

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lumoxiti 1 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon poeder voor concentraat bevat 1 mg moxetumomab pasudotox.

Door reconstitutie met water voor injecties wordt een injectieflacon met een concentratie moxetumomab pasudotox van 1 mg/ml verkregen.

Moxetumomab pasudotox wordt via recombinant-DNA-techniek geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie.

Poeder voor concentraat: wit tot gebroken wit, gevriesdroogd poeder.

Oplossing (stabilisator): kleurloze tot lichtgele, heldere oplossing met een pH van 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lumoxiti als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende of refractaire haarcelleukemie (HCL) die minstens twee eerdere systemische behandelingen hebben ontvangen, waaronder een behandeling met een purine nucleoside-analoon (PNA).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en plaatsvinden onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering Lumoxiti is 0,04 mg/kg die op dag 1, 3 en 5 van elke 28-daagse cyclus gedurende 30 minuten intraveneus via infusie wordt toegediend. Patiënten dienen met maximaal 6 cycli te worden behandeld, of tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De behandeling kan naar het oordeel van de arts worden beëindigd voordat 6 cycli zijn voltooid wanneer complete respons (CR) zonder minimale residuele ziekte (MRD) is bereikt.

Hydratatie

Bij patiënten met een gewicht boven 50 kg moet vóór en na elke infusie met Lumoxiti gedurende 2-4 uur 1 liter isotone oplossing (bijv. 50 mg/ml [5%] dextrose en 9 mg/ml [0,9%]

natriumchloride of 4,5 mg/ml [0,45%] oplossing voor injectie) intraveneus worden toegediend. Aan patiënten met een gewicht onder 50 kg moet 0,5 liter worden toegediend.

Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd. Patiënten wordt aangeraden om op dag 1 tot en met 8 van elke 28-daagse cyclus 3 liter orale vloeistoffen per 24 uur te drinken. Voor patiënten met een gewicht onder 50 kg wordt 2 liter per dag aanbevolen.

De vloeistofbalans moet worden gecontroleerd om een teveel aan vocht te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Premedicatie

30-90 minuten vóór elke infusie met Lumoxiti is voorafgaande behandeling met een oraal antihistaminicum vereist (bijv. hydroxyzine of difenhydramine), een antipyreticum (bijv. paracetamol) en een histamine-2 receptorantagonist (bijv. ranitidine, famotidine of cimetidine).

Zie rubriek 4.4 voor instructies wanneer zich een ernstige infusiegerelateerde bijwerking voordoet.

Dosisaanpassing

De behandeling met Lumoxiti moet worden onderbroken en/of stopgezet om onderstaande bijwerkingen te beheersen.

Hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en capillairleksyndroom (CLS) worden geïdentificeerd op basis van klinische presentatie (zie tabel 1).

Tabel 1 Controle op HUS en CLS

	HUS	CLS
Controleparameter	<p>Vóór elke infusie controleren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinegehalte • Aantal bloedplaatjes • Serumcreatinine • LDH • Indirecte bilirubine 	<p>Vóór elke infusie controleren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht • Bloeddruk • Albumine
	<p>Overweeg diagnose van HUS als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemoglobine daalt met 1 g/dl of aantal bloedplaatjes $< 25.000/mm^3$ zonder verband met de onderliggende ziekte, en • er een stijging van creatinine van graad 2 (1,5 tot 3 keer de baselinewaarde of de bovenlimiet van de normaalwaarde) is <p>Als op basis van het bovenstaande HUS wordt vermoed, controleer dan onmiddellijk de LDH, indirect bilirubine en de aanwezigheid van schistocyten op het bloeduitstrijkje voor het vaststellen van hemolyse.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Als het gewicht op dag 1 van de cyclus met $\geq 10\%$ is toegenomen en de patiënt heeft hypotensie, controleer dan onmiddellijk op perifeer oedeem, hypoalbuminemie en op respiratoire symptomen als kortademigheid en hoesten. • Als CLS wordt vermoed, controleer dan op een afname van de zuurstofverzadiging en op bewijs van pulmonaal oedeem en/of serosale effusie.

Hemolytisch uremisch syndroom (HUS)

Bij patiënten die lijden aan HUS van graad 2 of hoger moeten adequate ondersteunende maatregelen worden genomen en vochtsubstitutie plaatsvinden, met controle van de bloedchemie, het volledig bloedbeeld en de nierfunctie (waaronder serumcreatinine en/of eGFR) totdat HUS is opgelost (zie rubriek 4.4).

Tabel 2 HUS-gradering en behandelrichtlijnen

HUS-graad	Dosering Lumoxiti
Graad 2 Bewijs van RBC-vernietiging (schistocytosis) en lichte nierinsufficiëntie zonder klinische gevolgen.	Stel toediening uit tot herstel van hemolyse en terugkeer van serumcreatinine naar graad 1 of baseline. Beëindig Lumoxiti bij recidief.
Graad 3 Laboratoriumbevindingen met klinische gevolgen (bijv. hemolyse met progressief nierfalen, petechiën)	Beëindig Lumoxiti.
Graad 4 Levensbedreigende gevolgen (bijv. CZS-bloeding of trombose/embolie of nierfalen)	

Bijwerkingen op basis van *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 4.03.

Capillairleksyndroom (CLS)

Bij patiënten die lijden aan CLS van graad 2 of hoger moeten ondersteunende maatregelen worden genomen waaronder een behandeling met orale of intraveneuze corticosteroiden, controle van het gewicht, de albuminespiegel en bloeddruk tot het CLS is opgelost (zie rubriek 4.4).

Tabel 3 CLS-gradering en behandelrichtlijnen

CLS-graad	Dosering Lumoxiti
Graad 2 Symptomatisch; interventie geïndiceerd	Uitstel van toediening tot herstel van symptomen.
Graad 3 Ernstige symptomen; interventie geïndiceerd	Beëindig Lumoxiti.
Graad 4 Levensbedreigende gevolgen; dringende interventie geïndiceerd	

Bijwerkingen op basis van *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 4.03.

Stijging creatinine

Bij patiënten met serumcreatinine binnen de normale grenzen op baseline moet de toediening worden uitgesteld bij een stijging van het creatininegehalte tot graad 2 of hoger (groter dan 1,5 keer de baselinewaarde of de bovengrens van normaal). Lumoxiti moet worden hervat na herstel naar ten minste graad 1 (1,0 tot 1,5 keer baseline, of tussen de bovengrens van normaal en 1,5 keer de bovengrens van normaal).

Bij patiënten met serumcreatinine van graad 1 of 2 op baseline moet de toediening worden uitgesteld bij een stijging van het creatininegehalte tot graad 3 of hoger (groter dan 3 keer de baselinewaarde of de bovengrens van normaal). Lumoxiti moet worden hervat na herstel naar de baselinewaarde of lager.

Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over controle en evaluatie.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie Controle van de nierfunctie in rubriek 4.4 en Ouderen in rubriek 4.8 en 5.1).

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing van Lumoxiti aanbevolen bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie. Er zijn beperkte ondersteunende gegevens voor het gebruik van moxetumomab pasudotox bij matige

nierinsufficiëntie. Moxetumomab pasudotox is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie Controle van de nierfunctie in rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing van Lumoxiti aanbevolen bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Moxetumomab pasudotox is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Bij de behandeling van HCL is er voor kinderen van 0 tot 18 jaar geen relevante toepassing van Lumoxiti.

Wijze van toediening

Lumoxiti is voor intraveneus gebruik.

De verdunde oplossing wordt gedurende 30 minuten intraveneus toegediend. Er dient een infuussysteem te worden gebruikt met een steriel inlinefilter van 0,22 micron met lage eiwitbinding.

Na de infusie moet de intraveneuze toedieningslijn in hetzelfde tempo als de infusie worden gespoeld met een 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Dit zorgt ervoor dat de volledige dosering Lumoxiti wordt toegediend.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hemolytisch uremisch syndroom (HUS)

HUS is gerapporteerd bij patiënten die met Lumoxiti werden behandeld en wordt gekenmerkt door de triade van microangiopathische hemolytische anemie, trombocytopenie, en progressief nierfalen (zie rubriek 4.8).

Lumoxiti moet bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige trombotische microangiopathie (TMA) of HUS worden vermeden. Tijdens de behandeling met Lumoxiti worden profylactische vloeistoffen aanbevolen (zie rubriek 4.2). In onderzoek 1053 ontvingen patiënten met bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$ op dag 1 tot en met 8 van elke 28-daagse cyclus een lage dosis acetylsalicylzuur voor profylaxe van nierinsufficiëntie.

Voorafgaand aan de dosis en wanneer klinisch geïndiceerd, moeten tijdens de behandeling de bloedchemie en het volledige bloedbeeld worden gecontroleerd. Een controle halverwege de cyclus wordt eveneens aanbevolen. Bij patiënten met hemolytische anemie, verslechtering of plotseling opkomen van trombocytopenie, verslechtering van de nierfunctie, verhoogde bilirubine en/of LDH, en met bewijs van hemolyse op basis van een perifeer bloeduitstrijkje met schistocyten moet een diagnose van HUS worden overwogen (zie rubriek 4.2).

HUS kan levensbedreigend worden als met een behandeling wordt gewacht, met een hoger risico op progressief nierfalen waarvoor dialyse nodig is. Bij een vermoeden van HUS moeten ondersteunende maatregelen worden ingezet, waaronder vloeistofverzadiging en hemodynamische controle; daarnaast moet een ziekenhuisopname worden overwogen indien klinisch geïndiceerd. Voor HUS van

graad 2 moet de behandeling met Lumoxiti worden onderbroken totdat het HUS is opgelost, en permanent worden stopgezet bij een HUS van graad ≥ 3 (zie rubriek 4.2).

Capillairleksyndroom (CLS)

CLS is gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden met Lumoxiti en wordt gekenmerkt door hypoalbuminemie, hypotensie, symptomen van vloeistofoverbelasting en hemoconcentratie (zie rubriek 4.8).

Voorafgaand aan elke infusie met Lumoxiti moeten het gewicht en de bloeddruk van de patiënt worden gecontroleerd en tijdens de behandeling indien klinisch geïndiceerd. Patiënten moeten op klachten en verschijnselen van CLS beoordeeld worden, zoals gewichtstoename ($\geq 10\%$ van dag 1 van de huidige cyclus), hypotensie, perifeer oedeem, kortademigheid of hoesten, en longoedeem en/of serosale effusie. Daarnaast kunnen de volgende veranderingen in laboratoriumparameters helpen bij het identificeren van CLS: hypoalbuminemie, verhoogde hematocrietwaarden, leucocytosis en trombocytose (zie rubriek 4.2).

CLS kan levensbedreigend of fataal zijn als met een behandeling wordt gewacht. Patiënten dienen geadviseerd te worden om onmiddellijk medische hulp in te roepen als er op enig moment klachten of verschijnselen van CLS optreden. Bij patiënten die CLS ontwikkelen moeten ondersteunende maatregelen worden genomen, zoals gelijktijdige toediening van orale of intraveneuze corticosteroïden en ziekenhuisopname indien klinisch geïndiceerd. Voor CLS van graad 2 moet de behandeling met Lumoxiti worden onderbroken totdat het CLS is opgelost, en permanent stopgezet voor CLS van graad ≥ 3 (zie rubriek 4.2).

Controle van de nierfunctie

Patiënten met HUS van ≥ 65 jaar of met nierinsufficiëntie tijdens baseline hebben een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie na een behandeling met Lumoxiti (zie rubriek 4.8). Behandeling met Lumoxiti wordt niet aanbevolen voor patiënten met een al aanwezige ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 29 ml/min).

De nierfunctie moet worden gecontroleerd voorafgaand aan elke infusie met Lumoxiti, en indien klinisch geïndiceerd tijdens de behandeling. Bij patiënten met een stijging van creatinine van graad ≥ 3 of na verslechtering met 2 of meer graden ten opzichte van de baseline moet de dosering van Lumoxiti worden uitgesteld (zie rubriek 4.2).

Infusiegerelateerde reacties

Als een ernstige infusiegerelateerde bijwerking optreedt, moet de infusie met Lumoxiti worden onderbroken en een medische behandeling worden gestart. Ongeveer 30 minuten voor hervatting of voor de volgende infusie(s) met Lumoxiti moet een orale of intraveneuze corticosteroïde worden toegediend. Zie rubriek 4.2 voor informatie over premedicatie om het risico op infusiegerelateerde reacties te verkleinen.

Lumoxiti bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Moxetumomab pasudotox is een recombinant immunotoxine dat zich specifiek aan CD22⁺-B-cellen hecht. Op basis van het werkingsmechanisme van moxetumomab pasudotox worden geen farmacokinetische of farmacodynamische interacties verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met moxetumomab pasudotox en tot minstens 30 dagen na de laatste dosis effectieve anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het risico van moxetumomab pasudotox tijdens de zwangerschap bij mensen of dieren. Vanwege het werkingsmechanisme en de waargenomen ongewenste bevindingen van moxetumomab pasudotox bij niet-zwangere vrouwtjesapen, waaronder gewichtsverlies, wordt verwacht dat moxetumomab pasudotox maternale en embryofetale toxiciteit veroorzaakt bij toediening aan zwangere vrouwen. Moxetumomab pasudotox mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de potentiële voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van moxetumomab pasudotox in moedermelk, noch over de absorptie en de effecten op de zuigeling, of over de effecten op de melkproductie. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Lumoxiti moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn na toediening van moxetumomab pasudotox aan seksueel volwassen apen geen nadelige effecten waargenomen op het gewicht of de histopathologie van de reproductieve organen. Er zijn geen gegevens beschikbaar om de potentiële effecten op de vruchtbaarheid bij de mens direct te bepalen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lumoxiti heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van Lumoxiti is gebaseerd op gegevens van 80 patiënten uit onderzoek 1053 (een fase 3-onderzoek).

De vaakst voorkomende bijwerkingen (*adverse drug reactions*, ADR's) ($\geq 20\%$) van alle graden waren oedeem (52,5%), misselijkheid (35,0%), infusiegerelateerde reacties (25,0%), hypoalbuminemie (21,3%) en verhoogde transaminasen (21,3%). De meest voorkomende ADR van graad 3 of 4 was HUS (6,3%).

Bijwerkingen waardoor Lumoxiti permanent moest worden beëindigd, kwamen voor bij 10,0 % van de patiënten. De meest voorkomende bijwerking die tot beëindiging van Lumoxiti leidde was HUS (5,0%). De bijwerking die het vaakst tot uitstel van dosering leidde, was een stijging van serumcreatinine (2,5%).

Overzichtstabel van bijwerkingen

ADR's worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) in MedDRA. Binnen de SOC's worden de bijwerkingen in volgorde van frequentie geplaatst, met de vaakst voorkomende reacties bovenaan. Binnen de frequentiegroepen worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast wordt de overeenkomende frequentiecategorie voor elke ADR als volgt vastgelegd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4 Bijwerkingen bij patiënten met HCL behandeld met Lumoxiti (n=80)

SOC	Bijwerkingen	Frequentie categorie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemolytisch uremisch syndroom	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoalbuminemie ^a	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen	Capillairleksyndroom	Vaak
Maag- en darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem ^b	Zeer vaak
Onderzoeken	Transaminasen verhoogd ^c	Zeer vaak
	Bloedcreatinine verhoogd	Zeer vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie ^d	Zeer vaak

^a Hypoalbuminemie: inclusief voorkeurstermen (*preferred terms*, PT's) van 'hypoalbuminemie' en 'daling bloedalbumine'

^b Oedeem: alle PT's van 'perifeer oedeem', 'oedeem', 'gelokaliseerd oedeem', 'oedeem van het gezicht', 'periorbitaal oedeem', en 'perifere zwelling'

^c transaminasen verhoogd: inclusief 'aspartaataminotransferase verhoogd' en/of 'alanineaminotransferase verhoogd'

^d Infusiegerelateerde reacties: alle voorvallen, ongeacht de relatie, zoals gemeld door de onderzoeker of achteraf bepaald door gelijktijdig optreden van twee of meer voorvallen van hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, myalgie, pyrexie, koude rillingen, misselijkheid, en/of braken op de dag van de infusie van het onderzoeksgeneesmiddel

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

HUS

In onderzoek 1053 bij patiënten met HCL die met Lumoxiti werden behandeld, kwam HUS voor bij 8,8% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 5,0% en graad 4 bij 1,3%.

De mediane tijd tot het ontstaan van HUS was 33 dagen (bereik: 9-92) en het kan tijdens elke behandelingscyclus met Lumoxiti optreden. De meeste gevallen van HUS deden zich in de eerste 9 dagen (bereik: 1-16) van een behandelingscyclus voor. De mediane tijd tot resolutie van HUS was 23,5 dagen (bereik: 2-44). Alle gevallen genazen, waaronder patiënten bij wie Lumoxiti werd beëindigd.

De mediane creatinineklaring aan het eind van de behandeling (zoals geschat met Cockcroft-Gault) was hoger bij patiënten zonder HUS (89 ml/min, bereik 42-195) dan bij patiënten met HUS (76 ml/min, bereik 19-96).

Zie rubriek 4.4 voor de klinische behandeling van HUS.

CLS

In onderzoek 1053 bij patiënten met HCL die met Lumoxiti werden behandeld, deed CLS zich voor in 8,8% van de patiënten, de meeste waren van graad 2. Er waren 2,5% voorvallen van graad 4.

De mediane tijd tot het ontstaan van CLS was 37 dagen (bereik: 5-92) en het kan tijdens elke behandelingscyclus optreden. De meeste gevallen van CLS deden zich in de eerste 9 dagen (bereik: 1-24) van een behandelingscyclus voor. Alle CLS-gevallen verdwenen met een mediane tijd tot resolutie van 36 dagen (bereik: 10-53).

Zie rubriek 4.4 voor de klinische behandeling van CLS.

Toename van serumcreatinine

In onderzoek 1053 werd bij 11,3% van de patiënten een stijging van creatinine waargenomen tot een maximum van 3 keer de bovengrens van normaal. Aan het einde van de behandeling lagen de serumcreatininewaarden voor de meerderheid (82,5%) van de patiënten binnen normale grenzen. De serumcreatininewaarden bleven bij 5% van de patiënten hoger dan graad 2, twee van deze patiënten hadden HUS van graad 3 of 4.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties die door de onderzoeker werden gemeld of die met terugwerkende kracht werden gedefinieerd als twee of meer symptomen van hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, myalgie, pyrexie, koude rillingen, misselijkheid, en/of braken op de dag van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel, deden zich voor bij 25% van de patiënten, waaronder van graad 3 bij 2,5% van de patiënten. Infusiegerelateerde reacties kunnen optreden tijdens elke behandelingscyclus met Lumoxiti (zie rubriek 4.2).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In onderzoek 1053 was 39% van de patiënten die met Lumoxiti werden behandeld 65 jaar of ouder. Patiënten \geq 65 jaar hadden een lagere mediane creatinineklaring op baseline en aan het eind van de behandeling dan patiënten $<$ 65 jaar (respectievelijk 78 en 69 ml/min versus 114 en 98 ml/min).

Immunogeniciteit

In onderzoek 1053 testte 88% (70/80) van de patiënten positief op antilichamen tegen geneesmiddelen (*anti-drug antibodies* – ADA's) (voor of na de behandeling). Achtenvijftig procent (45/77) van de patiënten testte positief op ADA's vóór de behandeling met moxetumomab pasudotox en 66% (49/74) van de patiënten testte positief op ADA's tijdens de behandeling. Bij 84% van de patiënten (67/80) werden op enig moment neutraliserende antilichamen tegen moxetumomab pasudotox gedetecteerd. Er werden geen klinisch relevante effecten van ADA's op de veiligheid vastgesteld. Zie Immunogeniciteit in rubriek 5.2.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met moxetumomab pasudotox. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend gemonitord worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet onmiddellijk gepaste symptomatische behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XC34

Werkingsmechanisme

Moxetumomab pasudotox is een op CD22 gericht immunotoxine die is ontworpen om de cytotoxische werking van de onvolledige *pseudomonas*-exotoxine naar cellen te sturen die de CD22-receptor uitdrukken. CD22 is een door B-lymfocyt beperkt transmembraaneiwit met een gelijke of hogere receptordichtheid in HCL-cellen ten opzichte van normale B-cellen. Uit niet-klinische gegevens komt naar voren dat de antikankeractiviteit van moxetumomab pasudotox het gevolg is van de binding van de immunotoxine aan tumorcellen met CD22-expressie gevolgd door internalisering van het Lumoxiti-CD22-complex en verwerking om de actieve PE38-exotoxine vrij te geven. De exotoxine

wordt getranslokaliseerd naar de cytosol waar deze verlengingsfactor 2 (EF-2) deactiveert, wat leidt tot remming van de eiwitsynthese met apoptotische celdood tot gevolg.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met HCL leidde een behandeling met Lumoxiti tot een reductie van circulerende CD19+-B-cellen. In onderzoek 1053 daalden circulerende CD19+-B-cellen na de eerste drie infusies met Lumoxiti tot 89% van de baseline. Deze afname bleef gehandhaafd gedurende ten minste één maand na de behandeling.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Lumoxiti zijn geëvalueerd in onderzoek 1053, een multicentrisch, enkele-groep, fase 3-onderzoek bij patiënten met recidiverende/refractaire HCL. Onderzoek 1053 is uitgevoerd bij patiënten met histologisch bevestigde HCL of een HCL-variant die eerder ten minste twee systemische behandelingen hebben ontvangen, waaronder 1 PNA, met een behoefte aan behandeling op basis van ten minste een van de volgende criteria: neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$, hemoglobine $< 10 \text{ g/dl}$ of symptomatische splenomegalie.

Van het onderzoek werden patiënten uitgesloten die binnen 4 weken na de start van de behandeling chemotherapie, immunotherapie of bestralingstherapie hadden ontvangen, patiënten met een voorgeschiedenis van allogene beenmergtransplantatie, patiënten met bekende hersenmetastasen, choroïdale loslating of netvliesloslating of niet-gecontroleerde ziekte waaronder ongecontroleerde infecties. Andere exclusiecriteria waren een voorgeschiedenis van trombo-embolie, bekende aangeboren hypercoaguleerbare aandoeningen, trombotische microangiopathie/HUS of klinisch bewijs van ernstige diffuse intravasale stolling.

In totaal werden 80 patiënten geïncludeerd; 77 met klassieke HCL en 3 met een HCL-variant. De mediane leeftijd was 60 (bereik 34 tot 84), 79% was man, 94% was Kaukasisch bij primaire analyse. Bij de baseline had 98% van de patiënten een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1. De mediaan van het aantal eerdere behandelingen was 3 (bereik 2 tot 11); alle patiënten kregen voorafgaand PNA-therapie waaronder 29% in combinatie met rituximab. De meest voorkomende andere eerdere behandelingsregimes waren rituximab als monotherapie (51%), interferon alfa (25%) en een BRAF-remmer (18%). Bij de baseline had 33% (26/80) van de patiënten lage hemoglobine ($< 10 \text{ g/dl}$), 68% (54/80) van de patiënten had neutropenie ($< 1,0 \times 10^9/l$) en 84% (67/80) van de patiënten had een baseline van bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$. Bijna de helft (48%) van de patiënten had een vergrote milt bij de baseline. Tijdens de screening had 23,8% van de patiënten een infectie die voldoende onder controle werd gehouden of verdween vóór de start van de behandeling.

De patiënten kregen Lumoxiti 0,04 mg/kg als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1, 3 en 5 van elke 28-daagse cyclus gedurende maximaal 6 cycli of tot documentatie van volledige respons (complete response, CR), ziekteprogressie, initiatie van alternatieve therapie, of onaanvaardbare toxiciteit. Ongeveer 63% van de patiënten voltooide 6 cycli en 15% van de patiënten voltooide de behandeling eerder dan 6 cycli met documentatie van negatieve CR qua minimale restziekte (*minimal residual disease*, MRD). Een onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*, IRC) heeft de werkzaamheid onderzocht op basis van bloed, beenmerg en criteria voor beeldvorming uit eerdere HCL-onderzoeken en consensusrichtlijnen.

Het belangrijkste werkzaamheidsresultaat van onderzoek 1053 was een duurzame CR zoals bevestigd door behoud van hematologische remissie (hemoglobine $\geq 11,0 \text{ g/dl}$, neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$, en bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ zonder transfusies of groeifactor gedurende ten minste 4 weken) meer dan 180 dagen na IRC-bepaalde CR.

Ten tijde van de definitieve analyse (afkapdatum 29 april 2019) was de mediane follow-up 24,6 maanden (bereik 1 tot 72). De werkzaamheidsresultaten van onderzoek 1053 staan in tabel 5.

Tabel 5 Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met HCL uit onderzoek 1053

	Definitieve analyse
	IRC (N=80)
Duurzame CR, CR met HR, duur van HR	
Duurzame CR (%) [95%-BI]	36 [26, 48]
CR met HR \geq 360 dagen, (%) [95%-BI]	33 [22, 44]
Duur van HR vanaf begin van CR, mediane in maanden [95%-BI]	63 [36, 63]
CR en tijd tot CR	
CR ^a (%) [95%-BI]	41 [30, 53]
Tijd tot CR, mediane in maanden [95%-BI]	6 [5,7, 6,2]
Duur van CR, mediane in maanden [95%-BI]	63 [36, 63]
HR, duur van HR en tijd tot HR	
HR-percentage (%) [95%-BI]	80 [70, 88]
Tijd tot HR, mediane in maanden [95%-BI]	1 [1, 0, 1,2]
Duur van HR vanaf begin van HR, mediane in maanden [95%-BI]	46 [26, 72]
OR, tijd tot OR, duur van OR	
OR-percentage (%) [95%-BI]	75 [64, 84]
Tijd tot OR, mediane in maanden [95%-BI]	6 [5,7, 5,9]
Duur van OR, mediane in maanden [95%-BI]	67 [25, 67]
Partiële respons (PR) ^b (%)	34
Stabiele ziekte (SD) ^c (%)	15

IRC = beoordeeld door onafhankelijke onderzoekscommissie (*Independent Review Committee*); HR = Hematologische remissie; BI = betrouwbaarheidsinterval (*Confidence Interval*); CR = volledige respons (*Complete Response*); OR = algehele respons (*Overall Response*).

^a CR gedefinieerd als het verdwijnen uit het beenmerg van haarcellen door routinematige hematoxyline- en eosinekleuring, radiologische resolutie van reeds bestaande lymfadenopathie en/of organomegalie, en hematologische remissie.

^b PR gedefinieerd als \geq 50% daling of normalisering ($< 500/\text{mm}^3$) van het aantal lymfocyten in perifeer bloed, afname van reeds bestaande lymfadenopathie en/of organomegalie, en hematologische remissie.

^c SD gedefinieerd als \geq 50% daling van het aantal lymfocyten in perifeer bloed, afname van reeds bestaande lymfadenopathie en/of organomegalie, en hematologische remissie of verbetering van 50% ten opzichte van de baseline voor hematologische parameters als niet aan hematologische remissiecriteria wordt voldaan.

MRD werd beoordeeld door IRC via immunohistochemische beoordeling van beenmergbiopsies. Van de 33 patiënten met IRC-beoordeelde CR was ten tijde van de definitieve analyse 82% (27/33) MRD-negatief. 26 van de 29 patiënten (89,7%) met een duurzame CR waren MRD-negatief. De mediane CR-duur was 12,0 maanden voor MRD-positieve patiënten (n = 6) en 62,8 maanden voor MRD-negatieve patiënten (n = 27).

Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses van primaire en secundaire eindpunten werden uitgevoerd voor de ITT-populatie, waaronder leeftijd (< 65 jaar, ≥ 65 jaar), geslacht, miltgrootte op baseline (splenectomie, < 14 cm, ≥ 14 cm), het aantal eerdere behandelingen met PNA (1, 2, > 2) en HCL-histologie (klassiek, variant). Uit de analyse bleek dat het effect op het duurzame CR-percentage en op het CR-percentage in de meeste onderzochte subgroepen in overeenstemming was met de resultaten van de ITT-populatie. Bij proefpersonen ≥ 65 jaar was het duurzame CR-percentage 19% (95%-BI: 8%, 38%); het percentage IRC-beoordeelde CR was 26% (95%-BI: 12%, 47%). Er zijn beperkte gegevens voor de subgroepen splenectomie en HCL-variant. Er zijn geen CR's gemeld; 2 van 4 patiënten in de subgroep splenectomie en 1 van 3 patiënten in de subgroep HCL-variant bereikten een PR.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lumoxiti in alle subgroepen van pediatrische patiënten met HCL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Overige informatie

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij 68 patiënten met HCL werd de farmacokinetiek van moxetumomab pasudotox onderzocht bij een dosis van 0,04 mg/kg, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten op dag 1, 3 en 5 van een 28-daagse cyclus. De farmacokinetische blootstelling steeg na latere infusies in vergelijking met de eerste infusie, wat waarschijnlijk is gerelateerd aan depletie van maligne B-cellen na de behandeling met moxetumomab pasudotox en daaropvolgende vermindering van de CD22-onttrekkende cellen. Alle dalconcentratiewaarden waren verwaarloosbaar, wat aangeeft dat er geen systemische accumulatie van moxetumomab pasudotox plaatsvond.

Distributie

Op basis van niet-compartimentele farmacokinetische analyse en in overeenstemming met beperking van extracellulaire vloeistof was het gemiddelde distributievolume van cyclus 1 dag 5 6,06 liter, met een onderlinge individuele variabiliteit (CV) van 46,3%.

Biotransformatie

Het exacte pad waarlangs moxetumomab pasudotox wordt gemetaboliseerd is niet gekenmerkt. Net als bij andere therapeutische eiwitten wordt verwacht dat moxetumomab pasudotox proteolytisch via katabole paden in kleine peptiden en aminozuren wordt afgebroken.

Eliminatie

Op basis van niet-compartimentele farmacokinetische analyse was op dag 5 van cyclus 1 de geschatte gemiddelde (CV%) systemische klaring van moxetumomab pasudotox 4,8 l/u. (82,3%); de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) was 2,32 uur (bereik: 0,17 tot 57,4). De eliminatiehalfwaardetijd na de eerste dosis (cyclus 1 dag 1) kon alleen worden geschat bij 6 van de 68 patiënten (gemiddelde $t_{1/2}$ =0,98 uur).

Aangenomen wordt dat de primaire eliminatiepaden van moxetumomab pasudotox CD22-gemedieerde internalisering en proteolyse of katabolisme omvatten. Renale uitscheiding is niet onderzocht voor moxetumomab pasudotox. Gegevens uit een vergelijkbare eerdere verbinding wijzen erop dat intact eiwit in de urine wordt uitgescheiden. Vanwege het moleculair gewicht wordt niet verwacht dat renale excretie een belangrijke eliminatieweg is.

Speciale patiëntengroepen

Op basis van een analyse van niet-compartimentele farmacokinetische gegevens door covariabelen hadden leeftijd (34 tot 84 jaar), geslacht, ras, lichte leverinsufficiëntie (totaalbilirubine > ULN tot 1,5 x ULN of ASAT > ULN; n=7) of lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 60-89 ml/min; n=19), geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van moxetumomab pasudotox. Bij doseren op lichaamsgewicht werd een trend waargenomen van verhoogde blootstelling bij toename in gewicht. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen op basis van deze demografische gegevens.

Moxetumomab pasudotox is niet onderzocht bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (totale bilirubine > 1,5 ULN of ASAT = alle) en matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <60 ml/min).

Immunogeniciteit

Er is een trend van verminderde C_{max} met verhoogde ADA-titer in latere behandelcycli (cyclus 3 en verder); deze resultaten zijn echter niet overtuigend vanwege de beperking van de bioanalytische methode voor moxetumomab pasudotox bij hoge ADA-titers.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het carcinogene of genotoxische potentieel van moxetumomab pasudotox te bepalen.

Herhaalde-dosistoxiciteit

Moxetumomab pasudotox is gedurende 13 weken bij cynomolgus-aperen onderzocht. Bij doses ≥ 10 keer de voor mensen aanbevolen dosis kon een minimale tot matige degeneratie van hartweefsel microscopisch worden waargenomen zonder bijbehorende wijzigingen in het ECG. Bij doses van ongeveer 34 keer de voor mensen aanbevolen dosis werden in de hersenen en het ruggenmerg microscopische aanwijzingen van respectievelijk gliosis en axonale degeneratie waargenomen, en daarnaast lichaamstrillingen.

Reproductietoxicologie

Er zijn geen dierproeven naar de gevolgen van moxetumomab pasudotox voor de vruchtbaarheid uitgevoerd. In een toxiciteitsonderzoek van 3 maanden met herhaalde dosissen onder seksueel volgroeide cynomolgus-aperen werden bij doses van ongeveer 34 keer de voor mensen aanbevolen dosis geen nadelige gevolgen voor de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor concentraat

Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Sucrose
Glycine
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide

Oplossing (stabilisator)

Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Lumoxiti en 0,9%- (9 mg/ml) natriumchloride in intraveneuze zakken gemaakt van polyvinylchloride of polyolefine.

Dien geen andere geneesmiddelen toe via dezelfde intraveneuze lijn.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar.

Lumoxiti-concentraat (d.w.z. gereconstitueerd Lumoxiti-poeder voor concentraat)

Het Lumoxiti-concentraat moet onmiddellijk verder verdund worden.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Lumoxiti-oplossing (d.w.z. verdund Lumoxiti-concentraat in de voorbereide infuuszak)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C - 8°C of bij 4 uur bij een kamertemperatuur tot 25°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaliter mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lumoxiti 1 mg poeder voor concentraat wordt geleverd in een glazen injectieflacon van type 1 met een elastomeer stop en een donkerblauwe aluminium flip-off-verzegeling.

De oplossing (stabilisator) van 1 ml wordt geleverd in een glazen injectieflacon van type 1 met een elastomeer stop en een donkergrijze aluminium flip-off-verzegeling.

Een verpakking bevat:

- 2 injectieflacons met poeder voor concentraat en 1 injectieflacon met oplossing (stabilisator) of
- 3 injectieflacons met poeder voor concentraat en 1 injectieflacon met oplossing (stabilisator).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Lumoxiti-poeder voor concentraat moet aseptisch door een medisch professional worden gereconstitueerd en verdund.

Stap 1: Bereken de dosis

- Bereken de dosis (mg) en het aantal injectieflacons (1 mg/injectieflacon) met Lumoxiti-poeder voor concentraat die moeten worden gereconstitueerd.

Aantal injectieflacons met Lumoxiti-poeder voor concentraat = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{gewicht patiënt (kg)}}{1 \text{ mg injectieflacon}}$

- Niet naar beneden afronden bij gedeeltelijke injectieflacons. Bijvoorbeeld: personen met een lichaamsgewicht van 55 kg hebben 3 injectieflacons met Lumoxiti-poeder voor concentraat nodig.

- Individualiseer voor de eerste toediening van de eerste behandelcyclus de dosering op basis van het werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt.
 - De dosis mag tussen cycli door alleen worden gewijzigd wanneer een gewichtsverandering van meer dan 10% wordt waargenomen ten opzichte van het gewicht dat werd gebruikt voor het berekenen van de eerste dosis van de eerste behandelcyclus. Tijdens een specifieke cyclus mag de dosis niet worden gewijzigd.

Stap 2: Reconstitueer de injectieflacons met Lumoxiti

Lumoxiti-poeder voor concentraat moet worden gereconstitueerd met water voor injecties. Water voor injecties wordt niet meegeleverd met de verpakking.

Een oplossing (stabilisator) wordt in de Lumoxiti-doos verstrekt en moet aan de infuuszak worden toegevoegd voordat gereconstitueerd poeder voor concentraat wordt toegevoegd. **Gebruik deze oplossing (stabilisator) niet voor de reconstitutie van het poeder voor concentraat.**

- Reconstitueer elke injectieflacon Lumoxiti-poeder voor concentraat met 1,1 ml water voor injecties.
 - Laat het water voor injectie langs de wanden van de injectieflacon lopen en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder.
 - De uiteindelijke concentratie van het gereconstitueerde Lumoxiti-poeder voor concentraat (d.w.z. Lumoxiti-concentraat) in de injectieflacon is 1 mg/ml.
- Laat de vloeistof in de injectieflacon rustig rondwervelen totdat het poeder volledig is opgelost. Keer de injectieflacon om ervoor te zorgen dat alle poeder in de injectieflacon is opgelost. Niet schudden.
- Controleer of het Lumoxiti-concentraat helder tot licht melkachtig is, kleurloos tot lichtgeel, en vrij van zichtbare deeltjes. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is of vlokken of deeltjes bevat.

Ga na reconstitutie onmiddellijk verder met het verdunningsproces in stap 3 en 4. Het Lumoxiti-concentraat niet opslaan.

Stap 3: Voorbereiding infuuszak

De oplossing (stabilisator) moet alleen aan de infuuszak worden toegevoegd. De oplossing (stabilisator) moet aan de infuuszak worden toegevoegd voordat het Lumoxiti-concentraat wordt toegevoegd.

Per infuuszak mag maar één injectieflacon met oplossing (stabilisator) worden gebruikt. Alle andere injectieflacons met oplossing (stabilisator) moeten worden afgevoerd.

- Neem een infuuszak met 50 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Voeg 1 ml oplossing (stabilisator) toe aan de infuuszak.
 - Keer de zak zachtjes om, om de oplossing te mengen. Niet schudden.

Stap 4: Voeg Lumoxiti-concentraat toe aan infuuszak

Trek de vereiste hoeveelheid (berekend in stap 1) Lumoxiti-concentraat uit de gereconstitueerde injectieflacon(s).

- Injecteer het Lumoxiti-concentraat vanuit de gereconstitueerde injectieflacon(s) in de infuuszak met 50 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie en 1 ml oplossing (stabilisator).
- Keer de zak zachtjes om, om de oplossing te mengen. Niet schudden.
- Inspecteer het verdunde Lumoxiti-concentraat (d.w.z. Lumoxiti-oplossing). Niet gebruiken als deze oplossing troebel is of vlokken of deeltjes bevat.

Dien de Lumoxiti-oplossing (uit de uiteindelijke infuuszak) na deze verdunningsstap onmiddellijk toe (stap 5).

Stap 5: Toediening Lumoxiti

- Dien de Lumoxiti-oplossing onmiddellijk gedurende 30 minuten intraveneus toe. Gebruik een infuussysteem met een steriel inlinefilter van 0,22 micron met lage eiwitbinding.
- Meng Lumoxiti niet met andere geneesmiddelen, en dien Lumoxiti niet als een infusie met andere geneesmiddelen toe.
- Spoel na de infusie de intraveneuze toedieningslijn met een 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie in hetzelfde tempo als de infusie. Dit zorgt ervoor dat de volledige dosis Lumoxiti wordt toegediend.

Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1522/001 2 injectieflacons + 1 injectieflacon
EU/1/20/1522/002 3 injectieflacons + 1 injectieflacon

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. **FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. **ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. **SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE VAN PARTIJ

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wenen
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<i>Non-interventional</i> PASS: Om de veiligheid en werkzaamheid van moxetumomab pasudotox verder te evalueren bij gebruikelijke klinische praktijk voor de behandeling van patiënten met recidiverende of refractaire HCL (die minstens twee eerdere systemische behandelingen hebben ontvangen, waaronder een behandeling met een PNA), moet de vergunninghouder een onderzoek gebaseerd op de data van een ziekteregister bij HCL-patiënten volgens een goedgekeurd protocol uitvoeren en de resultaten indienen.	Jaarlijks of als onderdeel van de jaarlijkse herbeoordeling

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lumoxiti 1 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie
moxetumomab pasudotox

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 1 mg moxetumomab pasudotox.
Na reconstitutie met water voor injecties bevat elke injectieflacon 1 mg/ml moxetumomab pasudotox.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder voor concentraat
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Sucrose
Glycine
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide

Oplossing (stabilisator)
Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie
2 injectieflacons met poeder voor concentraat
3 injectieflacons met poeder voor concentraat
1 injectieflacon met oplossing (stabilisator) - alleen aan de zak natriumchloride toevoegen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1522/001 2 injectieflacons + 1 injectieflacon
EU/1/20/1522/002 3 injectieflacons + 1 injectieflacon

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lumoxiti 1 mg poeder voor concentraat
moxetumomab pasudotox
IV na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

AstraZeneca

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET OPLOSSING (STABILISATOR)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplossing (stabilisator)
Lumoxiti

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

Alleen toevoegen aan de zak met natriumchloride
AstraZeneca

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lumoxiti 1 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie moxetumomab pasudotox

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lumoxiti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lumoxiti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Lumoxiti?

Lumoxiti bevat de werkzame stof moxetumomab pasudotox.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lumoxiti wordt gebruikt voor de behandeling van haarcelleukemie (HCL), een zeldzame vorm van kanker waarbij het beenmerg abnormale witte bloedcellen produceert. Het is bestemd voor gebruik bij volwassenen wanneer:

- de kanker is teruggekeerd, of
- een eerdere behandeling niet heeft gewerkt.

Lumoxiti is voor patiënten die minimaal twee andere behandelingen voor HCL hebben ontvangen, waaronder een behandeling met het geneesmiddel purine nucleoside-analoon.

Hoe Lumoxiti werkt

Lumoxiti hecht zich aan cellen met het eiwit CD22. HCL-cellen hebben dit eiwit. Na hechting aan de HCL-cellen levert het geneesmiddel een stof af in de cellen die de HCL-cellen doodt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Lumoxiti toegediend krijgt als u:

- hemolytisch uremisch syndroom (HUS), een ziekte van de bloedvaten en nieren, heeft gehad. HUS is een ernstige bijwerking van Lumoxiti (zie rubriek 4).
- ernstige trombotische microangiopathie (TMA), vorming van bloedklonters in kleine bloedvaten, heeft gehad.
- een aandoening heeft gehad waarbij er vloeistof uit uw kleine bloedvaten in het lichaam lekt (capillairleksyndroom - CLS). CLS is een ernstige bijwerking van Lumoxiti (zie rubriek 4).
- lijdt aan een nieraandoening.

Patiënten die eerder een van de bovenstaande aandoeningen hebben gehad, lopen een groter risico om deze opnieuw te krijgen door een behandeling met Lumoxiti. Als een van de bovenstaande aandoeningen op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Testen en onderzoeken

Voor en tijdens de behandeling met Lumoxiti kan uw arts uw bloeddruk en gewicht meten en een aantal tests uitvoeren. Er kunnen bijvoorbeeld bloedonderzoeken worden uitgevoerd en urinemonsters worden afgenomen om uw nierfunctie te controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Lumoxiti mag niet worden gebruikt door kinderen en adolescenten, omdat het niet is onderzocht bij patiënten met HCL jonger dan 18 jaar, vanwege de extreme zeldzaamheid van HCL bij deze leeftijdsgroep.

Andere geneesmiddelen en Lumoxiti

Gebruikt u naast Lumoxiti nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie

Tijdens uw behandeling met Lumoxiti moet u effectieve anticonceptie gebruiken als u een vrouw bent die zwanger kan worden. U moet anticonceptie blijven gebruiken tot ten minste 30 dagen na uw laatste dosis. Bespreek met uw arts de meest geschikte anticonceptiemethoden.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts. Lumoxiti kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.

- Gebruik geen Lumoxiti tijdens de zwangerschap - tenzij u en uw arts het erover eens zijn dat dit de beste optie is.
- Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Lumoxiti, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of Lumoxiti in moedermelk terechtkomt.

- U en uw arts beslissen wat het beste is voor u en uw baby.
- Dit kan betekenen dat u geen borstvoeding geeft terwijl u Lumoxiti ontvangt of dat u borstvoeding geeft maar geen Lumoxiti ontvangt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Lumoxiti heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Als u zich echter niet goed genoeg kunt concentreren en snel reageren, wees dan voorzichtig bij het rijden of het bedienen van machines.

Lumoxiti bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel moet door een medisch professional worden gereconstitueerd en verdund. Lumoxiti wordt in een ziekenhuis of kliniek door een ervaren arts of verpleegkundige toegediend.

De arts zal de dosis bepalen die op basis van uw gewicht geschikt voor u is.

Op dag 1, 3 en 5 van elke 28-daagse behandelingscyclus dient de arts of verpleegkundige via uw ader (intraveneus) gedurende 30 minuten een infusie (indruppeling) met Lumoxiti aan u toe. U ontvangt maximaal 6 behandelingscycli. Uw arts beslist hoeveel behandelingscycli u nodig heeft.

Vóór elk infusie met dit middel krijgt u andere geneesmiddelen die helpen bij het terugdringen van bijwerkingen, zoals reacties die verband houden met de infusie (zie rubriek 4).

U krijgt vloeistoffen via infusie vóór en na elke infusie met dit middel om HUS te helpen voorkomen. HUS is een ernstige bijwerking van dit geneesmiddel (zie rubriek 4). Het is belangrijk om gedurende de eerste 8 dagen van elke 28-daagse behandelingscyclus 2 tot 3 liter vocht per dag te drinken, zoals aanbevolen door uw arts.

Als u niet naar een afspraak voor ontvangst van Lumoxiti kunt komen

Bel direct uw arts om een nieuwe afspraak te maken. Het is zeer belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Lumoxiti kan bepaalde ernstige bijwerkingen veroorzaken. Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen heeft; deze moeten mogelijk worden behandeld en de behandeling met dit middel moet mogelijk worden uitgesteld of stopgezet:

- Bloederige diarree, maagpijn, braken, koorts, vermoeidheid, verwarring, afname van de hoeveelheid urine of donkere urine of ongebruikelijke bloeding of blauwe plekken. Dit kunnen tekenen zijn van het hemolytisch uremisch syndroom (HUS), een ziekte van de bloedvaten en nieren (**vaak**; komt voor bij 1 op de 10 gebruikers).
- Snelle gewichtstoename, lage bloeddruk, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, zwelling in de armen of benen, kortademigheid, hoesten. Dit kunnen tekenen zijn van vloeistof die uit kleine bloedvaten in het lichaam lekt (capillairleksyndroom - CLS) (**vaak**; komt voor bij 1 op de 10 gebruikers).
- Reacties tijdens de infusie kunnen op elk moment tijdens uw infusie optreden en tijdens elke behandelingscyclus (**zeer vaak**; komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). Tekenen zijn onder andere hoofdpijn, duizeligheid, lage bloeddruk, spierpijn, koorts, rillingen, misselijkheid, of braken.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- zwellend van het gezicht, de ogen, armen en benen (oedeem)
- lagere hoeveelheid van het eiwit albumine in het bloed
- stijging van het aantal leverenzymen
- stijging van het creatininegehalte in het bloed
- misselijkheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Lumoxiti krijgt u in een ziekenhuis of kliniek en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg is verantwoordelijk voor de opslag. De bewaargegevens zijn als volgt:

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons:

- Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C)
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Niet in de vriezer bewaren.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is moxetumomab pasudotox. Elke injectieflacon met poeder bevat 1 mg moxetumomab pasudotox. Na reconstitutie met water voor injecties bevat een injectieflacon 1 mg/ml moxetumomab pasudotox.
- De andere stoffen in het poeder zijn natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, sucrose, glycine, polysorbaat 80 en natriumhydroxide (zie rubriek 2 'Lumoxiti bevat natrium').
- De oplossing (stabilisator) bevat citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Lumoxiti eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lumoxiti is een poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie.

- Het poeder is wit tot gebroken wit.
- De oplossing (stabilisator) is een kleurloze tot lichtgele, heldere oplossing.

Een Lumoxitiverpakking bevat ofwel:

- 2 injectieflacons met poeder voor concentraat en 1 injectieflacon met oplossing (stabilisator) of
- 3 injectieflacons met poeder voor concentraat en 1 injectieflacon met oplossing (stabilisator).

Het poeder voor concentraat en de oplossing (stabilisator) worden elk in aparte glazen injectieflacons met een stop en een aluminium verzegeling verstrekt.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AstraZeneca Česká Republika s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter werd voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel kunt u vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Wijze van toediening

Lumoxiti is voor intraveneus gebruik.

Lumoxiti-poeder voor concentraat moet aseptisch door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden gereconstitueerd en verdund.

Stap 1: Bereken de dosis

- Bereken de dosis (mg) en het aantal injectieflacons (1 mg/injectieflacon) met Lumoxiti-poeder voor concentraat die moeten worden gereconstitueerd.
Aantal injectieflacons met Lumoxiti-poeder voor concentraat = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{gewicht patiënt (kg)}}{1 \text{ mg/injectieflacon}}$
 - Niet naar beneden afronden bij gedeeltelijke injectieflacons. Bijvoorbeeld: personen met een lichaamsgewicht van 55 kg hebben 3 injectieflacons met Lumoxiti-poeder voor concentraat nodig.

- Individualiseer voor de eerste toediening van de eerste behandelcyclus de dosering op basis van het werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt.
 - De dosis mag tussen cycli door alleen worden gewijzigd wanneer een gewichtsverandering van meer dan 10% wordt waargenomen ten opzichte van het gewicht dat werd gebruikt voor het berekenen van de eerste dosis van de eerste behandelcyclus. Tijdens een specifieke cyclus mag de dosis niet worden gewijzigd.

Stap 2: Reconstitueer de injectieflacons met Lumoxiti

Lumoxiti-poeder voor concentraat moet worden gereconstitueerd met water voor injecties. Water voor injecties wordt niet meegeleverd met de verpakking.

Een oplossing (stabilisator) wordt in de Lumoxiti-doos verstrekt en moet aan de infuuszak worden toegevoegd voordat gereconstitueerd poeder voor concentraat wordt toegevoegd. **Gebruik deze oplossing (stabilisator) niet voor de reconstitutie van het poeder voor concentraat.**

- Reconstitueer elke injectieflacon met Lumoxiti-poeder voor concentraat met 1,1 ml water voor injecties.
 - Laat het water voor injectie langs de wanden van de injectieflacon lopen en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder.
 - De uiteindelijke concentratie van het gereconstitueerde Lumoxiti-poeder voor concentraat (d.w.z. Lumoxiti-concentraat) in de injectieflacon is 1 mg/ml.
- Laat de vloeistof in de injectieflacon rustig rondwervelen totdat het poeder volledig is opgelost. Keer de injectieflacon om totdat alle poeder in de injectieflacon is opgelost. Niet schudden.
- Controleer of het Lumoxiti-concentraat helder is tot licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel, en vrij van zichtbare deeltjes. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is of vlokken of deeltjes bevat.

Ga na reconstitutie onmiddellijk verder met het verdunningsproces in stap 3 en 4. Het Lumoxiti-concentraat niet bewaren.

Stap 3: Voorbereiding infuuszak

De oplossing (stabilisator) moet alleen aan de infuuszak worden toegevoegd. De oplossing (stabilisator) moet aan de infuuszak worden toegevoegd voordat het Lumoxiti-concentraat wordt toegevoegd.

Per infuuszak mag maar één injectieflacon met oplossing (stabilisator) worden gebruikt. Alle andere injectieflacons met oplossing (stabilisator) moeten worden afgevoerd.

- Neem een infuuszak met 50 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Voeg 1 ml oplossing (stabilisator) toe aan de infuuszak.
 - Keer de zak zachtjes om, om de oplossing te mengen. Niet schudden.

Stap 4: Voeg Lumoxiti-concentraat toe aan infuuszak

Trek de vereiste hoeveelheid (berekend in stap 1) Lumoxiti-concentraat uit de gereconstitueerde injectieflacon(s).

- Injecteer het Lumoxiti-concentraat vanuit de gereconstitueerde injectieflacon(s) in de infuuszak met 50 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie en 1 ml oplossing (stabilisator).
- Keer de zak zachtjes om, om de oplossing te mengen. Niet schudden.
- Inspecteer het verdunde Lumoxiti-concentraat (d.w.z. de Lumoxiti-oplossing). Niet gebruiken als deze oplossing troebel is of vlokken of deeltjes bevat.

Dien de Lumoxiti-oplossing (uit de uiteindelijke infuuszak) na deze verdunningsstap onmiddellijk toe (stap 5).

Stap 5: Toediening Lumoxiti

Lumoxiti is voor intraveneus gebruik.

- Dien de Lumoxiti-oplossing onmiddellijk gedurende 30 minuten intraveneus toe. Gebruik een infuussysteem met een steriel inlinefilter van 0,22 micron met lage eiwitbinding.
- Meng Lumoxiti niet met andere geneesmiddelen, en dien Lumoxiti niet als een infusie met andere geneesmiddelen toe.
- Spoel na de infusie de intraveneuze toedieningslijn met een 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie in hetzelfde tempo als de infusie. Dit zorgt ervoor dat de volledige dosis Lumoxiti wordt toegediend.

Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Opslagvoorwaarden

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie de rubriek hieronder over houdbaarheid.

Houdbaarheid

Lumoxiti is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Ongeopende injectieflacon:

- 4 jaar.

Lumoxiti-concentraat (d.w.z. gereconstitueerd Lumoxiti-poeder voor concentraat):

- Het Lumoxiti-concentraat moet onmiddellijk verder verdund worden.
- Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Lumoxiti-oplossing (d.w.z. verdund Lumoxiti-concentraat in de voorbereide infuuszak):

- Dien de Lumoxiti-oplossing (in de uiteindelijke infuuszak) na verdunning van het Lumoxiti-concentraat onmiddellijk toe.
- De totale tijd vanaf de eerste reconstitutie van de injectieflacon met Lumoxiti-poeder voor concentraat tot aan het begin van de infusie mag niet langer zijn dan 4 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C).
- Als de infuuszak niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan in een koelkast (2°C tot 8°C) en gebruik hem binnen 24 uur na de eerste punctie van de injectieflacon met Lumoxiti-poeder voor concentraat. Niet schudden of in de vriezer bewaren.

BIJLAGE IV
CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd