podrá ser interrumpido a criterio del médico si se alcanza una respuesta completa (RC) sin enfermedad mínima residual (EMR) antes de completar 6 ciclos.

Hidratación

En pacientes de más de 50 kg, se debe administrar 1 L de solución isotónica (p. ej., 50 mg/ml [5%] de dextrosa y 9 mg/ml [0,9%] de cloruro sódico o 4,5 mg/ml [0,45%] de solución inyectable) por vía intravenosa durante 2-4 horas antes y después de cada perfusión de Lumoxiti. En pacientes que pesen menos de 50 kg se debe administrar 0,5 l.

Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados. Se aconseja a los pacientes que beban 3 l de líquido en 24 horas los Días 1 a 8 de cada ciclo de 28 días. En pacientes con peso inferior a 50 kg, se recomiendan 2 l al día.

Se debe controlar el balance hídrico para evitar una hipervolemia (ver sección 4.4).

Premedicación

Se requiere premedicación de 30 a 90 minutos antes de cada perfusión de Lumoxiti con un antihistamínico oral (p. ej., hidroxizina o difenhidramina), un antipirético (p. ej., paracetamol) y un antagonista de los receptores de la histamina-2 (p. ej., ranitidina, famotidina o cimetidina).

Si se produce una reacción grave relacionada con la perfusión, ver la sección 4.4 para instrucciones adicionales.

Ajustes de la dosis

El tratamiento con Lumoxiti se debe suspender y/o interrumpir para tratar las reacciones adversas como se describe a continuación.

El síndrome hemolítico urémico (SHU) y el síndrome de fuga capilar (SFC) se identifican basándose en el cuadro clínico (ver Tabla 1).

Tabla 1 Monitorización del SHU y SFC

	SHU	SFC
Parámetro de monitorización	Antes de cada perfusión, se revisará: <ul style="list-style-type: none"> • Niveles de hemoglobina • Recuento de plaquetas • Creatinina sérica • LDH • Bilirrubina indirecta 	Antes de cada perfusión, se revisará: <ul style="list-style-type: none"> • Peso • Presión arterial • Albúmina
Evaluación	Considerar el diagnóstico de SHU si: <ul style="list-style-type: none"> • Se produce una disminución de la hemoglobina en 1 g/dl o del recuento de plaquetas $<25.000/\text{mm}^3$ no relacionada con la enfermedad subyacente, • Hay aumento de la creatinina de Grado 2 (de 1,5 a 3 veces el valor basal o el límite superior de la normalidad) Si se sospecha un SHU debido a lo anterior, se revisará inmediatamente la LDH en sangre, la bilirrubina indirecta y los esquistocitos en frotis de sangre para detectar signos de hemólisis.	<ul style="list-style-type: none"> • Si el peso ha aumentado $\geq 10\%$ desde el Día 1 del ciclo y el paciente presenta hipotensión, se revisará inmediatamente la presencia de edema periférico, hipoalbuminemia y síntomas respiratorios, como dificultad respiratoria y tos. • Si se sospecha un SFC, se revisará si hay una disminución de la saturación de oxígeno y signos de edema pulmonar y/o derrames serosos.

Síndrome hemolítico urémico (SHU)

Los pacientes que presenten SHU de Grado 2 o superior deben recibir las medidas de soporte adecuadas y la reposición de líquidos, con monitorización de la bioquímica sanguínea, el hemograma completo y la función renal (incluida la monitorización de la creatinina sérica y/o TFG_e) hasta su resolución (ver sección 4.4).

Tabla 2 Clasificación del SHU y guía para el tratamiento

Grado del SHU	Administración de Lumoxiti
Grado 2 Signos de destrucción de eritrocitos (esquistocitosis) e insuficiencia renal leve sin consecuencias clínicas	Retrasar la administración hasta la recuperación de la hemólisis y la creatinina sérica a Grado 1 o a la situación basal. Interrumpir Lumoxiti en caso de recidiva.
Grado 3 Hallazgos de laboratorio con consecuencias clínicas (p. ej., hemólisis con insuficiencia renal progresiva, petequias)	Interrumpir Lumoxiti.
Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales (p. ej., hemorragia del SNC, trombosis/embolia o insuficiencia renal)	

Reacciones adversas clasificadas con arreglo a los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

Síndrome de fuga capilar (SFC)

Los pacientes que presenten SFC de Grado 2 o superior deben recibir las medidas de soporte adecuadas, incluido el tratamiento con corticosteroides orales o intravenosos, control del peso, de los niveles de albúmina y de la presión arterial hasta su resolución (ver sección 4.4).

Tabla 3 Clasificación del SFC y guía para el tratamiento

Grado del SFC	Administración de Lumoxiti
Grado 2 Sintomático; está indicada la intervención	Retrasar la administración hasta la recuperación de los síntomas.
Grado 3 Síntomas graves; está indicada la intervención	Interrumpir Lumoxiti.
Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente	

Reacciones adversas clasificadas con arreglo a los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

Aumento de la creatinina

En los pacientes con una creatinina sérica basal dentro de los límites de la normalidad, la administración se deberá retrasar por aumentos de la creatinina de Grado 2 o superior (más de 1,5 veces el valor basal o el límite superior de la normalidad). Lumoxiti se debe reanudar tras la recuperación a Grado 1, como mínimo, (de 1,0 a 1,5 veces el valor basal o entre el límite superior de la normalidad y 1,5 veces el límite superior de la normalidad).

En los pacientes con una creatinina sérica basal de Grado 1 o 2, retrasar la administración si la creatinina aumenta a un Grado 3 o superior (más de 3 veces el valor basal o el límite superior de la normalidad). Lumoxiti se debe reanudar tras la recuperación del grado basal o inferior.

En la sección 4.4 se recoge más información sobre la monitorización y evaluación.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (de 65 años o más) (ver Monitorización de la función renal en la sección 4.4 y Pacientes de edad avanzada en las secciones 4.8 y 5.1).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis de Lumoxiti en los pacientes con insuficiencia renal leve. Los datos que respaldan el uso de moxetumomab pasudotox con insuficiencia renal moderada son limitados. No se ha estudiado moxetumomab pasudotox en pacientes con insuficiencia renal grave (ver Monitorización de la función renal en la sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de Lumoxiti en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado moxetumomab pasudotox en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de Lumoxiti en niños de 0 a 18 años para el tratamiento de la TL no es apropiado.

Forma de administración

Lumoxiti se administra por vía intravenosa.

La solución diluida se administra por vía intravenosa durante 30 minutos. Se debe utilizar un equipo de perfusión provisto de un filtro en línea estéril, de baja unión a proteínas de 0,22 micras.

Después de la perfusión, la vía de administración intravenosa se debe lavar con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) a la misma velocidad que la perfusión. Esto garantiza la administración de la dosis completa de Lumoxiti.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Síndrome hemolítico urémico (SHU)

Se ha notificado SHU en pacientes tratados con Lumoxiti y se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal progresiva (ver sección 4.8).

Se debe evitar el uso de Lumoxiti en pacientes con antecedentes de microangiopatía trombótica (MAT) grave o SHU. Se recomienda administrar líquidos profilácticos durante el tratamiento con Lumoxiti (ver sección 4.2). En el Ensayo 1053, los pacientes con un recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ recibieron ácido acetilsalicílico en dosis bajas los Días 1 a 8 de cada ciclo de 28 días como profilaxis de la insuficiencia renal.

Se deben vigilar la bioquímica sanguínea y el hemograma completo antes de cada dosis y cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento. También se recomienda la vigilancia a mitad del ciclo. Se debe considerar el diagnóstico de SHU en pacientes que desarrollen anemia hemolítica, empeoramiento o aparición repentina de trombocitopenia, empeoramiento de la función renal, elevación de la bilirrubina y/o LDH y signos de hemólisis basados en esquistocitos en frotis de sangre periférica (ver sección 4.2).

Los episodios de SHU pueden ser potencialmente mortales si se retrasa el tratamiento, con un aumento del riesgo de insuficiencia renal progresiva que requiere diálisis. Si se sospecha un SHU, se deben instaurar las medidas de soporte adecuadas, como reposición de líquidos y vigilancia hemodinámica, y se debe plantear la hospitalización cuando esté clínicamente indicada. En caso de SHU de Grado 2, se interrumpirá el tratamiento con Lumoxiti hasta su resolución y se suspenderá definitivamente en caso de SHU de Grado ≥ 3 (ver sección 4.2).

Síndrome de fuga capilar (SFC)

Se ha notificado SFC en pacientes tratados con Lumoxiti y se caracteriza por hipoalbuminemia, hipotensión, síntomas de hipervolemia y hemoconcentración (ver sección 4.8).

Se debe vigilar el peso y la presión arterial del paciente antes de cada perfusión de Lumoxiti y cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento. Se debe evaluar a los pacientes en busca de signos y síntomas de SFC, como aumento de peso (≥ 10 % desde el Día 1 del ciclo en curso), hipotensión, edema periférico, disnea o tos y edema pulmonar y/o derrames serosos. Además, los siguientes cambios en los valores analíticos pueden ayudar a identificar el SFC: hipoalbuminemia, elevación del hematocrito, leucocitosis y trombocitosis (ver sección 4.2).

El SFC puede ser potencialmente mortal o mortal si se retrasa el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si presentan signos o síntomas de SFC en cualquier momento. Los pacientes que desarrollen SFC deben recibir las medidas de soporte adecuadas, como corticosteroides orales o intravenosos concomitantes y hospitalización cuando esté clínicamente indicado. En caso de SFC de Grado 2, se debe suspender el tratamiento con Lumoxiti hasta su resolución e interrumpirse definitivamente en caso de SFC de Grado ≥ 3 (ver sección 4.2).

Monitorización de la función renal

Los pacientes que presenten SHU, aquellos con 65 años o más o los que presentan insuficiencia renal basal pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal después del tratamiento con Lumoxiti (ver sección 4.8). No se recomienda el tratamiento con Lumoxiti en pacientes con insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina ≤ 29 ml/min).

Se debe monitorizar la función renal antes de cada perfusión de Lumoxiti y cuando esté clínicamente indicado durante todo el tratamiento. La administración de Lumoxiti se debe retrasar en los pacientes con elevaciones de la creatinina de Grado ≥ 3 o con empeoramiento con respecto al valor basal en 2 o más grados (ver sección 4.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Si aparece una reacción grave relacionada con la perfusión, la perfusión de Lumoxiti se debe interrumpir e instaurar un tratamiento médico apropiado. Se debe administrar un corticosteroide oral o intravenoso durante aproximadamente 30 minutos antes de reiniciar, o antes de la(s) siguiente(s) perfusión(es). Ver sección 4.2 para información sobre premedicación o reducción del riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión.

Lumoxiti contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Moxetumomab pasudotox es una inmunotoxina recombinante que se une específicamente a los linfocitos B CD22⁺. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de moxetumomab pasudotox, no se esperan interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con moxetumomab pasudotox y hasta al menos 30 días tras la última dosis.

Embarazo

No hay datos en humanos ni en animales para evaluar el riesgo del uso de moxetumomab pasudotox durante el embarazo. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los resultados adversos observados de moxetumomab pasudotox en monas no gestantes, incluida la pérdida de peso, cabe esperar que moxetumomab pasudotox cause toxicidad materna y embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se debe utilizar moxetumomab pasudotox durante el embarazo a no ser que los posibles beneficios superen a los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

No se dispone de información sobre la presencia de moxetumomab pasudotox en la leche materna, la absorción y los efectos en el lactante ni los efectos sobre la producción de leche. No se puede excluir el riesgo para los lactantes alimentados al pecho. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Lumoxiti tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se observaron resultados adversos de moxetumomab pasudotox ni sobre el peso ni sobre la histopatología de los órganos reproductores tras la administración a monos sexualmente maduros. No se dispone de datos para determinar directamente los posibles efectos sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lumoxiti sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Lumoxiti se basa en los datos de 80 pacientes del Ensayo 1053 (ensayo de fase 3).

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron edema (52,5%), náuseas (35,0%), reacciones relacionadas con la perfusión (25,0%), hipoalbuminemia (21,3%) y aumento de las transaminasas (21,3%). La RAM de Grado 3 o 4 más frecuente fue el SHU (6,3%).

Se produjeron reacciones adversas que motivaron la suspensión permanente de Lumoxiti en el 10,0 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que conllevó la interrupción de Lumoxiti fue el SHU (5,0 %). La reacción adversa que con más frecuencia motivó retrasos de la dosis fue el aumento de la creatinina sérica (2,5%).

Tabla de reacciones adversas

Las RAMs se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC). Dentro de cada SOC, las RAMs se ordenan por frecuencia, apareciendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia de cada RAM son: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4 Reacciones adversas en pacientes con TL tratados con Lumoxiti (n=80)

SOC	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Síndrome hemolítico urémico	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoalbuminemia ^a	Muy frecuentes
Trastornos vasculares	Síndrome de fuga capilar	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema ^b	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas ^c	Muy frecuentes
	Aumento de la creatinina en sangre	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión ^d	Muy frecuentes

^a Hipoalbuminemia: incluye los términos preferentes (TPs) de “hipoalbuminemia” y “disminución de la albúmina en sangre”

^b Edema: incluye todos los TPs de “edema periférico”, “edema”, “edema localizado”, “edema facial”, “edema periorbitario” e “hinchazón periférica”

^c Aumento de las transaminasas: incluye “aumento de la aspartato aminotransferasa” o “aumento de la alanina aminotransferasa”

^d Reacciones relacionadas con la perfusión: incluye todos los acontecimientos, con independencia de su relación, notificados por el investigador o definidos retrospectivamente por la aparición simultánea de 2 o más acontecimientos de cefalea, mareo, hipotensión, mialgia, pirexia, escalofríos, náuseas y/o vómitos el día de la perfusión del fármaco de estudio

Descripción de algunas reacciones adversas

SHU

En el Ensayo 1053 de pacientes con TL tratados con Lumoxiti se observó SHU en el 8,8%, siendo de Grado 3 en el 5,0% y de Grado 4 en el 1,3%.

La mediana de tiempo hasta la primera aparición de SHU fue de 33 días (intervalo: 9-92) y se puede producir durante cualquier ciclo de tratamiento con Lumoxiti. La mayoría de los casos de SHU se produjeron en los 9 primeros días (intervalo: 1-16) de un ciclo de tratamiento. La mediana de tiempo hasta la resolución del SHU fue de 23,5 días (intervalo: 2-44). Todos los casos se resolvieron, incluidos los que interrumpieron Lumoxiti.

La mediana del aclaramiento de creatinina al final del tratamiento (estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) fue mayor en los pacientes sin SHU (89 ml/min, intervalo 42-195) que en los pacientes con SHU (76 ml/min, intervalo 19-96).

Para el tratamiento clínico del SHU, ver sección 4.4.

SFC

En el Ensayo 1053 de pacientes con TL tratados con Lumoxiti, se produjo SFC en el 8,8 % de los pacientes, en su mayoría de Grado 2. Se produjeron acontecimientos de Grado 4 en el 2,5%.

La mediana del tiempo hasta la aparición de SFC fue de 37 días (intervalo: 5-92) y se puede producir durante cualquier ciclo de tratamiento. La mayoría de los casos de SFC se produjeron en los 9 primeros días (intervalo: 1-24) de un ciclo de tratamiento. Todos los SFC se resolvieron, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 36 días (intervalo: 10-53).

Para el tratamiento clínico del SFC, ver sección 4.4.

Aumento de la creatinina sérica

En el Ensayo 1053, se notificaron aumentos de la creatinina hasta un máximo de 3 veces el límite superior de la normalidad en el 11,3% de los pacientes. Al final del tratamiento, los niveles séricos de creatinina estaban dentro de los límites de la normalidad en la mayoría (82,5%) de los pacientes. Los niveles séricos de creatinina se mantuvieron elevados por encima del Grado 2 en el 5% de los pacientes; dos de estos pacientes presentaron SHU de Grado 3 o 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas por el investigador o definidas de forma retrospectiva como dos o más síntomas de cefalea, mareo, hipotensión, mialgia, pirexia, escalofríos, náuseas y/o vómitos el día del tratamiento con el fármaco de estudio, se produjeron en el 25% de los pacientes, incluyendo Grado 3 en el 2,5%. Se pueden producir reacciones relacionadas con la perfusión durante cualquier ciclo de tratamiento con Lumoxiti (ver sección 4.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el Ensayo 1053, el 39% de los pacientes tratados con Lumoxiti tenían 65 o más años de edad. Los pacientes de ≥ 65 años tuvieron una mediana del aclaramiento de creatinina menor en el momento basal y al final del tratamiento que los pacientes < 65 años (78 y 69 ml/min frente a 114 y 98 ml/min, respectivamente).

Inmunogenicidad

En el Ensayo 1053, el 88% (70/80) de los pacientes fueron positivos para anticuerpos anti-fármaco (ADAs) (antes o después del tratamiento). El cincuenta y ocho por ciento (45/77) de los pacientes dieron positivo para ADAs antes de cualquier tratamiento con moxetumomab pasudotox y el 66% (49/74) de los pacientes dieron positivo para ADAs durante el tratamiento. Los anticuerpos neutralizantes contra moxetumomab pasudotox se detectaron en el 84% (67/80) de los pacientes en cualquier momento. No se identificaron efectos clínicamente relevantes de los ADAs sobre la seguridad. Ver Inmunogenicidad en sección 5.2.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe tratamiento específico para la sobredosis de moxetumomab pasudotox. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si aparecen signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar inmediatamente un tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XC34

Mecanismo de acción

Moxetumomab pasudotox es una inmunotoxina dirigida hacia CD22, diseñada para dirigir la acción citotóxica de la exotoxina truncada de *Pseudomonas* a las células que expresan el receptor CD22. CD22 es una proteína transmembrana restringida a linfocitos B con una mayor o similar densidad de receptores en las células de la TL que en los linfocitos B normales. Los datos preclínicos indican que

la actividad antineoplásica de moxetumomab pasudotox se debe a la unión de la inmunotoxina a las células tumorales que expresan CD22, seguida de la interiorización del complejo Lumoxiti-CD22 y su procesamiento para liberar la exotoxina activa PE38. La exotoxina se transloca al citosol, donde inactiva el factor de elongación 2 (FE-2), inhibiendo la síntesis de proteínas y provocando la muerte celular apoptótica.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes con TL, el tratamiento con Lumoxiti redujo los linfocitos B CD19+ circulantes. En el Ensayo 1053, los linfocitos B CD19+ circulantes disminuyeron un 89% con respecto al valor basal después de las tres primeras infusiones de Lumoxiti. Esta reducción se mantuvo durante al menos un mes después del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Lumoxiti se evaluaron en el Ensayo 1053, un ensayo de fase 3 multicéntrico y de un solo brazo en pacientes con TL recidivante/resistente. El Ensayo 1053 se realizó en pacientes con TL o variante de TL confirmada histológicamente que habían recibido previamente al menos 2 tratamientos sistémicos, incluido 1 ANP, con necesidad de tratamiento basada en al menos uno de los criterios siguientes: neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$, plaquetas $<100 \times 10^9/l$, hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ o esplenomegalia sintomática.

Se excluyó del ensayo a los pacientes que habían recibido quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento, los pacientes con antecedentes de alotrasplante de médula ósea, los pacientes con metástasis cerebrales conocidas, desprendimiento de retina o coroides o enfermedades no controladas, incluida una infección no controlada. Otros criterios de exclusión fueron antecedentes de tromboembolia, enfermedades congénitas de hipercoagulabilidad conocidas, microangiopatía trombótica/SHU o signos clínicos de coagulación intravascular diseminada grave.

Se incluyó a un total de 80 pacientes: 77 con TL clásica y 3 con una variante de TL. La mediana de edad era de 60 (intervalo, 34 a 84) años, el 79% eran varones y el 94%, de raza caucásica en el análisis principal. En el momento basal, el 98% de los pacientes presentaba un estado funcional del ECOG de 0 o 1. La mediana del número de tratamientos previos fue de 3 (intervalo de 2 a 11); todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con ANP, incluido un 29% en combinación con rituximab. Las otras pautas de tratamiento previas más frecuentes fueron rituximab en monoterapia (51%), interferón α (25%) y un inhibidor de BRAF (18%). Al inicio, el 33 % (26/80) de los pacientes presentaban hemoglobina baja ($<10 \text{ g/dl}$), el 68% (54/80) presentaban neutropenia ($<1,0 \times 10^9/l$) y el 84% (67/80) de los pacientes tenían cifras de plaquetas iniciales $<100 \times 10^9/l$. Casi la mitad (48%) de los pacientes presentaba esplenomegalia en el momento basal. Durante la selección, el 23,8% de los pacientes presentaba una infección activa que se controló adecuadamente o se resolvió antes del inicio del tratamiento.

Los pacientes recibieron Lumoxiti 0,04 mg/kg en perfusión intravenosa durante 30 minutos los Días 1, 3 y 5 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 6 ciclos o hasta que se documentara la completa (RC), progresión de la enfermedad, inicio de un tratamiento alternativo o toxicidad inaceptable. Aproximadamente el 63 % de los pacientes completó 6 ciclos y el 15% completó el tratamiento antes de 6 ciclos con documentación de una RC con enfermedad mínima residual (EMR) negativa. Un comité de revisión independiente (CRI) realizó evaluaciones de la eficacia utilizando sangre, médula ósea y estudios de imagen adaptados de estudios de TL anteriores y guías de consenso.

El criterio de valoración principal de la eficacia del Ensayo 1053 fue una RC duradera, confirmada por el mantenimiento de la remisión hematológica (hemoglobina $\geq 11,0 \text{ g/dl}$, neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ sin transfusiones ni factor de crecimiento durante al menos 4 semanas) más de 180 días después de la RC evaluada por el CRI.

En el momento del análisis final (fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2019), la mediana de seguimiento era de 24,6 meses (intervalo de 1 a 72). Los resultados de eficacia del Ensayo 1053 se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 Resultados de eficacia en pacientes con TL en el Ensayo 1053

	Análisis final
	CRI (N=80)
RC duradera, RC con RH, duración de la RH	
RC duradera (%) [IC del 95%]	36 [26, 48]
RC con RH \geq 360 días, (%) [IC del 95%]	33 [22, 44]
Duración de la RH desde la aparición de la RC, mediana en meses [IC del 95%]	63 [36, 63]
RC y Tiempo hasta la RC	
RC ^a (%) [IC del 95%]	41 [30, 53]
Tiempo hasta la RC, mediana en meses [IC del 95%]	6 [5,7, 6,2]
Duración de la RC, mediana en meses [IC del 95%]	63 [36, 63]
RH, Duración de la RH y Tiempo hasta la RH	
Tasa de RH (%) [IC del 95 %]	80 [70, 88]
Tiempo hasta la RH, mediana en meses [IC del 95%]	1 [1,0, 1,2]
Duración de la RH desde el comienzo de la RH, mediana en meses [IC del 95%]	46 [26, 72]
RG, Tiempo hasta la RG, duración de la RG	
Tasa de RG (%) [IC del 95%]	75 [64, 84]
Tiempo hasta la RG, mediana en meses [IC del 95%]	6 [5,7, 5,9]
Duración de la RG, mediana en meses [IC del 95%]	67 [25, 67]
Respuesta parcial (RP) ^b (%)	34
Enfermedad estable (EE) ^c (%)	15

CRI = Evaluado por el Comité de Revisión Independiente; RH = Remisión Hematológica; IC = Intervalo de Confianza; RC = Respuesta Completa; RG = Respuesta Global.

^a RC definida como la eliminación de los tricoleucocitos de la médula ósea mediante tinción rutinaria con Hematoxilina y Eosina, la resolución radiológica de las linfadenopatías y/u organomegalias preexistentes y la remisión hematológica.

^b RP definida como una disminución \geq 50% o normalización ($<500/\text{mm}^3$) del recuento de linfocitos en sangre periférica, reducción de las linfadenopatías y/u organomegalias preexistentes y remisión hematológica.

^c EE, definida como una disminución \geq 50% del recuento de linfocitos en sangre periférica, reducción de linfadenopatías y/u organomegalias preexistentes y remisión hematológica o mejoría del 50 % con respecto al inicio de los parámetros hematológicos en caso de no cumplir los criterios de remisión hematológica.

La EMR fue evaluada por el CRI mediante evaluación inmunohistoquímica de biopsias de médula ósea. En el momento del análisis final, de los 33 pacientes que lograron una RC evaluada por el CRI, el 82% (27/33) presentaban EMR negativa y 26 de los 29 pacientes (89,7%) que lograron una RC duradera presentaban EMR negativa. La mediana de duración de la RC fue de 12,0 meses en los pacientes con EMR positiva (n = 6) y de 62,8 meses en los pacientes con EMR negativa (n = 27).

Se realizaron análisis de subgrupos pre-especificados de los criterios de valoración principal y secundarios en la población ITT, incluida la edad (<65 años, \geq 65 años), el sexo, el estado esplénico basal (esplenectomía, <14 cm, \geq 14 cm), el número de tratamientos previos con ANP (1, 2, >2) y TL (clásica, variante). Los análisis mostraron que el efecto sobre la tasa de RC duradera y la tasa de RC en la mayoría de los subgrupos evaluados era consistente con los resultados de la población ITT. En los sujetos \geq 65 años, la tasa de RC duradera fue del 19% (IC del 95%: 8%, 38%) y la tasa de RC evaluada por el CRI fue del 26% (IC del 95 %: 12%, 47%). Los datos relativos a los subgrupos de esplenectomía y variantes de TL son limitados. No se notificaron RCs; 2 de los 4 pacientes del subgrupo de esplenectomía y 1 de los 3 del subgrupo de la variante TL lograron una RP.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lumoxiti en todos los grupos de la población pediátrica en la TL (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Información adicional

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de moxetumomab pasudotox se estudió en 68 pacientes con TL en dosis de 0,04 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1, 3 y 5 de un ciclo de 28 días. La exposición FC aumentó después de las perfusiones posteriores en comparación con la primera perfusión, lo que probablemente esté relacionado con la disminución de linfocitos B malignos después del tratamiento con moxetumomab pasudotox y la reducción posterior del efecto de disminución de CD22. Todos los niveles de concentración mínima fueron insignificantes, lo que indica que no hubo acumulación sistémica de moxetumomab pasudotox.

Distribución

Según el análisis no compartimental de FC y consistente con la restricción al líquido extracelular, la mediana del volumen de distribución en el Día 5 del Ciclo 1 fue de 6,06 l, con una variabilidad interindividual (CV) del 46,3%.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza moxetumomab pasudotox. Al igual que otros tratamientos proteicos, cabe esperar que moxetumomab pasudotox sufra degradación proteolítica en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas.

Eliminación

Según el análisis no compartimental de FC, la mediana estimada del aclaramiento sistémico (CV%) de moxetumomab pasudotox en el Día 5 del Ciclo 1 fue de 4,8 l/h (82,3%) y la mediana de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de 2,32 horas (intervalo: 0,17 a 57,4). La semivida de eliminación tras la primera dosis (Día 1 del Ciclo 1) solo se pudo estimar en 6 de los 68 pacientes (mediana $t_{1/2}$ =0,98 horas).

Se supone que las principales vías de eliminación de moxetumomab pasudotox incluyen la internalización mediada por CD22 y la proteólisis o catabolismo. No se ha estudiado la excreción renal de moxetumomab pasudotox. Los datos de un compuesto precursor similar indican que la proteína intacta se excreta en la orina. Sin embargo, no se espera que la excreción renal sea una vía de eliminación importante debido al tamaño molecular.

Poblaciones especiales

La edad (de 34 a 84 años), el sexo, la raza, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > LSN a 1,5 veces el LSN o AST > LSN; n = 7) o la insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60-89 ml/min; n = 19) no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la FC de moxetumomab pasudotox, según el análisis no compartimental por covariables de los datos de FC. Con la dosificación según el peso corporal, se observó una tendencia de mayor exposición con el aumento de peso. No se recomienda ajustar la dosis en función de estas características demográficas.

No se ha estudiado moxetumomab pasudotox en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total >1,5 veces el LSN o AST = Cualquiera) y con insuficiencia renal grave o moderada (aclaramiento de creatinina \leq 60 ml/min).

Inmunogenicidad

Existe una tendencia a una C_{max} reducida con un aumento del título de ADA en los ciclos de tratamiento posteriores (Ciclo 3 y posteriores); sin embargo, estos resultados no son concluyentes debido a la limitación del método bioanalítico para moxetumomab pasudotox a títulos altos de ADA.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de moxetumomab pasudotox.

Toxicidad por administración repetida

Se estudió moxetumomab pasudotox en monos cynomolgus durante 13 semanas. Con dosis ≥ 10 veces superiores a la dosis recomendada en humanos se observó al microscopio una degeneración mínima o moderada del tejido cardíaco, sin cambios correspondientes en el ECG. Con dosis aproximadamente 34 veces superiores a la dosis recomendada en humanos se observaron signos microscópicos de gliosis y degeneración axonal en el encéfalo y la médula espinal, respectivamente, junto con observaciones de temblores corporales.

Toxicidad reproductora

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con moxetumomab pasudotox. En un estudio de 3 meses de toxicidad de dosis repetidas en el que participaron monos cynomolgus sexualmente maduros, no se observaron resultados adversos en los órganos reproductores masculinos ni femeninos con dosis aproximadamente 34 veces superiores a la dosis recomendada en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo para concentrado

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Sacarosa

Glicina

Polisorbato 80

Hidróxido de sodio

Solución (estabilizante)

Ácido cítrico monohidrato

Citrato de sodio

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección la sección 6.6.

No se han observado incompatibilidades entre Lumoxiti y cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) en bolsas intravenosas de cloruro de polivinilo o poliolefina.

No administrar conjuntamente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años.

Concentrado de Lumoxiti (es decir, Lumoxiti polvo para concentrado reconstituido)

El concentrado de Lumoxiti debe diluirse de inmediato.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza

inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Solución de Lumoxiti (es decir, concentrado de Lumoxiti diluido en la bolsa de perfusión preparada)
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2°C - 8°C o durante 4 horas a una temperatura ambiente de hasta 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso previas a la administración son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Lumoxiti 1 mg polvo para concentrado se presenta en un vial de vidrio de Tipo 1 con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio azul oscuro de apertura fácil (flip-off).

La solución de 1 ml (estabilizante) se presenta en un vial de vidrio de Tipo 1 con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio gris oscuro de apertura fácil (flip-off).

Cada envase de Lumoxiti contiene:

- 2 viales de polvo para concentrado y 1 vial de solución (estabilizante) o
- 3 viales de polvo para concentrado y 1 vial de solución (estabilizante)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Lumoxiti polvo para concentrado debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Paso 1: Calcular la dosis

- Calcular la dosis (mg) y el número de viales de Lumoxiti polvo para concentrado (1 mg/vial) que se debe reconstituir.
Número de viales de Lumoxiti polvo para concentrado = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{peso del paciente (kg)}}{1 \text{ mg/vial}}$
 - No redondear a la baja los viales parciales. Por ejemplo, una persona con un peso corporal de 55 kg necesitaría 3 viales de Lumoxiti polvo para concentrado.
- Individualizar la dosis en función del peso corporal real del paciente antes de la primera dosis del primer ciclo de tratamiento.
 - Solo se podrá modificar la dosis entre ciclos cuando se observe una variación del peso superior al 10% con respecto al peso utilizado para calcular la primera dosis del primer ciclo de tratamiento. No se podrá modificar la dosis durante un ciclo concreto.

Paso 2: Reconstituir los viales de Lumoxiti

Lumoxiti polvo para concentrado se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El envase no contiene agua para preparaciones inyectables.

Se suministra una solución (estabilizante) en la caja de Lumoxiti y se añade a la bolsa de perfusión antes de añadir el polvo para concentrado reconstituido. **No utilice esta solución (estabilizante) para reconstituir el polvo para concentrado.**

- Reconstituir cada vial de Lumoxiti polvo para concentrado con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables.
 - Dirigir el agua para preparaciones inyectables por las paredes del vial y no directamente por el polvo liofilizado.
 - La concentración final del vial de Lumoxiti polvo para concentrado reconstituido (es decir, del concentrado de Lumoxiti) es de 1 mg/ml.
- Girar suavemente el vial hasta que se disuelva por completo. Invertir el vial para asegurarse de que se disuelve todo el polvo del vial. No agitar.
- Inspeccionar visualmente que el concentrado de Lumoxiti sea transparente o ligeramente opalescente, incoloro o ligeramente amarillo y que no presenta partículas visibles. No utilizar si la solución está turbia, presenta cambios de color o contiene partículas.

Tras la reconstitución, proceder inmediatamente al proceso de dilución en los Pasos 3 y 4. No conservar el concentrado de Lumoxiti.

Paso 3: Preparar la bolsa de perfusión

La solución (estabilizante) solo se debe añadir a la bolsa de perfusión. La solución (estabilizante) se debe añadir a la bolsa de perfusión antes de añadir el concentrado de Lumoxiti.

Solo se debe utilizar 1 vial de solución (estabilizante) por bolsa de perfusión. Debe desecharse cualquier vial extra de solución (estabilizante).

- Obtener una bolsa para perfusión de 50 ml con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).
- Añadir 1 ml de solución (estabilizante) a la bolsa de perfusión.
 - Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.

Paso 4: Añadir el concentrado de Lumoxiti a la bolsa de perfusión

Extraer el volumen necesario (calculado a partir del Paso 1) de concentrado de Lumoxiti del(los) vial(es) reconstituido(s).

- Inyectar el concentrado de Lumoxiti del(los) vial(es) reconstituido(s) en la bolsa de perfusión que contiene 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) y 1 ml de solución (estabilizante).
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Inspeccionar visualmente la dilución del concentrado de Lumoxiti (es decir, la solución de Lumoxiti). No utilizar la solución si está turbia o contiene partículas.

Tras realizar este paso de la dilución, perfundir la solución de Lumoxiti (de la bolsa de perfusión final) inmediatamente (paso 5).

Paso 5: Administrar Lumoxiti

- Administrar inmediatamente la solución de Lumoxiti por vía intravenosa durante 30 minutos. Utilizar un equipo de perfusión provisto de un filtro en línea estéril, de baja unión a proteínas de 0,22 micras.
- No mezclar Lumoxiti ni administrarlo en perfusión con otros medicamentos.
- Después de la perfusión, lavar la vía de administración intravenosa con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) a la misma velocidad que la perfusión. Esto garantiza la administración de la dosis completa de Lumoxiti.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1522/001 2 viales + 1 vial
EU/1/20/1522/002 3 viales + 1 vial

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. **FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. **OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. **OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Viena
Austria

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional EPAS: Con el fin de evaluar de forma adicional la seguridad y eficacia de moxetumomab pasudotox en la práctica clínica habitual del tratamiento de pacientes con TL recidivante o resistente al tratamiento (que han recibido al menos 2 tratamientos sistémicos previos, incluido el tratamiento previo con un ANP), el TAC debe realizar y presentar los resultados de un estudio basado en los datos de un registro de la enfermedad en pacientes con TL de acuerdo con un protocolo acordado.	Anualmente como parte de la reevaluación anual

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lumoxiti 1 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión
moxetumomab pasudotox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 1 mg de moxetumomab pasudotox.
Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 1 mg/ml de moxetumomab pasudotox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polvo para concentrado
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato
Sacarosa
Glicina
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio

Solución (estabilizante)
Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión
2 viales de polvo para concentrado
3 viales de polvo para concentrado
1 vial de solución (estabilizante) - añadir solo a la bolsa de cloruro sódico

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de su reconstitución y dilución
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1522/001	2 viales + 1 vial
EU/1/20/1522/002	3 viales + 1 vial

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA (S) DE ADMINISTRACIÓN

Lumoxiti 1 mg polvo para concentrado
moxetumomab pasudotox
IV tras reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

AstraZeneca

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE SOLUCIÓN (ESTABILIZANTE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA (S) DE ADMINISTRACIÓN

Solución (estabilizante)
Lumoxiti

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

Añadir solo a la bolsa de cloruro sódico
AstraZeneca

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Lumoxiti 1 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión moxetumomab pasudotox

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lumoxiti y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lumoxiti
3. Cómo usar Lumoxiti
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lumoxiti
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lumoxiti y para qué se utiliza

Qué es Lumoxiti

Lumoxiti contiene el principio activo moxetumomab pasudotox.

Para qué se utiliza Lumoxiti

Lumoxiti se utiliza en monoterapia para tratar un tipo de cáncer raro denominado tricoleucemia (TL) en el que la médula ósea produce glóbulos blancos anormales. Está indicado para el uso en adultos cuando:

- el cáncer ha reaparecido o
- el tratamiento previo no ha funcionado.

Lumoxiti está indicado en pacientes que han recibido al menos otros 2 tratamientos para la TL, incluido un tipo de medicamento denominado análogo de nucleósido de purina.

Cómo actúa Lumoxiti

Lumoxiti actúa uniéndose a las células que tienen una proteína llamada CD22. Las células de TL tienen esta proteína. Después de unirse a las células de TL, el medicamento libera una sustancia en las células que hace que éstas mueran.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lumoxiti

No use Lumoxiti:

- si es alérgico a moxetumomab pasudotox o a alguno de los demás componentes de este medicamento (indicados en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Lumoxiti si:

- ha tenido alguna enfermedad de los vasos sanguíneos y del riñón llamada síndrome hemolítico urémico (SHU). El SHU es un efecto adverso grave de Lumoxiti (ver sección 4).

- se le han formado coágulos en vasos sanguíneos pequeños debido a una enfermedad conocida como microangiopatía trombótica (MAT).
- ha tenido algún trastorno por el cual se filtra el líquido de los vasos sanguíneos pequeños al cuerpo, denominado síndrome de fuga capilar (SFC). El SFC es un efecto adverso grave de Lumoxiti (ver sección 4).
- tiene problemas de riñón.

Los pacientes que hayan tenido previamente cualquiera de las afecciones anteriores pueden tener un mayor riesgo de tenerlas nuevamente durante el tratamiento con Lumoxiti. Si cree que alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o si tiene dudas), hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar este medicamento.

Pruebas y controles

Antes y durante el tratamiento con Lumoxiti, su médico puede controlar su tensión arterial y peso y hacerle algunas pruebas. Por ejemplo, análisis de sangre y muestras de orina para verificar si están funcionando bien sus riñones.

Niños y adolescentes

Lumoxiti no se debe utilizar en niños y adolescentes porque no se ha estudiado en pacientes con TL menores de 18 años debido a la extrema rareza de la TL en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y Lumoxiti

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Anticoncepción, embarazo y lactancia

Anticoncepción

Si es usted una mujer en edad fértil debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras recibe tratamiento con Lumoxiti. Debe continuar usando anticonceptivos durante al menos 30 días después de la última dosis. Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.

Embarazo

Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, ya que Lumoxiti puede dañar al feto.

- No utilice Lumoxiti durante el embarazo, a menos que usted y su médico consideren que es la mejor opción para usted.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Lumoxiti, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

Lactancia

Informe a su médico si está en período de lactancia o tiene previsto estarlo. Esto se debe a que se desconoce si Lumoxiti pasa a la leche materna.

- Usted y su médico deben decidir qué es lo mejor para usted y su bebé.
- Esto puede significar que dejará de dar el pecho y recibirá Lumoxiti o que dará el pecho y no recibirá Lumoxiti.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Lumoxiti afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, si siente que no es capaz de concentrarse lo suficientemente bien y reaccionar rápidamente, tenga cuidado al conducir o usar máquinas.

Lumoxiti contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Lumoxiti

Este medicamento debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario. Lumoxiti se le administrará en un hospital o clínica por un médico o enfermero con experiencia.

El médico determinará la dosis adecuada para usted según su peso.

Su médico o enfermero le administrará Lumoxiti mediante perfusión (goteo) en una vena (intravenosa) durante 30 minutos los Días 1, 3 y 5 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. Podrá recibir hasta 6 ciclos de tratamiento. Su médico decidirá cuántos ciclos de tratamiento necesita.

Antes de cada perfusión de Lumoxiti, se le administrarán otros medicamentos para ayudar a reducir los efectos adversos incluyendo las reacciones que puedan estar relacionadas con la perfusión (ver sección 4).

Se le administrarán líquidos mediante perfusión antes y después de cada perfusión de Lumoxiti para ayudar a prevenir el SHU. El SHU es un efecto adverso grave de este medicamento (ver sección 4). Es importante que beba de 2 a 3 litros de líquidos cada día durante los primeros 8 días de cada ciclo de tratamiento de 28 días siguiendo las recomendaciones de su médico.

Si falta a una cita para recibir Lumoxiti

Llame a su médico de inmediato para reprogramar su cita. Es muy importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Lumoxiti puede producir algunos efectos adversos graves. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si presenta alguno de los siguientes efectos adversos porque puede ser necesario tratarlos y puede ser necesario retrasar o interrumpir su tratamiento con Lumoxiti:

- Diarrea con sangre, dolor de estómago, vómitos, fiebre, cansancio, confusión, disminución de la cantidad de orina u orina oscura o sangrados o moretones inusuales. Estos pueden ser síntomas de una enfermedad de los vasos sanguíneos y del riñón llamada síndrome hemolítico urémico (SHU) (**frecuentes**, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Aumento rápido de peso, tensión arterial baja, mareo o aturdimiento, hinchazón de brazos o piernas, dificultad para respirar o tos. Estos pueden ser síntomas de una fuga de líquido de los vasos sanguíneos pequeños hacia el cuerpo llamado síndrome de fuga capilar (SFC) (**frecuentes**, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Pueden ocurrir reacciones durante la perfusión en cualquier momento durante la perfusión y en cualquier ciclo de tratamiento (**muy frecuentes**, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Los síntomas pueden consistir en dolor de cabeza, mareo, tensión arterial baja, dolor muscular, fiebre, escalofríos, náuseas o vómitos.

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- hinchazón de cara, ojos, brazos y piernas (edema)
- disminución de la cantidad de la proteína llamada albúmina en la sangre
- aumento de las enzimas hepáticas

- aumento de la concentración de creatinina en la sangre
- náuseas

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema de nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lumoxiti

Lumoxiti se administra en un hospital o clínica y el profesional sanitario es el responsable de su conservación. Las condiciones de conservación son:

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir:

- Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- No congelar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lumoxiti

- El principio activo es moxetumomab pasudotox. Cada vial de polvo contiene 1 mg de moxetumomab pasudotox. Tras la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 1 mg/ml de moxetumomab pasudotox.
- Los demás componentes del polvo son dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, sacarosa, glicina, polisorbato 80 e hidróxido de sodio (ver sección 2 “Lumoxiti contiene sodio”).
- La solución (estabilizadora) contiene ácido cítrico monohidrato, citrato sódico, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Lumoxiti y contenido del envase

Lumoxiti es un polvo para concentrado y solución para solución para perfusión.

- El polvo es de color blanco a blanquecino.
- La solución (estabilizadora) es una solución transparente entre incolora y ligeramente amarilla.

Cada envase de Lumoxiti puede contener:

- 2 viales de polvo para concentrado y 1 vial de solución (estabilizante) o
- 3 viales de polvo para concentrado y 1 vial de solución (estabilizante)

El polvo para concentrado y la solución (estabilizante) se suministran cada uno en viales de vidrio separados, cada uno con un tapón y un precinto de aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Francia

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Reino Unido
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Forma de administración

Lumoxiti se administra por vía intravenosa.

Lumoxiti polvo para concentrado debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Paso 1: Calcular la dosis

- Calcular la dosis (mg) y el número de viales de Lumoxiti polvo para concentrado (1 mg/vial) que se debe reconstituir.

$$\text{Número de viales de Lumoxiti polvo para concentrado} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{peso del paciente (kg)}}{1 \text{ mg/vial}}$$

- No redondear a la baja los viales parciales. Por ejemplo, una persona con un peso corporal de 55 kg necesitaría 3 viales de Lumoxiti polvo para concentrado.
- Individualizar la dosis en función del peso corporal real del paciente antes de la primera dosis del primer ciclo de tratamiento.
 - Solo se podrá modificar la dosis entre ciclos cuando se observe una variación del peso superior al 10% con respecto al peso utilizado para calcular la primera dosis del primer ciclo de tratamiento. No se podrá modificar la dosis durante un ciclo concreto.

Paso 2: Reconstituir los viales de Lumoxiti

Lumoxiti polvo para concentrado se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El envase no contiene agua para preparaciones inyectables.

Se suministra una solución (estabilizante) en la caja de Lumoxiti y se añade a la bolsa de perfusión antes de añadir el polvo para concentrado reconstituido. **No utilice esta solución (estabilizante) para reconstituir el polvo para concentrado.**

- Reconstituir cada vial de Lumoxiti polvo para concentrado con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables.
 - Dirigir el agua para preparaciones inyectables por las paredes del vial y no directamente por el polvo liofilizado.
 - La concentración final del vial de Lumoxiti polvo para concentrado reconstituido (es decir, del concentrado de Lumoxiti) es de 1 mg/ml.
- Girar suavemente el vial hasta que se disuelva por completo. Invertir el vial para asegurarse de que se disuelve todo el polvo del vial. No agitar.
- Inspeccionar visualmente que el concentrado de Lumoxiti sea transparente o ligeramente opalescente, incoloro o ligeramente amarillo y que no presenta partículas visibles. No utilizar si la solución está turbia, presenta cambios de color o contiene partículas.

Tras la reconstitución, proceder inmediatamente al proceso de dilución en los Pasos 3 y 4. No conservar el concentrado de Lumoxiti.

Paso 3: Preparar la bolsa de perfusión

La solución (estabilizante) solo se debe añadir a la bolsa de perfusión. La solución (estabilizante) se debe añadir a la bolsa de perfusión antes de añadir el concentrado de Lumoxiti.

Solo se debe utilizar 1 vial de solución (estabilizante) por bolsa de perfusión. Debe desecharse cualquier vial extra de solución (estabilizante).

- Obtener una bolsa para infusión de 50 ml con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).
- Añadir 1 ml de solución (estabilizante) a la bolsa de perfusión.
 - Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.

Paso 4: Añadir el concentrado de Lumoxiti a la bolsa de perfusión

Extraer el volumen necesario (calculado a partir del Paso 1) de concentrado de Lumoxiti de(los) vial(es) reconstituido(s).

- Inyectar el concentrado de Lumoxiti del(los) vial(es) reconstituido(s) en la bolsa de perfusión que contiene 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) y 1 ml de solución (estabilizante).
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Inspeccionar visualmente la dilución del concentrado de Lumoxiti (es decir, la solución de Lumoxiti). No utilizar la solución si está turbia o contiene partículas.

Tras realizar este paso de la dilución, perfundir la solución de Lumoxiti (de la bolsa de perfusión final) inmediatamente (paso 5).

Paso 5: Administrar Lumoxiti

Lumoxiti se administra por vía intravenosa.

- Administrar inmediatamente la solución de Lumoxiti por vía intravenosa durante 30 minutos. Utilizar un equipo de perfusión provisto de un filtro en línea estéril, de baja unión a proteínas de 0,22 micras.
- No mezclar Lumoxiti ni administrarlo en perfusión con otros medicamentos.

- Después de la perfusión, lavar la vía de administración intravenosa con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) a la misma velocidad que la perfusión. Esto garantiza la administración de la dosis completa de Lumoxiti.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Condiciones de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver más adelante la sección de periodo de validez.

Periodo de validez

Lumoxiti es para un solo uso.

Vial sin abrir:

- 4 años.

Concentrado de Lumoxiti (es decir, Lumoxiti polvo para concentrado reconstituido):

- El concentrado de Lumoxiti debe diluirse de inmediato.
- Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Solución de Lumoxiti (es decir, concentrado de Lumoxiti diluido en la bolsa de perfusión preparada):

- Tras la dilución del concentrado de Lumoxiti, perfundir la solución de Lumoxiti (en la bolsa de perfusión final) inmediatamente.
- El tiempo total transcurrido desde la reconstitución inicial del vial de Lumoxiti polvo para concentrado hasta el inicio de la perfusión no debe superar las 4 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C).
- Si la bolsa de perfusión no se utiliza inmediatamente, se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) y utilizarse en las 24 horas siguientes a la primera perforación del vial de Lumoxiti polvo para concentrado. No congelar ni agitar.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR
LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.

Medicamento con autorización anulada