

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lumoxiti 1 mg trab għal konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat fih 1 mg moxetumomab pasudotox.

Ir-rikostituzzjoni bl-ilma għall-injezzjonijiet tirriżulta f'konċentrazzjoni finali ta' kunnett ta' 1 mg/mL ta' moxetumomab pasudotox.

Moxetumomab pasudotox huwa prodott f'ċelloli ta' *Escherichia coli* bit-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab għal konċentrat: trab lijoofilizzat abjad għal offwajt.

Soluzzjoni (stabilizzatur): soluzzjoni ċara, bla kulur għal kemxejn safra, b'pH ta' 6.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lumoxiti bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja taċ-ċelloli ċiljati (HCL) rikaduta jew refrattarja wara li jkunu rċevew mill-inqas żewġ terapiji sistemiki minn qabel, inkluż it-trattament b'analogu nukleosid tal-purina (PNA).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Lumoxiti hija ta' 0.04 mg/kg mogħtija bhala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta fil-Jiem 1, 3, u 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti għandhom ikomplu t-trattament għal massimu ta' 6 ċikli, jew sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. It-trattament jista' jitwaqqaf skont id-diskrezzjoni tat-tabib jekk jinkiseb rispons shih (CR) mingħajr mard residwu minimu (MRD) qabel ma jintemmu s-6 ċikli.

Idratazzjoni

F'pazjenti li jiżnu aktar minn 50 kg, 1 L soluzzjoni izotonika (eż. dextrose 50 mg/mL [5%] u sodium chloride 9 mg/mL [0.9%] jew 4.5 mg/mL [0.45%] soluzzjoni għall-injezzjoni) għandhom jingħataw

għol-vini fuq medda ta' 2-4 sigħat qabel u wara kull infużjoni ta' Lumoxiti. Pazjenti li jiżnu inqas minn 50 kg jeħtieġu li jingħataw 0.5 L.

Il-pazjenti għandhom ikunu idratati b'mod adegwat. Il-pazjenti huma avżati biex jixorbu 3 L ta' fluwidi orali kull 24 siegħa f'Jiem 1 sa 8 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. F'pazjenti li jiżnu inqas minn 50 kg, huwa rakkomandat 2 L kuljum.

Il-bilanċ tal-fluwidu għandu jiġi mmonitorjat biex jiġi evitat ammont eċċessiv ta' fluwidu (ara sezzjoni 4.4).

Premedikazzjoni

Hija meħtieġa premedikazzjoni 30-90 minuta qabel kull infużjoni ta' Lumoxiti b'antistamina orali (eż. hydroxyzine jew diphenhydramine), mediċina kontra d-deni (eż. paracetamol), u antagonist ta' riċettur ta' istamina 2 (eż. ranitidine, famotidine, jew cimetidine).

Jekk isseħħ reazzjoni severa relatata mal-infużjoni, ara sezzjoni 4.4 għal iktar istruzzjonijiet.

Agġustamenti fid-doża

It-trattament b'Lumoxiti għandu jinżamm u/jew jitwaqqaf biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet avversi kif deskritt hawn taħt.

Is-sindrome uremiku emolitiku (HUS) u s-sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS) huma identifikati skont il-preżentazzjoni klinika (ara Tabella 1).

Tabella 1 Monitoraġġ għal HUS u CLS

	HUS	CLS
Parametru tal-Monitoraġġ	<p>Qabel kull infużjoni, iċċekkja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Livelli tal-emoglobina • Għadd tal-pjastrini • Kreatinina fis-seru • LDH • Bilirubina indiretta 	<p>Qabel kull infużjoni, iċċekkja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piż • Pressjoni tad-demem • Albumina
Valutazzjoni	<p>Ikkunsidra dijanjożi ta' HUS jekk ikun hemm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tnaqqis fil-emoglobina b'1 g/dL jew għadd ta' pjastrini <25,000/mm³ mhux relatati mal-marda sottostanti, u • Żjeda fil-kreatinina ta' Grad 2 (1.5 sa 3 darbiet il-linja bazi jew il-limitu massimu tan-normal) <p>Jekk ikun hemm suspett ta' HUS ibbażat fuq dan t'hawn fuq, iċċekkja mill-ewwel il-LDH fid-demem, il-bilirubina indiretta u l-iskistoċiti tal-ismear tad-demem għal evidenza ta' emolizi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jekk il-piż żdied b'≥10% minn Jum 1 ta' ċiklu u l-pazjent ikollu pressjoni baxxa, iċċekkja mill-ewwel għal edema periferali, ipoalbuminemija, u sintomi respiratorji, li jinkludu qtugh ta' nifs u sogħla. • Jekk ikun hemm suspett ta' CLS, iċċekkja għal tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu u evidenza ta' edema pulmonari u/jew effużjonijiet seosali.

Sindrome uremiku emolitiku (HUS)

Pazjenti li jkollhom HUS ta' Grad 2 jew oghla għandhom jirċievu miżuri xierqa ta' appoġġ u sostituzzjoni tal-fluwidi, b'monitoraġġ tal-kimika tad-demem, l-għadd shih tad-demem, u l-funzjoni tal-kliwi (inkluz monitoraġġ tal-kreatinina fis-seru u/jew eGFR) sakemm ifiqu (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2 Klassifikazzjoni u gwida ta' ġestjoni għal HUS

Grad ta' HUS	Dożaġġ ta' Lumoxiti
Grad 2 Evidenza ta' qerda ta' RBC (skistoċitozi) u insuffiċjenza tal-kliwi ħafifa mingħajr konsegwenzi kliniċi	Dewwem id-dożaġġ sakemm l-emolizi u l-kreatinina fis-seru jirkupraw għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Waqqaf Lumoxiti mar-rikorrenza.
Grad 3 Sejbiet tal-laboratorju b'konsegwenzi kliniċi (eż. emolizi b'insuffiċjenza tal-kliwi progressiva, tbenġil)	Waqqaf Lumoxiti.
Grad 4 Konsegwenzi ta' periklu għall-ħajja (eż emorragija fis-CNS jew trombozi/embolizmu jew insuffiċjenza tal-kliwi)	

Reazzjonijiet avversi kklassifikati skont il-verżjoni 4.03 tal-Kriterji għat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE).

Sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS)

Pazjenti li jkollhom CLS ta' Grad 2 jew ogħla għandhom jirċievu miżuri xierqa ta' appoġġ inkluż trattament b'kortikosteroidi orali jew ġol-vini, b'monitoraġġ tal-piż, tal-livelli ta' albumina, u tal-pressjoni tad-demem sakemm ifiġu (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 3 Klassifikazzjoni u gwida ta' ġestjoni għal CLS

Gradi ta' CLS	Dożaġġ ta' Lumoxiti
Grad 2 Sintomatiku; intervent indikat	Dewwem id-dożaġġ sakemm is-sintomi jgħaddu.
Grad 3 Sintomi severi; intervent indikat	Waqqaf Lumoxiti.
Grad 4 Konsegwenzi ta' periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat	

Reazzjonijiet avversi kklassifikati skont il-verżjoni 4.03 tal-Kriterji għat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE).

Żieda fil-kreatinina

Għal pazjenti bil-kreatinina fis-seru tal-linja bażi li tkun fil-limiti normali, id-dożaġġ għandu jiġi mdewwem għal żidiet fil-kreatinina ta' Grad 2 jew ogħla (aktar minn 1.5 darbiet il-linja bażi jew il-limitu massimu tan-normal). Lumoxiti għandu jitkompla mal-irkupru għal mill-inqas Grad 1 (1.0 sa 1.5 darbiet il-linja bażi, jew bejn il-limitu massimu tan-normal u 1.5 darbiet il-limitu massimu tan-normal).

Għal pazjenti bil-kreatinina fis-seru tal-linja ta' Grad 1 jew 2, dewwem id-dożaġġ għal żidiet fil-kreatinina ta' Grad 3 jew ogħla (aktar minn 3 darbiet il-linja bażi jew il-limitu massimu tan-normal). Lumoxiti għandu jitkompla mal-irkupru sal-grad tal-linja bażi jew inqas.

Irreferi għal sezzjoni 4.4 għal aktar informazzjoni dwar il-monitoraġġ u l-evalwazzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (età ta' >65 sena) (ara l-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi fis-sezzjoni 4.4, u Anzjani fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża ta' Lumoxiti għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif. Id-data li tappoġġja l-użu ta' moxetumomab pasudotox f'indeboliment tal-kliewi moderat hija limitata. Moxetumomab pasudotox ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (ara l-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi fis-sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża ta' Lumoxiti f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif. Moxetumomab pasudotox ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Lumoxiti fit-tfal li għadhom jitwiieldu sa 18-il sena fit-trattament ta' HCL.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Lumoxiti huwa għall-użu ġol-vini.

Is-soluzzjoni dilwita tingħata ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta. Għandu jintuża sett tal-infużjoni mgħammar b'filtru f'linja sterili li jehel f'it mal-proteini ta' 0.22 mikron.

Wara l-infużjoni, il-linja tal-ġhoti ġol-vini għandha tiġi mlaħalha b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni bl-istess rata tal-infużjoni. Dan jiżgura li tingħata d-doża shiha ta' Lumoxiti.

Għal struzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati.

Sindrome uremiku emolitiku (HUS)

HUS ġie rrapportat f'pazjenti ttrattati b'Lumoxiti u huwa kkaratterizzat mit-trijade ta' anemija emolitika mikroanġjopatika, tromboċitopenija u insuffiċjenza tal-kliewi progressiva (ara sezzjoni 4.8).

Lumoxiti għandu jiġi evitat f'pazjenti bi storja preċedenti ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA) severa jew HUS. Huma rakkomandati fluwidi profilattici waqt it-trattament b'Lumoxiti (ara sezzjoni 4.2). Fl-Istudju 1053, pazjenti b'għadd tal-pjastrini ta' $>100,000/\text{mm}^3$ irċiew doża baxxa ta' acetylsalicylic acid f'Jiem 1 sa 8 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għall-profilassi ta' insuffiċjenza tal-kliewi.

Il-kimika tad-demem u l-għadd shih tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati qabel kull doża u kif indikat klinikament waqt it-trattament. Il-monitoraġġ taċ-ċiklu tan-nofs huwa rakkomandat ukoll. Dijanjozi ta' HUS għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jiżviluppaw anemija emolitika, tromboċitopenija li tmur għall-agħar jew li tiżviluppa f'daqqa wahda, funzjoni tal-kliewi li tmur għall-agħar, zieda fil-bilirubina u/jew LDH, u li jkollhom evidenza ta' emolizi bbażata fuq l-iskistoċiti tal-ismear tad-demem periferali (ara sezzjoni 4.2).

L-avvenimenti ta' HUS jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jekk it-trattament jiġi mdewwem b'riskju akbar ta' insuffiċjenza tal-kliewi progressiva li teħtieġ dijalizi. Jekk ikun hemm suspett ta' HUS, għandhom jinbdew miżuri xierqa ta' appoġġ li jinkludu l-forniment ta' fluwidu u l-monitoraġġ

emodinamiku, u għandu jitqies rikoveru l-isptar kif indikat klinikament. Għal HUS ta' Grad 2, it-ttrattament b'Lumoxiti għandu jitwaqqaf sal-fejtan, u għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal HUS ta' Grad ≥ 3 (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS)

CLS għe rrapportat fost pazjenti ttrattati b'Lumoxiti u huwa kkaratterizzat minn ipoalbuminemija, pressjoni baxxa, sintomi ta' tagħbija eċċessiva ta' fluwidu u emokonċentrazzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Il-piż tal-pazjent u l-pressjoni tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati qabel kull infużjoni ta' Lumoxiti u kif indikat klinikament matul it-ttrattament. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal sinjali u sintomi ta' CLS inkluż zieda fil-piż ($>10\%$ minn Jum 1 taċ-ċiklu attwali), pressjoni baxxa, edema periferali, qtugħ ta' nifs jew sogħla, u edema pulmonari u/jew effużjonijiet serosali. Barra minn hekk, il-bidliet li ġejjin fil-parametri tal-laboratorju jistgħu jgħinu biex jiġi identifikat CLS: ipoalbuminemija, zieda fl-ematokrit, lewkoċitozi u tromboċitozi (ara sezzjoni 4.2).

CLS jista' jkun ta' periklu għall-hajja jew fatali jekk it-ttrattament jiġi mdewwem. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe hin isehħu sinjali jew sintomi ta' CLS. Pazjenti li jiżviluppaw CLS għandhom jirċievu miżuri xierqa ta' appoġġ, inkluż kortikosteroidi orali jew ġol-vini fl-istess hin, u rikoveru l-isptar kif indikat klinikament. Għal CLS ta' Grad 2, it-ttrattament b'Lumoxiti għandu jitwaqqaf sal-fejtan, u għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal CLS ta' Grad ≥ 3 (ara sezzjoni 4.2).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi

Pazjenti li jkollhom HUS, dawk ta' età ta' ≥ 65 sena jew dawk b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi jistgħu jkunu f'riskju akbar li l-funzjoni tal-kliewi tmur għall-agħar wara t-ttrattament b'Lumoxiti (ara sezzjoni 4.8). It-ttrattament b'Lumoxiti mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever preezistenti (tneħhija tal-kreatinina ta' < 29 mL/min).

Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata qabel kull infużjoni ta' Lumoxiti, u kif indikat klinikament matul it-ttrattament. Id-dożaġġ ta' Lumoxiti għandu jiġi mdewwem f'pazjenti b'żidiet ta' Grad >3 fil-kreatinina, jew hekk kif il-linja bażi tmur għall-agħar b'2 gradi jew aktar (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Jekk issehħ reazzjoni severa relatata mal-infużjoni, l-infużjoni ta' Lumoxiti għandha titwaqqaf u għandha tinbeda ġestjoni medika xierqa. Għandu jingħata kortikosteroidi orali jew ġol-vini madwar 30 minuta qabel il-bidu mill-ġdid, jew qabel l-infużjoni(jiet) ta' Lumoxiti li jmiss. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar medikazzjoni minn qabel biex tnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

Lumoxiti fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Moxetumomab pasudotox huwa immunotossina rikombinanti li tintrabat speċifikament maċ-ċelloli CD22+ B. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' moxetumomab pasudotox, l-ebda interazzjoni farmakokinetika jew farmakodinamika mhi mistennija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/kontraċettiv

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-ttrattament b'moxetumomab pasudotox u għal mill-inqas 30 jum wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx dejta dwar il-bniedem jew l-annimali biex jiġi vvalutat ir-riskju tal-użu ta' moxetumomab pasudotox waqt it-tqala. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu u s-sejbiet avversi osservati ta' moxetumomab pasudotox f'xadini nisa mhux tqal inkluż it-telf tal-piż tal-gisem, moxetumomab pasudotox jista' jkun mistenni li jikkawża tossiċità materna u embrijofetali meta jinghata lil mara tqila. Moxetumomab pasudotox m'għandux jinghata waqt it-tqala hlief meta l-benefiċċju potenzjali jkun akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

M'hemmx l-ebda informazzjoni dwar il-preżenza ta' moxetumomab pasudotox fil-halib tas-sider tal-bniedem, l-assorbiment u l-effetti fuq it-tarbija li tirċievi t-treddigh, jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-halib. Ir-riskju għat-tarbija li tirċievi t-treddigh mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'Lumoxiti, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-ebda sejba avversa ta' moxetumomab pasudotox ma giet osservata fuq il-piżijiet tal-organi riproduttivi jew l-istopatoloġija tal-organi riproduttivi wara d-dożagġ ta' xadini maturi sesswalment. M'hemmx dejta disponibbli biex jiġu determinati direttament l-effetti potenzjali fuq il-fertilità tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lumoxiti m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' Lumoxiti huwa bbażat fuq *data* minn 80 pazjent minn Studju 1053 (studju ta' Fażi 3).

Ir-reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) l-aktar komuni (>20%) ta' kwalunkwe grad kienu edema (52.5%), nawsja (35.0%), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (25.0%), ipoalbuminemija (21.3%) u zieda fit-transaminases (21.3%). L-ADR ta' Grad 3 jew 4 l-aktar komuni kienet HUS (6.3%).

Reazzjonijiet avversi li rriżultaw f'waqfien permanenti ta' Lumoxiti sehhew f'10.0% tal-pazjenti. Ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni li wasslet għat-twaqqif ta' Lumoxiti kienet HUS (5.0%). Ir-reazzjoni avversa li l-aktar li rriżultat f'dewmien fid-doża kienet zieda fil-kreatinina fis-seru (2.5%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

L-ADRs huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) f'MedDRA. Fi hdn kull SOC, l-ADRs huma kklassifikati skont il-frekwenza, bir-reazzjonijiet l-iktar frekwenti l-ewwel. Fi hdn kull grupp ta' frekwenza, l-ADRs huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom. Il-kategorija tal-frekwenza għal kull ADR hija definita bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi għal mediċina f'pazjenti b'HCL ittrattati b'Lumoxiti (n=80)

SOC	Reazzjonijiet avversi	Kategorija ta' frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Sindrome uremiku emolitiku	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoalbuminemija ^A	Komuni hafna
Disturbi vaskulari	Sindrome ta' tnixxija kapillari	Komuni

Disturbi gastro-intestinali	Nawsja	Komuni hafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Edema ^b	Komuni hafna
Investigazzjonijiet	Żieda fit-transaminases ^c	Komuni hafna
	Żieda fil-kreatinina fid-demmi	Komuni hafna
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^d	Komuni hafna

^a Ipoalbuminemia: tinkludi termini ppreferuti (PTs) ta' "ipoalbuminemia" u "tnaqis tal-albumina fid-demmi"

^b Edema: tinkludi l-PTs kollha ta' "edema periferali", "edema", "edema lokalizzata", "edema tal-wiċċ", "edema perjorbita", u "nefha periferali"

^c Żieda fit-transaminases: tinkludi "żieda fl-aspartatamminotransferazi" u/jew "żieda fl-alanina amminotransferazi"

^d Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni: tinkludi l-avvenimenti kollha irrispettivament mir-rabta, kif irrappurtat mill-investigatur jew kif definit b' mod retrospettiv bl-okkorrenza ta' żewġ avvenimenti jew aktar ta' uġiħ ta' ras, sturdament, pressjoni baxxa, mijalġija, deni, tertir ta' bard, nawsjja, u/jew rimettar fil-jum tal-infużjoni tal-medicina tal-istudju.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

HUS

Fl-Istudju 1053 f'pazjenti b'HCL ittrattati b'Lumoxiti, HUS seħħ fi 8.8% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'5.0% u Grad 4 f'1.3%.

Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' HUS kien ta' 33 jum (medda: 9-92), u jista' jseħħ waqt kwalunkwe ċiklu ta' trattament b'Lumoxiti. Hafna mill-kazijiet ta' HUS seħħew fl-ewwel 9 ijiem (medda: 1-16) ta' ċiklu ta' trattament. Iż-żmien medjan għall-fejqa ta' HUS kien ta' 23.5 ijiem (medda: 2-44). Il-kazijiet kollha ġew imfejqa, inklużi dawk li waqqfu Lumoxiti.

It-tneħħija tal-kreatinina medjana fi tmiem it-trattament (kif stmat minn Cockcroft-Gault) kienet oghla fost pazjenti mingħajr HUS (89 mL/min, medda 42-195) meta mqabbel ma' pazjenti b'HUS (76 mL/min, medda 19-96).

Għall-ġestjoni klinika ta' HUS, ara s-sezzjoni 4.4.

CLS

Fl-Istudju 1053 f'pazjenti b'HCL ittrattati b'Lumoxiti, CLS seħħ fi 8.8% tal-pazjenti, il-maġġoranza kienu ta' Grad 2. Kien hemm 2.5% avvenimenti ta' Grad 4.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' CLS kien 37 jum (medda: 5-92), u jista' jseħħ waqt kwalunkwe ċiklu ta' trattament. Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' CLS seħħew fl-ewwel 9 ijiem (medda: 1-24) ta' ċiklu ta' trattament. Is-CLS kollha ġew imfejqa, bi żmien medjan għall-fejqa ta' 36 jum (medda: 10-53).

Għall-ġestjoni klinika ta' CLS, ara s-sezzjoni 4.4.

Żieda fil-kreatinina fis-seru

Fl-Istudju 1053, żidiet fil-kreatinina sa massimu ta' 3 darbiet il-limitu massimu tan-normal ġew irrappurtati fi 11.3% tal-pazjenti. Fi tmiem it-trattament, il-livelli tal-kreatinina fis-seru kienu fil-limiti normali għall-maġġoranza (82.5%) tal-pazjenti. Il-livelli tal-kreatinina fis-seru baqgħu għoljin 'il fuq minn Grad 2 f'5% tal-pazjenti, tnejn minn dawn il-pazjenti kellhom HUS ta' Grad 3 jew 4.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kif irrappurtati mill-investigatur jew definiti retrospettivament bhala żewġ sintomi jew aktar ta' uġiħ ta' ras, sturdament, pressjoni baxxa, mijalġija, deni, tertir ta' bard, nawsjja, u/jew rimettar fil-jum tat-trattament bil-medicina tal-istudju seħħew f'25% tal-pazjenti,

inkluż Grad 3 fi 2.5% tal-pazjenti. Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jistgħu jseħhu matul kwalunkwe ciklu ta' trattament b'Lumoxiti (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fl-Istudju 1053, 39% tal-pazjenti ttrattati b'Lumoxiti kienu ta' età ta' 65 sena jew aktar. Il-pazjenti b'età ta' >65 sena kellhom tneħħija tal-kreatinina medjana aktar baxxa fil-linja bażi u fi tmiem it-trattament meta mqabbel ma' pazjenti b'età ta' <65 sena (78 u 69 mL/min kontra 114 u 98 mL/min, rispettivament).

Immunogeniċità

Fl-Istudju 1053, 88 % (70/80) tal-pazjenti kienu pożittivi għal ADA (qabel jew wara t-trattament). Tmienja u hamsin fil-mija (45/77) tal-pazjenti rriżultaw pożittivi għal antikorpi kontra l-mediċina (ADAs) qabel kwalunkwe trattament b'moxetumomab pasudotox, u 66 % (49/74) tal-pazjenti rriżultaw pożittivi għal ADAs waqt li kienu fuq it-trattament. Antikorpi newtralizzanti kontra moxetumomab pasudotox kienu osservati f'84 % tal-pazjenti (67/80) fi kwalunkwe ħin. Ma gie identifikat l-ebda effett klinikament rilevanti ta' ADA fuq is-sigurtà. Ara Immunogeniċità f'sezzjoni 5.2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali inniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifika għal doża eċċessiva ta' moxetumomab pasudotox. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħrajn, kodiċi ATC: L01XC34

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Moxetumomab pasudotox huwa immunotossina mmirata lejn CD22 imfassla biex tidderiegi l-azzjoni ċitotossika tal-essotossina *Pseudomonas* maqtugħa f'ċelloli li jesprimu r-riċettur CD22. CD22 huwa proteina transmembranika ristretta għal limfoċiti B b'densità simili jew ogħla ta' riċettur f'ċelloli tal-HCL meta mqabbla ma' ċelloli B normali. *Data* mhux klinika tindika li l-attività kontra l-kanċer ta' moxetumomab pasudotox hija minħabba l-irbit tal-immunotossina ma' ċelloli tat-tumur li jesprimu CD22, segwit mill-internalizzazzjoni tal-kumpless Lumoxiti-CD22 u l-ipproċessar biex tiġi rilaxxata l-essotossina attiva PE38. L-essotossina tiġi traslokata fiċ-ċitosol fejn tiddiżattiva l-fattur 2 tat-titwil (EF-2), u b'hekk tikkawża l-inibizzjoni tas-sinteżi tal-proteina li twassal għall-mewt apoptotiku taċ-ċellola.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'HCL, it-trattament b'Lumoxiti wassal għal tnaqqis fiċ-ċelloli CD19+ B li jiċċirkolaw. Fl-Istudju 1053, iċ-ċelloli CD19+ B li jiċċirkolaw tnaqqsu b'89% mil-linja bażi wara l-ewwel tliet infużjonijiet ta' Lumoxiti. Dan it-tnaqqis inżamm għal mill-inqas xahar wara t-trattament.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Lumoxiti ġew evalwati fl-Istudju 1053, studju multiċentriku, ta' ferġha waħda, ta' Fażi 3 f'pazjenti b'HCL rikaduta/refrattarja. L-Istudju 1053 sar f'pazjenti b'HCL jew varjant ta' HCL ikkonfermat istoloġikament li kienu rċevew trattament minn qabel b'mill-inqas 2 terapiji sistemici, inkluż PNA 1, bi hteġa ta' terapija bbażata fuq mill-inqas wiehed mill-kriterji li ġejjin: newtrofili $<1.0 \times 10^9/L$, pjastrini $<100 \times 10^9/L$, emoglobina $<10 \text{ g/dL}$ jew splenomegalija sintomatika.

L-istudju eskluda pazjenti li rċevew kimoterapija, immunoterapija jew radjoterapija fi żmien 4 ġimġhat mill-bidu tat-trattament, pazjenti bi storja ta' trapjant alloġeneiku tal-mudullun, pazjenti b'metastasi magħrufa fil-moħħ, distakk retinali jew korojdali, jew mard mhux ikkontrollat li jinkludi infezzjoni mhux ikkontrollata. Kriterji addizzjonali ta' esklużjoni kienu storja ta' tromboembolizmu, kundizzjonijiet iperkoagulanti kongenitali magħrufa, mikroanġjopatija trombotika/HUS jew evidenza klinika ta' koagulazzjoni intravaskulari mifruxa b'mod sever.

Ġew irregistrati total ta' 80 pazjent; 77 b'HCL klassiku u 3 b'varjant ta' HCL. L-età medjana kienet ta' 60 sena (medda 34 sa 84) sena, 79% kienu rġiel, u 94% kienu Kawkasi fl-analizi primarja. Fil-linja bażi, 98% tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. In-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 3 (medda 2 sa 11); il-pazjenti kollha rċevew terapija PNA preċedenti, inkluż 29% flimkien ma' rituximab. L-aktar reġimi ta' trattament oħra komuni li nġhataw qabel kienu monoterapija b'rituximab (51%), interferon alfa (25%), u inibitur BRAF (18%). Fil-linja bażi, 33% (26/80) tal-pazjenti kellhom emoglobina baxxa ($<10 \text{ g/dl}$), 68% (54/80) tal-pazjenti kellhom newtropenija ($<1.0 \times 10^9/L$), u 84% (67/80) tal-pazjenti kellhom għadd tal-pjastrini fil-linja bażi ta' $<100 \times 10^9/L$. Kważi nofs (48%) il-pazjenti kellhom milsa mkabbra fil-linja bażi. Waqt l-iskrinjar, 23.8% tal-pazjenti kellhom infezzjoni kontinwa li kienet ikkontrollata b'mod adegwat jew li għaddiet qabel il-bidu tat-trattament.

Il-pazjenti rċevew Lumoxiti 0.04 mg/kg bhala infużjoni għal-perjodu ta' 30 minuta fil-Jiem 1, 3, u 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għal massimu ta' 6 ċikli jew sa dokumentazzjoni ta' rispons shiħ (CR), progressjoni tal-marda, bidu ta' terapija alternattiva, jew tossiċità mhux aċċettabbli. Madwar 63% tal-pazjenti temmew 6 ċikli u 15% tal-pazjenti temmew it-trattament qabel 6 ċikli b'dokumentazzjoni ta' CR li kien negattiv għall-mard residwu minimu (MRD). Kunitat tar-rieżami indipendenti (IRC) wettaq evalwazzjonijiet tal-effikaċja permezz ta' kriterji tad-demem, tal-mudullun, u tal-immagiġni adattati minn studji tal-HCL preċedenti u linji gwida ta' kunsens.

L-eżitu ewlieni tal-effikaċja tal-Istudju 1053 kien CR li jibqa' fit-tul, kif ikkonfermat miż-żamma tar-remissjoni ematoloġika (emoglobina $\geq 11.0 \text{ g/dL}$, newtrofili $\geq 1500/\text{mm}^3$, u pjastrini $\geq 100,000/\text{mm}^3$ mingħajr trasfużjonijiet jew fattur tat-tkabbir għal mill-inqas 4 ġimġhat) aktar minn 180 jum wara CR ivvalutat minn IRC.

Fiz-żmien tal-analizi finali (data limitu tad-29 ta' April 2019), is-segwitu medjan kien ta' 24.6 xhur (medda 1 sa 72). Ir-risultati tal-effikaċja mill-Istudju 1053 huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5.

Tabella 5 Risultati tal-effikaċja f'pazjenti b'HCL fl-istudju 1053

	Analizi Finali
	IRC (N=80)
CR li jibqa' fit-tul, CR ma' HR, Tul ta' żmien ta' HR	
CR li jibqa' fit-tul (%) [95 % CI]	36 [26, 48]
CR ma' HR ≥ 360 jum, (%) [95 % CI]	33 [22, 44]
Tul ta' żmien ta' HR mill-bidu ta' CR, medjan f'xhur [95 % CI]	63 [36, 63]
CR u Żmien għal CR	
CR ^a (%) [95 % CI]	41 [30, 53]
Żmien għal CR, medjan f'xhur [95 % CI]	6 [5.7, 6.2]
Tul ta' żmien ta' CR, medjan f'xhur [95 % CI]	
HR, Tul ta' żmien ta' HR u Żmien għal HR	

Rata ta' HR (%) [95 % CI]	80 [70, 88]
Żmien għal HR, medjan f'xhur [95 % CI]	1 [1.0, 1.2]
Tul ta' żmien ta' HR mill-bidu ta' HR, medjan f'xhur [95 % CI]	46 [26, 72]
OR, Żmien għal OR, Tul ta' żmien ta' OR	
Rata ta' OR (%) [95 % CI]	75 [64, 84]
Żmien għal OR, medjan f'xhur [95 % CI]	6 [5.7, 5.9]
Tul ta' żmien ta' OR, medjan f'xhur [95 % CI]	67 [25, 67]
Rispons parzjali (PR) ^b (%)	34
Marda stabbli (SD) ^c (%)	15

IRC = Ivvalutat minn Kumitat tar-Rieżami Indipendenti; HR = Remissjoni Ematoloġika; CI = Intervall ta' Kunfidenza; CR = Rispons Shih; OR = Rispons Globali.

^a CR iddefinit bhala t-tehhija tal-mudullun taċ-ċelloli ċiljati permezz tat-tebgha ta' rutina ta' Hematoxylin u Eosin, riżoluzzjoni radjoloġika ta' limfadenopatija li kienet teżisti u/jew organomegalija minn qabel, u remissjoni ematoloġika

^b PR iddefinit bhala tnaqqis jew normalizzazzjoni ta' $\geq 50\%$ ($<500/\text{mm}^3$) fl-ghadd ta' limfoċiti fid-demem periferali, tnaqqis ta' limfadenopatija u/jew organomegalija li kienet teżisti minn qabel, u remissjoni ematoloġika.

^c SD iddefinit bhala tnaqqis ta' $>50\%$ fl-ghadd ta' limfoċiti fid-demem periferali, tnaqqis ta' limfadenopatija u/jew organomegalija li kienet teżisti minn qabel, u remissjoni ematoloġika jew titjib ta' 50% fuq il-linja bazi għall-parametri ematoloġiċi jekk ma jgħux issodisfati l-kriterji ta' remissjoni ematoloġika.

MRD kien evalwat mill-IRC permezz ta' valutazzjoni immunoistokimika tal-bijopsiji tal-mudullun. Meta saret l-analizi finali, mit-33 pazjent li kisbu CR ivvalutat mill-IRC, 82% (27/33) kienu negattivi għal MRD u 26 mid-29 pazjent (89.7%) li kisbu CR li jibqa' fit-tul kienu negattivi għal MRD. It-tul ta' żmien medjan ta' CR kien ta' 12.0-il xahar għal pazjenti pożittivi għal MRD (n = 6) u 62.8 xhur għal pazjenti negattivi għal MRD (n = 27).

Analizi ta' sottogrupperi speċifikati minn qabel ta' punti aħħar primarji u sekondarji twettqu għall-popolazzjoni ITT li jinkludu l-età (<65 sena, ≥ 65 sena), is-sess, l-istat tal-milsa fil-linja bazi (splenektomija, <14 cm, ≥ 14 cm), in-numru ta' trattamenti preċedenti b'PNA (1, 2, >2) u istoloġija ta' HCL (klassiku, varjant). L-analizijiet urew li l-effett fuq ir-rata ta' CR li jibqa' fit-tul u r-rata ta' CR fil-maġġoranza tas-sottogrupperi evalwati kienu konsistenti mar-riżultati għall-popolazzjoni ITT. Għal individwi ta' >65 sena, ir-rata ta' CR li jibqa' fit-tul kienet ta' 19% (95% CI: 8%, 38%) u r-rata ta' CR ivvalutata mill-IRC kienet ta' 26% (95% CI: 12%, 47%). Id-data hija limitata għas-sottogrupperi tal-isplenektomija u li huma varjanti ta' HCL. Ma gie rrapportat l-ebda CRS; 2 minn 4 pazjenti fis-sottogrupper tal-isplenektomija u 1 minn 3 pazjenti fis-sottogrupper tal-varjant ta' HCL kisbu PR.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Lumoxiti f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-HCL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Informazzjoni oħra

Dan il-prodott mediċinali gie awtorizzat taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiha dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohroġ kull sena u se taġġorna dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' moxetumomab pasudotox giet studjata fi 68 pazjent b'HCL b'doza ta' 0.04 mg/kg mogħtija ġol-vini għal perjodu ta' 30 minuta fil-Jiem 1, 3, u 5 ta' ċiklu ta' 28 jum. L-esponiment PK żdied wara infużjonijiet sussegwenti meta mqabbel mal-ewwel infużjoni, li x'aktarx huwa relatat mat-tnaqqis ta' ċelloli B malinni wara t-trattament b'moxetumomab pasudotox u t-tnaqqis sussegwenti tas-sink tas-CD22. Il-livelli l-aktar baxxi kollha tal-koncentrazzjoni kienu negligibbli, li jindika li ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni sistemika ta' moxetumomab pasudotox.

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analiżi PK mhux kompartmentali u b' mod konsistenti mar-restrizzjoni għall-fluwidu ekstraċellulari, il-volum ta' distribuzzjoni medju taċ-Ċiklu 1 Jum 5 kien ta' 6.06 L, b' varjabilità bejn individwu u iehor (CV) ta' 46.3 %.

Bijotrasformazzjoni

Il-passaġġ eżatt li permezz tiegħu jiġi metabolizzat moxetumomab pasudotox, ma ġiex ikkaratterizzat. Bħall-aġenti terapewtiċi tal-proteini l-oħra, moxetumomab pasudotox huwa mistenni li ssirli degradazzjoni proteolitika f' peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz tal-passaġġi kataboliċi.

Eliminazzjoni

Abbażi ta' analiżi PK mhux kompartmentali, it-tneħħija sistemika medja (CV%) stmata taċ-Ċiklu 1 Jum 5 ta' moxetumomab pasudotox kienet ta' 4.8 L/siegħa (82.3 %) u l-medja tan-nofs haġja tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) kienet ta' 2.32 sigħat (medda: 0.17 sa 57.4). In-nofs haġja tal-eliminazzjoni wara l-ewwel doża (Ċiklu 1 Jum 1) setgħet tiġi stmata biss f' 6 minn 68 pazjent ($t_{1/2}$ medja=0.98 sigħat).

Il-passaġġi primarji ta' eliminazzjoni ta' moxetumomab pasudotox huma huma preżunti li jinkludu l-internalizzazzjoni medjata mis-CD22 u l-proteolizi jew il-kataboliżmu. It-tneħħija mill-kliwi ma ġiex studjata għal moxetumomab pasudotox. *Data* minn kompost prekursor simili tindika li l-proteina intatta tiġi eliminata fl-awrina. Madankollu, it-tneħħija mill-kliwi mhijiex mistennija li tkun passaġġ ewlieni ta' eliminazzjoni minhabba d-daqs molekulari.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età (34 sa 84 sena), is-sess, ir-razza, indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali > ULN sa 1.5 x ULN jew AST > ULN; n=7), jew indeboliment tal-kliwi hafif (tneħħija tal-kreatinina 60-89 mL/min; n=19), ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' moxetumomab pasudotox, abbażi ta' analiżi ta' *data* PK mhux kompartmentali skont il-kovarjati. B' dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem, ġiet osservata tendenza ta' espożizzjoni miżjuda hekk kif jiżdied il-piż. Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal din id-demografija.

Moxetumomab pasudotox ma ġiex studjat f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied moderat jew sever (bilirubina totali >1.5 ULN jew AST = Kwalunkwe) u b' indeboliment tal-kliwi moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina <60 mL/min).

Immunogeniċità

Hemm tendenza ta' C_{max} imnaqqa hekk kif jiżdied it-titre ta' ADA f' ċikli ta' trattament aktar tard (Ċiklu 3 u lil hinn); madankollu, dawn ir-riżultati mhumiex konklussivi minhabba l-limitazzjoni tal-metodu bjoanalitiku għal moxetumomab pasudotox f' titri ta' ADA għoljin.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

Ma twettaq l-ebda studju biex jiġi vvalutat il-potenzjal karċinoġeniku jew ġenotossiku ta' moxetumomab pasudotox.

Effett tossiku minn doži ripetuti

Moxetumomab pasudotox ġie studjat f' xadini cynomolgus għal 13-il ġimgha. F' doži ta' >10 darbiet id-doża rakkomandata mill-bniedem, degenerazzjoni minima sa moderata tat-tessut tal-qalb ġiet osservata mikroskopikament mingħajr tibdil korrispondenti fl-ECG. F' doži ta' madwar 34 darba d-doża rakkomandata fil-bniedem, evidenza mikroskopika ta' glijozi u degenerazzjoni assjali ġiet osservata fil-mohħ u fis-sinla tad-dahar, rispettivament, flimkien ma' ossevazzjonijiet ta' roġħda fil-ġisem.

Tossikoloġija riproduttiva

Ma sarux studji dwar il-fertilità fl-annimali b' moxetumomab pasudotox. Fi studju ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti bl-użu ta' xadini cynomolgus li kienu sesswalment maturi, ma ġiet

osservata l-ebda sejba avversa fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel jew tan-nisa b' dozi ta' madwar 34 darba d-doża rakkomandata fil-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab għal konċentrat

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate

Sucrose

Glycine

Polysorbate 80

Sodium hydroxide

Soluzzjoni (stabilizzatur)

Citric acid monohydrate

Sodium citrate

Polysorbate 80

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

Ma għewx ossevati inkompatibilitajiet bejn Lumoxiti u 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride f' borż għal ġol-vini tal-polyvinylchloride jew polyolefin.

Taghtix flimkien ma' prodotti mediċinali oħra mill-istess linja ġol-vini.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

4 snin.

Konċentrat ta' Lumoxiti (jiġifieri Lumoxiti trab għal konċentrat rikostitwit)

Il-konċentrat ta' Lumoxiti għandu jiġi dilwit aktar immedjatament.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament, hlief jekk il-metodu ta' rikostituzzjoni jipperkludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet tal-hażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Soluzzjoni ta' Lumoxiti (jiġifieri konċentrat dilwit ta' Lumoxiti fil-borża tal-infużjoni ppreparata)

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' 2°C - 8°C jew 4 sigħat f' temperatura ambjentali sa 25 C.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' 2°C - 8°C, hlief jekk id-dilwizzjoni tkun seħhet f' kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen u ttrasporta fi frigg (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Lumoxiti 1 mg trab għal konċentrat jiġi pprovdut f'kunjett tal-ħgieg tat-Tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju blu skur tat-tip flip-off.

Is-soluzzjoni ta' 1 mL (stabilizzatur) tiġi pprovduta f'kunjett tal-ħgieg tat-Tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju griż skur tat-tip flip-off.

Kull pakkett fih:

- 2 kunjetti ta' trab għal konċentrat u kunjett 1 ta' soluzzjoni (stabilizzatur) jew
- 3 kunjetti ta' trab għal konċentrat u kunjett 1 ta' soluzzjoni (stabilizzatur)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Għal użu ta' darba biss. Lumoxiti trab għal konċentrat għandu jiġi rikostitwit u dilwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika.

Pass 1: Ikkalkula d-doża

- Ikkalkula d-doża (mg) u n-numru ta' kunjetti ta' Lumoxiti trab għal konċentrat (1 mg/kunjett) li jridu jiġu rikostitwiti.
Numru ta' kunjetti ta' Lumoxiti trab għal konċentrat = $\frac{0.04 \text{ mg/kg} \times \text{piż tal-pazjent (kg)}}{1 \text{ mg/kunjett}}$
 - Tqarribx il-valur għal kunjetti parzjali. Pereżempju, persuna li l-piż tal-ġisem tagħha huwa ta' 55 kg ikollha bżonn 3 kunjetti ta' Lumoxiti trab għal konċentrat.
- Individwalizza d-dożaġġ skont il-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent qabel l-ewwel doża tal-ewwel ċiklu ta' trattament.
 - Bidla fid-doża għandha ssir biss bejn iċ-ċikli meta tiġi osservata bidla fil-piż ta' aktar minn 10% mill-piż użat biex tiġi kkalkulata l-ewwel doża tal-ewwel ċiklu ta' trattament. M'għandha ssir l-ebda bidla fid-doża matul ċiklu partikolari.

Pass 2: Irrikostitwixxi l-kunjetti ta' Lumoxiti

Lumoxiti trab għal konċentrat għandu jiġi rikostitwit b' ilma għall-injezzjonijiet. L-ilma għall-injezzjonijiet mhux pprovdut fil-pakkett.

Soluzzjoni (stabilizzatur) tiġi pprovduta ġol-kartuna ta' Lumoxiti u tiżdied mal-borża tal-infużjoni qabel ma jiżdied it-trab rikostitwit għall-konċentrat. **Tużax din is-soluzzjoni (stabilizzatur) għar-rikostituzzjoni tat-trab għal konċentrat.**

- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Lumoxiti trab għal konċentrat b' 1.1 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet.
 - Ara li l-ilma għall-injezzjoni jmur tul il-hitan tal-kunjett u mhux direttament fit-trab lijoġfilizzat.
 - Il-konċentrazzjoni finali tal-kunjett tat-trab għal konċentrat rikostitwit ta' Lumoxiti (jiġifieri konċentrat ta' Lumoxiti) hija ta' 1 mg/mL.
- Hawwad il-kunjett bil-mod sakemm tinhall kompletament. Aqleb il-kunjett biex tiżgura li t-trab kollu fil-kunjett ikun inhall. Thawdux.
- Eżamina viżwalment li l-konċentrat ta' Lumoxiti huwa ċar sa ffit opalexxenti, bla kulur sa kemxejn safrani, u hieles minn frak viżibbli. Tużax jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skulurita jew jekk ikun fiha l-frak.

Wara r-rikostituzzjoni, kompli immedjatament bil-proċess ta' dilwizzjoni fil-Passi 3 u 4. Tahżinx il-konċentrat ta' Lumoxiti.

Pass 3: Ipprepara l-borża tal-infuzjoni

Is-soluzzjoni (stabilizzatur) għandha tiġi miżjuda mal-borża tal-infuzjoni biss. Is-soluzzjoni (stabilizzatur) għandha tiġi miżjuda mal-borża tal-infuzjoni qabel ma jiġi miżjud il-konċentrat ta' Lumoxiti.

Għal kull borża tal-infuzjoni għandu jintuża kunjett 1 biss ta' soluzzjoni (stabilizzatur). Kwalunkwe kunjett(i) ta' soluzzjoni (stabilizzatur) addizzjonali għandu/għandhom jintrema/jintremew.

- Ikseb borża tal-infuzjoni ta' 50 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.
- Żid 1 mL ta' soluzzjoni (stabilizzatur) fil-borża tal-infuzjoni.

Aqleb bil-mod il-borża ta' taht fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawdux.

Pass 4: Żid il-konċentrat ta' Lumoxiti mal-borża tal-infuzjoni

Igħbed il-volum mehtieġ (ikkalkulat minn Pass 1) tal-konċentrat ta' Lumoxiti mill-kunjett(i) rikostitwit(i).

- Injetta l-konċentrat ta' Lumoxiti mill-kunjett(i) rikostitwit(i) għal gol-borża tal-infuzjoni li jkun fiha 50 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni u soluzzjoni ta' 1 mL (stabilizzatur).
- Aqleb bil-mod il-borża ta' taht fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawdux.
- Spezzjona viżwalment il-konċentrat ta' Lumoxiti (jiġifieri s-soluzzjoni ta' Lumoxiti). Tużax jekk din is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun fiha xi frak.

Wara dan il-pass tad-dilwizzjoni, aghmel infuzjoni tas-soluzzjoni ta' Lumoxiti (mill-borża tal-infuzjoni finali) immedjatament (pass 5).

Pass 5: Agħti Lumoxiti

- Agħti immedjatament is-soluzzjoni ta' Lumoxiti gol-vini fuq medda ta' 30 minuta. Uża sett tal-infuzjoni mghammar b'filtru f'linja sterili u li jhel fit mal-proteini ta' 0.22 mikron.-
- Thallatx Lumoxiti jew tagħtihx bhala infuzjoni ma' prodotti mediċinali oħra.
- Wara l-infuzjoni, laħlah il-linja tal-ghoti gol-vini b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni bl-istess rata tal-infuzjoni. Dan jiżgura li tinghata d-doża shiha ta' Lumoxiti.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1522/001 2 kunjetti + 1 kunjett
EU/1/20/1522/002 3 kunjetti + 1 kunjett

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr, Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vjenna
L-Awstrija

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex is-sigurtà u l-effikaċja ta' moxetumomab pasudotox jiġu evalwati ulterjorment taht prattika klinika ta' rutina għat-trattament ta' pazjenti b'HCL rikaduta jew refrattorja (li rċevew tal-inqas 2 terapiji sistemiċi preċedenti, inkluż trattament preċedenti b'PNA), il-MAH jenhtieg li jwettaq u li jibgħat ir-riżultati ta' studju bbażat fuq <i>data</i> minn registru tal-mard f'pazjenti HCL skont protokoll miftiehem.</p>	<p>Ta' kull sena bhala parti mir-rivalutazzjoni annwali</p>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lumoxiti 1 mg trab għal konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni
moxetumomab pasudotox

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed ta' trab fih 1 mg moxetumomab pasudotox.
Wara r-rikostituzzjoni bl-ilma għall-injezzjonijiet kull kunnett fih 1 mg/mL moxetumomab pasudotox.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:

Trab għal konċentrat
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sucrose
Glycine
Polysorbate 80
Sodium hydroxide

Soluzzjoni (stabilizzatur)
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni
2 kunjetti ta' trab għal konċentrat
3 kunjetti ta' trab għal konċentrat
kunnett 1 ta' soluzzjoni (stabilizzatur) - žid mal-borża ta' sodium chloride biss

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen u ttrasporta fi frigg (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1522/001 2 kunjetti + 1 kunjett
EU/1/20/1522/002 3 kunjetti + 1 kunjett

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT TAT-TRAB

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Lumoxiti 1 mg trab għal konċentrat
moxetumomab pasudotox
Ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

AstraZeneca

Prodott mediċinali li mgħadux awtorizzat

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT TAS-SOLUZZJONI (STABILIZZATUR)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Soluzzjoni (stabilizzatur)
Lumoxiti

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

Żid mal-borża ta' sodium chloride biss
AstraZeneca

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lumoxiti 1 mg trab għal konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni moxetumomab pasudotox

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Lumoxiti u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Lumoxiti
3. Kif se jinghata Lumoxiti
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Lumoxiti
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Lumoxiti u għalxiex jintuza

X'inhum Lumoxiti

Lumoxiti fih is-sustanza attiva moxetumomab pasudotox.

Għalxiex jintuza Lumoxiti

Lumoxiti jintuza waħdu biex jittratta kanċer rari li jissejjaħ lewkimja taċ-ċelloli ċiljati (HCL) li fih il-mudullun jagħmel ċelloli bojod tad-demem anormali. Dan huwa maħsub għall-użu fl-adulti meta:

- il-kanċer reġa' lura jew
- it-trattament preċedenti ma hadimx.
- Lumoxiti huwa għal pazjenti li rċevew mill-inqas 2 trattamenti oħra għall-HCL tagħhom, inkluż tip ta' mediċina msejha analoga tan-nukleosid purina.

Kif jaħdem Lumoxiti

Lumoxiti jaħdem billi jehel maċ-ċelloli li għandhom proteina msejha CD22. Iċ-ċelloli tal-HCL għandhom din il-proteina. Wara li tehel maċ-ċelloli tal-HCL, il-mediċina tagħti sustanza fiċ-ċelloli li tikkawza ċ-ċellola tal-HCL biex tmut.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Lumoxiti

TUŻAX Lumoxiti:

- jekk inti allergiku għal moxetumomab pasudotox jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuza Lumoxiti jekk inti:

- kellek marda tal-vażu tad-demem u tal-kliewi li tissejjaħ sindrome uremiku emolitiku (HUS) HUS huwa effett sekondarju serju ta' Lumoxiti (ara sezzjoni 4).

- ifformawlek emboli fil-važi tad-demmi iż-żgħar minhabba kundizzjoni li tissejjah mikroangiopatija trombotika (TMA) severa.
- kellek kundizzjoni fejn il-fluwidu jnaxxi mill-važi tad-demmi iż-żgħar tiegħek għal go ġismek li jissejjah sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS). CLS huwa effett sekondarju serju ta' Lumoxiti (ara sezzjoni 4).
- għandek problemi tal-kliewi.

Pazjenti li fil-passat kellhom xi waħda mill-kundizzjonijiet imsemmija hawn fuq jistgħu jkunu f'riskju akbar li jergħu jesperjenzawhom waqt li jkunu qed jirċievu trattament b'Lumoxiti. Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju), kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża din il-medicina.

Testijiet u ċekkjar

Qabel u waqt it-trattament b'Lumoxiti, it-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-pressjoni tad-demmi u l-piż tiegħek u jagħmel xi testijiet. Pereżempju, jistgħu jkunu meħtieġa testijiet tad-demmi u kampjuni tal-awrina biex jiġi ċċekkjat kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Lumoxiti m'għandux jintuza fi tfal u adolexxenti minhabba li ma giex studjat f'pazjenti b'HCL li għandhom inqas minn 18-il sena minhabba r-rarità estrema ta' HCL f'dawn il-gruppi ta' età.

Medicini oħra u Lumoxiti

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħjar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Kontraċezzjoni, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni

Għandek tuża kontroll effettiv tat-twelid jekk inti mara li tista' toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Lumoxiti. Għandek tibqa' tuża l-kontroll tat-twelid għal mill-inqas 30 jum wara l-aħjar doża tiegħek. Iddiskuti mat-tabib tiegħek l-iktar metodi xierqa ta' kontroll tat-twelid.

Tqala

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan għaliex Lumoxiti jista' jagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.

- M'għandekx tuża Lumoxiti waqt it-tqala, hlief jekk inti u t-tabib tiegħek taqblu li din hija l-aħjar għażla.
- Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament b'Lumoxiti - informa lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qiegħda tredda'. Mhux magħruf jekk Lumoxiti jgħaddix fil-halib tas-sider tiegħek.

- Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tiegħek.
- Dan jista' jfisser li inti mhux se tredda' u se tirċievi Lumoxiti jew li se tredda' u mhux se tirċievi Lumoxiti.

Sewqan u thaddim ta' magni

Lumoxiti x'aktarx li ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk thossok li ma tistax tikkonċentra tajjeb biżżejjed u tirreagixxi malajr, oqgħod attent meta ssuq jew thaddem magni.

Lumoxiti fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif se jingħata Lumoxiti

Din il-medicina ghandha tigi rikostitwita u dilwita minn professjonist tal-kura tas-sahha. Lumoxiti se jinghatalek fi sptar jew klinika, minn tabib jew infermier b'esperjenza.

It-tabib se jahdimlek id-doza xierqa ghalik ibbazata fuq il-piz tieghek.

It-tabib jew l-infermier tieghek se jaghtik Lumoxiti permezz ta' infuzjoni (dripp) gol-vina tieghek (gol-vini) fuq perjodu ta' 30 minuta fil-jiem 1, 3, u 5 ta' kull ciklu ta' trattament ta' 28 jum. Tista' tircievi sa 6 cikli ta' trattament. It-tabib tieghek se jiddeciedi kemm-il ciklu ta' trattament ghandek bzonn.

Qabel kull infuzjoni ta' Lumoxiti, inti se tinghata medicini ohra biex jghinu jnaqqsu l-effetti sekondarji inkluzi r-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (ara sezzjoni 4).

Inti se tinghata fluwidi b'infuzjoni qabel u wara kull infuzjoni b'Lumoxiti biex jghinu fil-prevenzjoni ta' HUS. HUS huwa effett sekondarju serju ta' din il-medicina (ara sezzjoni 4). Huwa importanti li tixrob minn 2 sa 3 litri ta' fluwidi kuljum ghall-ewwel 8 jiem kull ciklu ta' trattament ta' 28 jum kif rakkomandat mit-tabib tieghek.

Jekk ma tmurx ghal appuntament biex tinghata Lumoxiti

Cempel lit-tabib tieghek minnufih biex taghmel appuntament mill-gdid. Huwa importanti hafna li ma taqbiżx doza ta' din il-medicina.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Lumoxiti jista' jikkawza xi effetti sekondarji serji. Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament jekk ikollok xi wicied mill-effetti sekondarji li ghejjin peress li jista' jkun hemm il-bzonn li dawn jigu ttrattati u t-trattament tieghek b'Lumoxiti jista' jkollu bzonn jigi mdewwem jew jitwaqqaf:

- Dijarea bid-demmm, ugigh fl-istonku, remettar, deni, thossok ghajjen, konfużjoni, tnaqqis fl-ammont ta' awrina jew awrina skura jew fsada jew tbengil mhux tas-soltu. Dawn jistghu jkunu sintomi ta' marda tal-vażu tad-demmm u tal-kliewi li tissejjah sindrome uremiku emolitiku (HUS) (**komuni**, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10).
- Żieda rapida fil-piz, pressjoni baxxa, sturdament jew mejt, nefha f' dirghajk jew f' riglejk, qtugh ta' nis, jew soghla. Dawn jistghu jkunu sintomi ta' fluwidu li jnixxi minn važi tad-demmm zghar ghal go gismek li jissejjah sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS) (**komuni**, jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10).
- Reazzjonijiet waqt l-infuzjoni jistghu jsehhu fi kwalunkwe hin matul l-infuzjoni tieghek u kwalunkwe ciklu ta' trattament (**komuni hafna**, jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10). Is-sintomi jistghu jkunu ugigh ta' ras, sturdament, pressjoni baxxa, ugigh fil-muskoli, deni, tertir ta' bard, dardir, jew rimettar.

Effetti sekondarji ohra:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- nefha fil-wicċ, ghajnejn, dirghajn u riglejn (edema)
- tnaqqis fl-ammont ta' proteina msejha albumina fid-demmm
- zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied
- zieda fil-livelli ta' kreatinina fid-demmm

- dardir

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lumoxiti

Lumoxiti se jinghatalek fi sptar jew klinika u l-professionist tal-kura tas-saħħa se jkun responsabbli għall-ħażna tiegħu. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa:

- Aħzen u ttrasporta fi frigg (2°C sa 8°C).
- Aħzen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tagħmlux fil-friza.

Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lumoxiti

- Is-sustanza attiva hi moxetumomab pasudotox. Kull kunjett ta' trab fih 1 mg ta' moxetumomab pasudotox. Wara r-rikostituzzjoni bl-ilma għall-injezzjonijiet, kull kunjett fih 1 mg/mL moxetumomab pasudotox.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra fit-trab huma sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sucrose, glycine, polysorbate 80 u sodium hydroxide (ara sezzjoni 2 "Lumoxiti fih sodium").
- Is-soluzzjoni (stabilizzatur) fiha citric acid monohydrate, sodium citrate, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Lumoxiti u l-kontenut tal-pakkett

Lumoxiti huwa trab għal konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni.

- It-trab huwa abjad għal offwajt.
- Is-soluzzjoni (stabilizzatur) hija soluzzjoni ċara bla kulur għal kemxejn safra.

Kull pakkett ta' Lumoxiti fih jew:

- 2 kunjetti ta' trab għal konċentrat u kunjett 1 ta' soluzzjoni (stabilizzatur) jew
- 3 kunjetti ta' trab għal konċentrat u kunjett 1 ta' soluzzjoni (stabilizzatur)

It-trab għal konċentrat u s-soluzzjoni (stabilizzatur) jiġu pprovduti f'kunjetti tal-ħġieġ separati kull wieħed b'tapp u sigill tal-aluminju.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

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

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'cirkustanzi eccezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina. L-Agenzija Ewropea ghall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni gdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jigi aggornat kif mehtieg.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea ghall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss ghall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Lumoxiti huwa għall-użu gol-vini.

Lumoxiti trab għal koncentrat għandu jigi rikostitwit u dilwit minn professjonist tal-kura tas-sahha permezz ta' teknika asettika.

Pass 1: Ikkalkula d-doża

- Ikkalkula d-doża (mg) u n-numru ta' Lumoxiti trab għall-kunjetti ta' koncentrat (1 mg/kunjett) li għandhom jigu rikostitwiti.

$$\text{Numru ta' kunjetti ta' Lumoxiti trab għal koncentrat} = \frac{0.04 \text{ mg/kg} \times \text{piż tal-pazjent (kg)}}{1 \text{ mg/kunjett}}$$

- Tqarribx il-valur għal kunjetti parzjali. Pereżempju, persuna li l-piż tal-gisem tagħha huwa ta' 55 kg ikollha bżonn 3 kunjetti ta' Lumoxiti trab għal koncentrat.
- Individwalizza d-doża għal skont il-piż tal-gisem attwali tal-pazjent qabel l-ewwel doża tal-ewwel ciklu ta' trattament.
 - Bidla fid-doża għandha ssir biss bejn iċ-cikli meta tiġi osservata bidla fil-piż ta' aktar minn 10% mill-piż użat biex tiġi kkalkulata l-ewwel doża tal-ewwel ciklu ta' trattament. M'għandha ssir l-ebda bidla fid-doża matul ciklu partikolari.

Pass 2: Irrikostitwixxi l-kunjetti ta' Lumoxiti

Lumoxiti trab għal konċentrat għandu jiġi rikostitwit b' ilma għall-injezzjonijiet. L-ilma għall-injezzjonijiet mhux ipprovdut fil-pakkett.

Soluzzjoni (stabilizzatur) tiġi pprovduta ġol-kartuna ta' Lumoxiti u tiżdied mal-borża tal-infużjoni qabel ma jiżdied it-trab rikostitwit għall-konċentrat. **Tużax din is-soluzzjoni (stabilizzatur) għar-rikostituzzjoni tat-trab għal konċentrat.**

- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Lumoxiti trab għal konċentrat b' 1.1 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet.
 - Ara li l-ilma għall-injezzjoni jmur tul il-hitant tal-kunjett u mhux direttament fit-trab lijoofilizzat.
 - Il-konċentrazzjoni finali tal-kunjett tat-trab għal konċentrat rikostitwit ta' Lumoxiti (jiġifieri konċentrat ta' Lumoxiti) hija ta' 1 mg/mL.
- Ħawwad il-kunjett bil-mod sakemm tinhall kompletament. Aqleb il-kunjett biex tiżgura li t-trab kollu fil-kunjett ikun inħall. Thawdux.
- Eżamina viżwalment li l-konċentrat ta' Lumoxiti huwa ċar sa f'it opalexxenti, bla kulur sa kemxejn safrani, u hieles minn frak viżibbli. Tużax jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skufurita jew jekk ikun fiha l-fraġ.

Wara r-rikostituzzjoni, kompli immedjatament bil-proċess ta' dilwizzjoni fil-Passi 3 u 4. Tahzinx il-konċentrat ta' Lumoxiti.

Pass 3: Ipprepara l-borża tal-infużjoni

Is-soluzzjoni (stabilizzatur) għandha tiġi miżjuda mal-borża tal-infużjoni biss. Is-soluzzjoni (stabilizzatur) għandha tiġi miżjuda mal-borża tal-infużjoni qabel ma jiġi miżjud il-konċentrat ta' Lumoxiti.

Għal kull borża tal-infużjoni għandu jintuża kunjett 1 biss ta' soluzzjoni (stabilizzatur). Kwalunkwe kunjett(i) ta' soluzzjoni (stabilizzatur) addizzjonali għandu/għandhom jintrema/jintremew.

- Ikseb borża tal-infużjoni ta' 50 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.
 - Żid 1 mL ta' soluzzjoni (stabilizzatur) fil-borża tal-infużjoni.
- Aqleb bil-mod il-borża ta' taht fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawdux.

Pass 4: Żid il-konċentrat ta' Lumoxiti mal-borża tal-infużjoni

Igħbed il-volum mehtieġ (ikkalkulat minn Pass 1) tal-konċentrat ta' Lumoxiti mill-kunjett(i) rikostitwit(i).

- Injetta l-konċentrat ta' Lumoxiti mill-kunjett(i) rikostitwit(i) għal ġol-borża tal-infużjoni li jkun fiha 50 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni u soluzzjoni ta' 1 mL (stabilizzatur).
- Aqleb bil-mod il-borża ta' taht fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawdux.
- Spezzjona viżwalment il-konċentrat ta' Lumoxiti (jiġifieri s-soluzzjoni ta' Lumoxiti). Tużax jekk din is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun fiha xi fraġ.

Wara dan il-pass tad-dilwizzjoni, aghmel infużjoni tas-soluzzjoni ta' Lumoxiti (mill-borża tal-infużjoni finali) immedjatament (pass 5).

Pass 5: Agħti Lumoxiti

- Agħti immedjatament is-soluzzjoni ta' Lumoxiti ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta. Uża sett tal-infużjoni mghammar b' filtru f' linja sterili u li jehel f'it mal-proteini ta' 0.22 mikron.-
- Thallatx Lumoxiti jew tagħtihx bħala infużjoni ma' prodotti medicinali oħra.
- Wara l-infużjoni, laħlah il-linja tal-ġholi ġol-vini b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni bl-istess rata tal-infużjoni. Dan jiżgura li tingħata d-doża shiha ta' Lumoxiti.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Kondizzjonijiet tal-ħażna

Żommu fi friġġ waqt il-ħażna u l-garr (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żommu fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara s-sezzjoni hawn taht dwar iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Lumoxiti huwa għall-użu ta' darba biss.

Kunnett mhux miftuh:

- 4 snin.

Konċentrat ta' Lumoxiti (jiġifieri Lumoxiti trab għal konċentrat rikostitwit):

- Il-konċentrat ta' Lumoxiti għandu jiġi dilwit aktar immedjatament.
- Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament, hlief jekk il-metodu ta' rikostituzzjoni jipperkludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien ta' ħżin u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Soluzzjoni ta' Lumoxiti (jiġifieri konċentrat dilwit ta' Lumoxiti fil-borża tal-infużjoni ppreparata):

- Wara d-dilwizzjoni tal-konċentrat ta' Lumoxiti, aghmel infużjoni tas-soluzzjoni ta' Lumoxiti (fil-borża tal-infużjoni finali) immedjatament.
- Il-hin totali mir-rikostituzzjoni ta' Lumoxiti trab għal konċentrat sal-bidu tal-infużjoni m'għandux jaqbeż l-4 sigħat f'temperatura ambjentali (sa 25°C).
- Jekk il-borża tal-infużjoni ma tintużax immedjatament, aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C) u uża fi żmien 24 siegħa mill-ewwel titqiba tal-kunnett ta' Lumoxiti trab għal konċentrat. Tagħmlux fil-friza jew thawdux.

ANNEX IV
KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ TAHT KONDIZZJONIJIET EĊĊEZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA
EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzati

Konklużjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taht kondizzjonijiet eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wiehed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taht kondizzjonijiet eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati