

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lumoxiti 1 mg pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver til konsentrat inneholder 1 mg moksetumomabpasudotoks.

Rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker resulterer i en sluttkonsentrasjon av moksetumomabpasudotoks på 1 mg/ml.

Moksetumomabpasudotoks produseres i *Escherichia coli*-celler ved hjelp av rekombinant DNA teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulver til konsentrat: hvitt til off-white frysetørket pulver.

Oppløsning (stabilisator): fargeløs til svakt gul, klar væske med pH 6,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lumoxiti som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær hårcelleleukemi (HCL) etter minst to tidligere systemiske behandlinger, inkludert behandling med en purinnukleosidanalogue (PNA).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør innledes og overvåkes av lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler.

Dosering

Den anbefalte dosen av Lumoxiti er 0,04 mg/kg gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1, 3 og 5 av hver 28-dagers syklus. Pasienter bør fortsette behandling i maksimalt 6 sykluser, eller til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling kan stoppes etter legens skjønn hvis fullstendig respons (CR) uten minimal restsykdom (MRD) oppnås før fullført behandling med 6 sykluser.

Hydrering

Hos pasienter som veier over 50 kg bør 1 liter isoton oppløsning (f.eks. glukose 50 mg/ml (5 %) og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning) administreres intravenøst over 2-4 timer før og etter hver Lumoxiti infusjon. Pasienter som veier under 50 kg trenger administrasjon av 0,5 l.

Pasientene skal være tilstrekkelig hydrert. Pasientene anbefales å drikke 3 l væske i løpet av 24 timer på dag 1 til og med 8 i hver 28-dagers syklus. For pasienter under 50 kg, anbefales 2 l væske daglig.

Væskebalansen skal overvåkes for å unngå overvæsking (se pkt. 4.4).

Premedisinering

Premedisinering med et peroralt antihistamin (f.eks. hydroksyzin eller difenhydramin), et antipyretikum (f.eks. paracetamol) og en histamin-2 reseptorantagonist (f.eks. ranitidin, famotidin, eller cimetidin) skal gis 30-90 minutter før hver infusjon med Lumoxiti.

Dersom en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon skulle oppstå, se pkt. 4.4 for videre instruksjoner.

Dosejusteringer

Behandling med Lumoxiti må tilbakeholdes og/eller seponeres for å kontrollere bivirkningene beskrevet nedenfor.

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) og kapillærlekkasjesyndrom (CLS) identifiseres basert på kliniske parametre (se tabell 1).

Tabell 1 Overvåking for HUS og CLS

	HUS	CLS
Overvåkingsparametere	Før hver infusjon, sjekk: <ul style="list-style-type: none">• Hemoglobinnivå• Trombocytall• Serumkreatinin• LD• Indirekte bilirubin	Før hver infusjon, sjekk: <ul style="list-style-type: none">• Vekt• Blodtrykk• Albumin
Vurdering	Vurder HUS diagnose dersom: <ul style="list-style-type: none">• Hemoglobin redusert med 1 g/dl eller trombocytall < 25 000/mm³ ikke relatert til den underliggende sykdommen, og• Grad 2 kreatinin-økning (1,5 til 3 ganger baseline eller øvre normalgrense) Ved mistanke om HUS basert på punktene over, sjekk blod LD raskt, indirekte bilirubin og blodutstryk med schistocytter for tegn på hemolyse.	<ul style="list-style-type: none">• Ved vektøkning ≥ 10 % fra dag 1 i syklusen og hypotensjon hos pasienten, sjekk umiddelbart for perifert ødem, hypoalbuminemi, og luftveissymptomer, inkludert kortpustethet og hoste.• Ved mistanke om CLS, sjekk for nedsatt oksygenmetning og tegn på lungeødem og/eller serøse væsker.

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS)

Pasienter som opplever grad 2 eller høyere HUS skal motta egnede støttende tiltak og væskeerstatning, med overvåking av blodkjemien, komplett blodtelling og nyrefunksjon (inkludert overvåking av serumkreatinin og/eller eGFR) frem til bedring (se pkt. 4.4).

Tabell 2 HUS gradering og behandlingsveiledning

Grad av HUS	Lumoxiti dosering
Grad 2 Tegn på RBC-destruksjon (schistocytose) og lett nedsatt nyrefunksjon uten kliniske konsekvenser.	Utsett dosering frem til bedring av hemolyse og serumkreatinin til grad 1 eller baseline. Seponér Lumoxiti ved tilbakefall.
Grad 3 Laboratoriefunn med kliniske konsekvenser (f.eks. hemolyse med progressiv nyresvikt, petekkier)	Seponér Lumoxiti.
Grad 4 Livstruende konsekvenser (f.eks. CNS-blødning eller trombose/embolisme, eller nyresvikt)	

Bivirkninger gradert av «the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events» (NCI CTCAE) versjon 4.03.

Kapillærlekkasjesyndrom (CLS)

Pasienter som opplever grad 2 eller høyere CLS skal motta egnede støttende tiltak, inkludert peroral eller intravenøs behandling med kortikosteroider med overvåking av vekt, albuminnivåer og blodtrykk frem til bedring (se pkt. 4.4)

Tabell 3 CLS gradering og behandlingsveiledning

CLS grad	Lumoxiti dosering
Grad 2 Symptomatisk: intervensjon nødvendig	Utsett dosering frem til bedring av symptomene.
Grad 3 Alvorlige symptomer: intervensjon nødvendig	Seponér Lumoxiti.
Grad 4 Livstruende konsekvenser: rask intervensjon nødvendig	

Bivirkninger gradert av «the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events» (NCI CTCAE) versjon 4.03.

Økt kreatinin

For pasienter med baseline serumkreatinin innen normale grenser, skal dosering utsettes ved grad 2 eller høyere kreatininøkning (økning større enn 1,5 ganger baseline eller øvre normalgrense). Bruk av Lumoxiti skal gjenopptas dersom bedring til minst grad 1 (1,0-1,5 ganger baseline, eller mellom øvre normalgrense og 1,5 ganger øvre normalgrense).

For pasienter med baseline serumkreatinin grad 1 eller 2, skal dosering utsettes ved kreatininøkning til grad 3 eller høyere (mer enn 3 ganger baseline eller øvre normalgrense). Bruk av Lumoxiti skal gjenopptas ved bedring til baseline eller lavere.

Se pkt. 4.4 for mer informasjon om overvåking og evaluering.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se Overvåking av nyrefunksjonen i pkt. 4.4 og Eldre i pkt. 4.8 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av Lumoxiti er ikke nødvendig for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Det er begrenset med data som støtter bruk av moksetumomabpasudotoks hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen studier på effekt av moksetumomabpasudotoks hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se Overvåking av nyrefunksjonen i pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av Lumoxiti er ikke anbefalt for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen studier på effekten av moksetumomabpasudotoks hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Lumoxiti hos barn i alderen 0 til 18 år ved behandling av HCL.

Administrasjonsmåte

Lumoxiti er til intravenøs bruk.

Den fortynnede oppløsningen administreres intravenøst over 30 minutter. Det skal brukes et infusjonssett med et sterilt, lavproteinbindende 0,22 mikron in-line filter.

Etter infusjonen bør den intravenøse infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i samme hastighet som infusjonen. Dette sikrer administrasjon av den fullstendige Lumoxiti dosen.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS)

HUS har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Lumoxiti og karakteriseres av triaden mikroangiopatisk hemolytisk anemi, trombocytopeni og progressiv nyresvikt (se pkt. 4.8).

Lumoxiti bør unngås hos pasienter med alvorlig trombotisk mikroangiopati (TMA) eller HUS i anamnesen. Væskeprofylakse anbefales under behandling med Lumoxiti (se pkt. 4.2). I studie 1053, fikk pasienter med trombocytall $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ lavdose acetylsalisylsyre på dag 1 til 8 i hver 28-dagers syklus som profylakse mot nyresvikt.

Blodkjemi og komplett blodtelling skal overvåkes før hver dose og som klinisk indisert under behandling. Overvåkning midt i syklus er også anbefalt. Diagnosen HUS bør vurderes hos pasienter som utvikler hemolytisk anemi, forverring av eller akutt trombocytopeni, forverret nyrefunksjon, forhøyet bilirubin og/eller LD, og har tegn på hemolyse basert på perifert blodutstryk med schistocytter (se pkt. 4.2).

Tilfeller av HUS kan være livstruende dersom behandlingen forsinkes, med økt risiko for progressiv dialysekrevene nyresvikt. Dersom HUS mistenkes, skal egnede støttende tiltak inkludert oppvæsking og hemodynamisk overvåking igangsettes og sykehusinnleggelse bør vurderes ved klinisk indikasjon. Ved HUS grad 2 må behandling med Lumoxiti tilbakeholdes frem til bedring, og seponeres permanent ved grad 3 \geq HUS (se pkt. 4.2).

Kapillærlekkasjesyndrom (CLS)

CLS har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Lumoxiti og karakteriseres ved hypoalbuminemi, hypotensjon, symptomer på overvæsking og hemokonsentrasjon (se pkt. 4.8).

Pasientens vekt og blodtrykk skal overvåkes før hver infusjon med Lumoxiti og som klinisk indisert under behandling. Pasienter bør vurderes for tegn og symptomer på CLS, inkludert vektøkning

($\geq 10\%$ fra dag 1 i gjeldende syklus), hypotensjon, perifert ødem, kortpustethet eller hoste, lungeødem og/eller serøse væsker. I tillegg vil følgende endringer i laboratorieverdier hjelpe til med å identifisere CLS: hypoalbuminemi, økt hematokrit, leukocytose og trombocytose (se pkt. 4.2).

CLS kan være livstruende eller dødelig dersom behandlingen forsinkes. Pasienter skal rådes til å søke umiddelbar legehjelp til enhver tid dersom tegn eller symptomer på CLS oppstår. Pasienter som utvikler CLS skal motta egnede støttende tiltak, inkludert samtidig perorale eller intravenøse kortikosteroider og sykehusinnleggelse som klinisk indisert. Ved CLS grad 2 behandling med Lumoxiti tilbakeholdes frem til bedring, og seponeres permanent ved grad ≥ 3 CLS (se pkt. 4.2).

Overvåking av nyrefunksjonen

Pasienter som opplever HUS, de som er ≥ 65 år eller de med redusert nyrefunksjon ved baseline, kan ha økt risiko for forverring av nyrefunksjonen etter behandling med Lumoxiti (se pkt. 4.8). Behandling med Lumoxiti er ikke anbefalt hos pasienter med pre-eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 29 ml/min).

Nyrefunksjonen bør overvåkes før hver infusjon med Lumoxiti, og som klinisk indisert gjennom hele behandlingen. Dosering med Lumoxiti skal utsettes hos pasienter med grad ≥ 3 økning i kreatinin, eller ved forverring fra baseline med 2 eller flere grader (se pkt. 4.2).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Dersom en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon oppstår, skal Lumoxiti infusjonen stoppes og egnet medisinsk behandling startes. Et peroralt eller intravenøst kortikosteroid bør administreres ca. 30 minutter før behandlingen gjenopptas, eller før neste infusjon(er) av Lumoxiti. For informasjon om premedisinering for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner, se pkt. 4.2.

Lumoxiti inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Moksetumomabpasudotoks er et rekombinant immuntoksin som bindes spesifikt til CD22+ B-celler. Basert på virkningsmekanismen til moksetumomabpasudotoks, er det ikke forventet noen farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med moksetumomabpasudotoks og i minst 30 dager etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data hos mennesker eller dyr som har vurdert risikoen ved bruk av moksetumomabpasudotoks under graviditet. Basert på virkningsmekanismen og observerte skadelige funn av moksetumomabpasudotoks hos ikke-drektige hunnaper, inkludert vekttap, kan moksetumomabpasudotoks forventes å forårsake maternal og embryoføtal toksisitet hos gravide kvinner. Moksetumomabpasudotoks skal ikke brukes under graviditet, med mindre mulig nytte oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Det finnes ingen informasjon om tilstedeværelse av moksetumomabpasudotoks i morsmelk hos mennesker, absorpsjon og effekt på barnet som ammes, eller effekten på melkeproduksjon. Risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for mor, må det tas en beslutning på om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Lumoxiti skal avsluttes.

Fertilitet

Skadelige funn av moksetumomabpasudotoks er ikke observert med hensyn til reproduksjonsorganvekt eller -organhistopatologi, etter dosering til kjønnsmodne aper. Det finnes ingen tilgjengelig data som direkte fastslår den potensielle effekten på human fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lumoxiti har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen til Lumoxiti er basert på data fra 80 pasienter fra studie 1053 (en fase 3 studie).

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av enhver grad var ødem (52,5 %), kvalme (35,0 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (25,0 %), hypoalbuminemi (21,3 %) og forhøyede transaminaser (21,3 %). Den vanligste grad 3 eller 4 bivirkningen var HUS (6,3 %).

Bivirkninger som resulterte i permanent seponering av Lumoxiti oppsto hos 10,0 % av pasientene. Den vanligste bivirkningen som førte til seponering av Lumoxiti var HUS (5,0 %). Bivirkningen som oftest førte til utsettelse av doser var forhøyet serumkreatinin (2,5 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er angitt etter MedDRA organklassesystem (SOC). Innen hver organklasse rangeres bivirkningene etter frekvens, med den hyppigst forekommende bivirkningen først. Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad. Frekvenskategori for hver bivirkning defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 4 Bivirkninger hos pasienter med HCL behandlet med Lumoxiti (n=80)

Organklassesystem (SOC)	Bivirkninger	Frekvenskategori
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Hemolytisk-uremisk syndrom	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoalbuminemi ^a	Svært vanlige
Karsykdommer	Kapillærlekkasjesyndrom	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ødem ^b	Svært vanlige
Undersøkelser	Førhøyede transaminaser ^c	Svært vanlige
	Førhøyet blodkreatinin	Svært vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon ^d	Svært vanlige

^a Hypoalbuminemi: inkluderer foretrukne termer (PT-er) for «hypoalbuminemi» og «reduert albumin i blod»

^b Ødem: inkluderer alle PT-er for «perifert ødem», «ødem», «lokalisert ødem», «ansiktsødem», «periorbitalt ødem» og «perifer hevelse»

^c Økte transaminaser: inkluderer «økt ASAT» og/eller økt ALAT»

^d Infusjonsrelaterte reaksjoner: inkluderer alle tilfeller, uavhengig av relasjon, som rapportert av utprøver eller som definert i retrospektivt ved sammenfallende hendelser av 2 eller flere tilfeller av hodepine, svimmelhet, hypotensjon, myalgi, feber, frysninger, kvalme, og/eller oppkast på behandlingsdagen med studielegemiddel.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

HUS

I studie 1053 av pasienter med HCL behandlet med Lumoxiti, oppsto HUS hos 8,8 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 5,0 % og grad 4 hos 1,3 %.

Mediantiden til første forekomst av HUS var 33 dager (intervall: 9-92), og HUS kan oppstå under enhver behandlingssyklus med Lumoxiti. De fleste tilfellene av HUS oppsto innen de første 9 dagene (intervall: 1-16) av en behandlingssyklus. Mediantiden til bedring av HUS var 23,5 dager (intervall: 2-44). Alle tilfeller opphørte, inkludert hos dem som seponerte Lumoxiti.

Median kreatininclearance ved behandlingsslutt (estimert etter Cockcroft-Gault) var høyere hos pasienter uten HUS (89 ml/min, intervall: 42-195) sammenliknet med pasienter med HUS (76 ml/min, intervall: 19-96).

For klinisk håndtering av HUS, se pkt. 4.4.

CLS

I studie 1053 av pasienter med HCL behandlet med Lumoxiti, oppstod CLS hos 8,8 % av pasientene, flertallet var grad 2. Det var 2,5 % av grad 4 tilfeller.

Mediantiden til første forekomst av CLS var 37 dager (intervall: 5-92), og CLS kan oppstå under enhver behandlingssyklus. De fleste tilfellene av CLS oppsto innen de første 9 dagene (intervall: 1-24) av en behandlingssyklus. Alle CLS-tilfellene opphørte, med en mediantid til bedring på 36 dager (intervall: 10-53).

For klinisk håndtering av CLS, se pkt. 4.4.

Økning av serumkreatinin

I studie 1053, ble det rapportert om økning av kreatinin opptil et maksimum av 3 ganger øvre normalgrense hos 11,3 % av pasientene. På slutten av behandlingen var nivåene av serumkreatinin innen normale grenseverdier hos flertallet (82,5 %) av pasientene. Serumkreatinin-nivåene forble økt over grad 2 hos 5 % av pasientene, to av disse pasientene hadde grad 3 eller 4 HUS.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner rapportert av utprøver, eller definert retrospektivt som to eller flere symptomer av hodepine, svimmelhet, hypotensjon, myalgi, feber, frysninger, kvalme, og/eller oppkast på behandlingsdagen med studielegemiddelet oppsto hos 25 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 2,5 % av pasientene. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå under hvilken som helst behandlingssyklus med Lumoxiti (se pkt. 4.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

I studie 1053, var 39 % av pasientene behandlet med Lumoxiti 65 år eller eldre. Pasienter \geq 65 år hadde lavere median kreatininclearance ved baseline og ved slutten av behandlingen sammenliknet med pasienter $<$ 65 år (henholdsvis 78 og 69 ml/min versus 114 og 98 ml/min).

Immunogenisitet

I studie 1053, var 88 % (70/80) av pasientene positive for antistoffer mot legemiddelet («anti-drug antibodies»; ADA) før eller etter behandling. Av pasientene testet 58 % (45/77) positivt for ADAs før behandling med moksetumomabpasudotoks, og 66 % (49/74) av pasientene testet positivt for ADAs under behandling. Nøytraliserende antistoffer mot moksetumomabpasudotoks ble påvist hos 84 % av pasientene (67/80) ved et tidspunkt. Ingen klinisk relevant effekt av ADA på sikkerhet ble identifisert. Se immunogenisitet i pkt. 5.2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose med moksetumomabpasudotoks. Ved overdose må pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling bør igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X C34

Virkningsmekanisme

Moksetumomabpasudotoks er et CD22-mårettet immunotoksin laget for å styre den cytotoxiske effekten av det trunkerte *Pseudomonas* eksotoksinet til celler som uttrykker CD22-reseptoren. CD22 er et B-lymfocytbegrenset transmembranprotein, med en liknende eller høyere reseptortetthet på HCL-celler sammenliknet med normale B-celler. Ikke-kliniske data indikerer at anti-cancer effekten av moksetumomabpasudotoks skyldes binding av immunotoksinet til CD22-uttrykkende tumorceller, etterfulgt av en internalisering av Lumoxiti-CD22 komplekset og videre frigjøring av det aktive PE38-eksotoksinet. Eksotoksinet translokeres til cytosol der det inaktiverer forlengelsesfaktor 2 (EF-2), som fører til hemming av proteinsyntese og videre til apoptotisk celledød.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med HCL, resulterte behandling med Lumoxiti i en reduksjon av CD19+ B-sirkulerende celler. I studie 1053, var sirkulerende CD19+ B-celler redusert med 89 % fra baseline etter de tre første infusjonene med Lumoxiti. Denne reduksjonen vedvarte i minst én måned etter behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til Lumoxiti ble undersøkt i studie 1053, en multisenter, enarmet, fase 3 studie hos pasienter med residiverende/refraktær HCL. Studie 1053 ble utført hos pasienter med histologisk bekreftet HCL eller HCL-variant tidligere behandlet med minst 2 systemiske behandlinger, inkludert 1 PNA, med behov for behandling basert på minst ett av følgende kriterier: nøytrofile leukocytter $< 1,0 \times 10^9/l$, trombocytter $< 100 \times 10^9/l$, hemoglobin < 10 g/dl eller symptomatisk splenomegali.

Studien ekskluderte pasienter som hadde fått kjemoterapibehandling, immunterapi, eller strålebehandling de 4 siste ukene før behandlingsstart, pasienter med tidligere allogen beinmargstransplantasjon, pasienter med kjent hjernemetastase, retinal- eller koroidalløsning, eller ukontrollert sykdom inkludert ukontrollert infeksjon. Andre eksklusjonskriterier var tidligere tromboembolisme, kjente medfødte hyperkoaguleringsstilstander, trombotisk mikroangiopati/HUS eller klinisk bevis på alvorlig utbredt intravaskulær koagulasjon.

Totalt 80 pasienter ble inkludert, 77 med klassisk HCL og 3 med HCL-variant. Medianalderen var 60 år (intervall: 34 til 84), 79 % var menn og 94 % var kaukasiere ved primæranalyse. Ved baseline hadde 98 % av pasientene en ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1. Median antall tidligere behandlinger var 3 (intervall: 2 til 11), alle pasienter var tidligere behandlet med PNA, inkludert 29 % i kombinasjon med rituksimab. De mest vanlige andre tidligere behandlingsskurer var rituksimab monoterapi (51 %), interferon alfa (25 %), og en BRAF-hemmer (18 %). Ved baseline hadde 33 % (26/80) av pasientene lavt hemoglobin (< 10 g/dl), 68 % (54/80) av pasientene hadde nøytropeni ($< 1,0 \times 10^9/l$), og 84 % (67/80) av pasientene hadde baseline trombocytall $< 100 \times 10^9/l$. Nesten

halvparten (48 %) av pasientene hadde forstørret milt ved baseline. Under screening hadde 23,8 % av pasientene en pågående infeksjon som var tilstrekkelig kontrollert eller ferdig behandlet før behandlingsstart.

Pasientene fikk Lumoxiti 0,04 mg/kg som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1, 3 og 5 av hver 28-dagers syklus i maksimalt 6 sykluser eller frem til dokumentert komplett respons (CR), sykdomsprogresjon, initiering av alternativ behandling, eller uakseptabel toksisitet. Omtrent 63 % av pasientene fullførte 6 sykluser og 15 % av pasientene avsluttet behandlingen tidligere enn 6 sykluser med dokumentasjon på minimal restsykdom (MRD)-negativ CR. En uavhengig vurderingskomite (IRC) utførte effektvurderinger ved bruk av blod, beinmarg og bildekriterier tilpasset fra tidligere HCL-studier og konsensusbaserte retningslinjer.

Det viktigste effektutfallet i studie 1053 var varig CR bekreftet ved opprettholdelse av hematologisk remisjon (hemoglobin $\geq 11,0$ g/dl, nøytrofile leukocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$, og trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$ uten transfusjon eller vekstfaktor i minst 4 uker) mer enn 180 dager etter IRC-vurdert CR.

Ved tidspunktet for sluttanalysen («cut-off» dato var 29. april 2019), var median oppfølgingstid 24,6 måneder (intervall: 1 til 72). Effekteresultatene fra studie 1053 er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5 Effekteresultater hos pasienter med HCL i studie 1053

	Sluttanalyse
	IRC (n=80)
Vedvarende CR, CR med HR, varighet av HR	
Vedvarende CR (%) [95% KI]	36 [26, 48]
CR med HR ≥ 360 dager, (%) [95% KI]	33 [22, 44]
Varighet av HR fra første hendelse av CR, median i måneder [95 % KI]	63 [36, 63]
CR og tid til CR	
CR ^a (%) [95% KI]	41 [30, 53]
Tid til CR, median i måneder [95 % KI]	6 [5,7, 6,2]
Varighet av CR, median i måneder [95 % KI]	63 [36, 63]
HR, varighet av HR og tid til HR	
HR-rate (%) [95% KI]	80 [70, 88]
Tid til HR, median i måneder [95 % KI]	1 [1,0, 1,2]
Varighet av HR fra første hendelse av HR, median i måneder [95 % KI]	46 [26, 72]
OR, tid til OR, varighet av OR	
OR rate (%) [95% KI]	75 [64, 84]
Tid til OR, median i måneder [95 % KI]	6 [5,7, 5,9]
Varighet av OR, median i måneder [95 % KI]	67 [25, 67]
Delvis respons (PR) ^b (%)	34
Stabil sykdom (SD) ^c (%)	15

IRC = Vurdert av en uavhengig evalueringskomite (Independent Review Committee Assessed), HR = Hematologisk remisjon, KI = Konfidensintervall, CR = Komplet respons, OR = Samlet respons.

^a CR defineres som fravær av hårceller fra beinmargen ved rutine HE-farging (Hematoxylin & Eosin stain), radiologisk resolusjon av pre-eksisterende lymfadenopati og/eller organomegali, og hematologisk remisjon

^b PR definert som ≥ 50 % reduksjon eller normalisering ($< 500/mm^3$) i perifert lymfocytall i blod, reduksjon av pre-eksisterende lymfadenopati og/eller organomegali, og hematologisk remisjon.

^c SD definert som ≥ 50 % reduksjon av perifert lymfocytall i blod, reduksjon av pre-eksisterende lymfadenopati og/eller organomegali, og hematologisk remisjon eller 50 % forbedring over baseline for hematologiske parametere dersom de ikke møter hematologiske remisjonskriterier.

MRD ble vurdert av IRC via immunhistokjemisk vurdering av beinmargsbiopsier. Av de 33 pasientene som oppnådde IRC-vurdert CR var 82 % (27/33) MRD-negative, og 26 av de 29 pasientene (89,7 %) som oppnådde en vedvarende CR var MRD-negative ved sluttanalysen.

Median varighet av CR var 12,0 måneder for MRD-positive pasienter (n = 6) og 62,8 måneder for MRD-negative pasienter (n = 27).

Prespesifiserte subgruppeanalyser av primære og sekundære endepunkter ble utført for ITT populasjonen inkludert alder (< 65 år, ≥ 65 år), kjønn, baseline miltstatus (splenektomi, < 14 cm, ≥ 14 cm), antall tidligere behandlinger med PNA (1, 2, > 2) og HCL-histologi (klassisk, variant). Analysene viste at effekten av varig CR-rate og CR-rate i majoriteten av subgruppene var konsistente med resultatene for ITT populasjonen. Hos personer ≥ 65 år var den varige CR-raten 19 % (95 % KI: 8 %, 38 %) og CR-raten vurdert av IRC var 26 % (95 % KI: 12 %, 47 %). Det er begrenset med data for splenektomi- og HCL-variant subgruppene. Ingen CR-er ble rapportert, mens 2 av 4 pasienter i splenektomi-subgruppen og 1 av 3 pasienter i HCL-variant subgruppen oppnådde en PR.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lumoxiti i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med HCL (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Ytterligere informasjon

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til moksetumomabpasudotoks ble studert hos 68 pasienter med HCL ved en dose på 0,04 mg/kg gitt intravenøst over 30 minutter på dag 1, 3 og 5 av en 28-dagers syklus. PK-eksponeringen økte etter påfølgende infusjoner sammenliknet med den første infusjonen, noe som trolig har sammenheng med depleksjon av maligne B-celler etter behandling med moksetumomabpasudotoks og påfølgende reduksjon av CD22-bindingssete (sink). Alle bunnverdier (trough) var ubetydelige, noe som indikerer at det ikke var noen systemisk akkumulering av moksetumomabpasudotoks.

Distribusjon

Basert på ikke-kompartmentale PK analyser og i samsvar med begrensnings til ekstracellulærvæske, var gjennomsnittlig distribusjonsvolum 6,06 l ved syklus 1 dag 5, med en inter-individuell variasjon (CV) på 46,3 %.

Biotransformasjon

Den eksakte metabolismeveien for moksetumomabpasudotoks har ikke blitt karakterisert. I likhet med andre proteinterapeutika, forventes moksetumomabpasudotoks å gjennomgå proteolytisk degradering til små peptider og aminosyrer via katabolske veier.

Eliminasjon

Basert på ikke-kompartmentale PK analyser, var estimert gjennomsnittlig (CV %) systemisk clearance for moksetumomabpasudotoks 4,8 l/time (82,3 %) ved syklus 1 dag 5, og den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) var 2,32 timer (intervall: 0,17 til 57,4). Eliminasjonshalveringstiden etter den første dosen (syklus 1 dag 1) kunne bare estimeres hos 6 av 68 pasienter (gjennomsnittlig $t_{1/2} = 0,98$ timer).

De primære eliminasjonsveiene for moksetumomabpasudotoks antas å inkludere CD22-mediert internalisering og proteolyse eller katabolisme. Eliminasjon via nyrene har ikke blitt studert for moksetumomabpasudotoks. Data fra tilsvarende forbindelser indikerer at intakt protein utskilles via urin. Likevel forventes det ikke at utskillelse via urin vil være en hovedeliminasjonsvei grunnet molekylstørrelsen.

Spesielle pasientgrupper

Alder (34 til 84 år), kjønn, etnisitet, lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > ULN til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN; n=7), eller lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 60-89 ml/min; n=19), hadde ikke klinisk signifikant effekt på PK for moksetumomabpasudotoks, basert på en analyse av ikke-kompartmentale PK data fra kovariater. Ved dosering etter kroppsvekt, ble det sett en tendens til at eksponeringen økte med økende vekt. Dosejustering er ikke anbefalt for disse gruppene. Moksetumomabpasudotoks har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1,5 ULN eller ASAT = noen) og moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤60 ml/min).

Immunogenisitet

I senere behandlingssykluser (fra syklus 3 og videre) er det sett en tendens til at C_{max} reduseres ved økte ADA titre. Disse resultatene er imidlertid ikke konklusive, på grunn av begrensningen til den bioanalytiske metoden for moksetumomabpasudotoks ved høye ADA titre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet og mutagenitet

Ingen studier har blitt utført for å evaluere det karsinogene eller gentoksiske potensialet til moksetumomabpasudotoks.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Moksetumomabpasudotoks ble studert hos cynomolgus-aper i 13 uker. Ved doser ≥ 10 ganger den anbefalte humane dosen, ble det mikroskopisk observert minimal til moderat nedbrytning av hjertevev uten korresponderende endringer i EKG. Ved doser omtrent 34 ganger den anbefalte humane dosen ble det observert mikroskopisk tegn på gliose og aksonal nedbrytning henholdsvis i hjernen og ryggmargen, sammen med observasjoner av kroppstremor.

Reproduksjonstoksikologi

Fertilitetsstudier hos dyr er ikke blitt utført med moksetumomabpasudotoks. I en 3 måneders toksikologistudie med gjentatt dosering der det ble brukt kjønnsmodne cynomolgus-aper, ble det ikke observert negative funn i forplantningsorganer hos hunn- eller hannkjønn ved doser omtrent 34 ganger den anbefalte humane dosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver til konsentrat

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Sukrose
Glysin
Polysorbat 80
Natriumhydroksid

Oppløsning (stabilisator)

Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Ingen uforlikeligheter mellom Lumoxiti og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) i polyvinylklorid eller polyolefin injeksjonsposer har blitt observert.

Ikke administrer andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år.

Lumoxiti konsentrat (dvs. rekonstituert Lumoxiti pulver til konsentrat)

Lumoxiti konsentrat skal umiddelbart fortynnes videre.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å sørge for riktig oppbevaringstid og -forhold.

Lumoxiti oppløsning (dvs. fortynnet Lumoxiti konsentrat i klargjort infusjonspose)

Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet har blitt vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved romtemperatur opptil 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å sørge for riktig oppbevaringstid og -forhold før bruk. Dette vil normalt sett ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynningen er blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lumoxiti 1 mg pulver til konsentrat kommer i et type 1 hetteglass med en elastomerstopper og en mørkeblå flip-off aluminiumsforsegling.

Oppløsningen (stabilisatoren) med 1 ml kommer i et type 1 hetteglass med en elastomerstopper og en mørkegrå flip-off aluminiumsforsegling.

Hver pakning inneholder:

- 2 hetteglass med pulver til konsentrat og 1 hetteglass med oppløsning (stabilisator) eller
- 3 hetteglass med pulver til konsentrat og 1 hetteglass med oppløsning (stabilisator)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk. Lumoxiti pulver til konsentrat må rekonstitueres og fortynnes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Steg 1: Doseberegning

- Beregn dosen (mg) og antall hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat (1 mg/hetteglass) som skal rekonstitueres.

Antall hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat = $0,04 \text{ mg/kg} \times \text{pasientens vekt (kg)}$
1 mg/hetteglass

- Rund av til hele hetteglass og ikke rund av nedover. For eksempel, en person med kroppsvekt på 55 kg trenger 3 hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat.
- Individualiser doseringen basert på pasientens faktiske kroppsvekt før den første dosen i den første behandlingssyklusen.
 - En doseendring skal kun gjøres mellom sykluser når endring i vekt er større enn 10 % fra vekten brukt til å beregne første dose i den første behandlingssyklusen. Det skal ikke gjøres endringer under en bestemt syklus.

Steg 2: Rekonstituer Lumoxiti hetteglass

Lumoxiti pulver til konsentrat må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker. Vann til injeksjonsvæsker følger ikke med.

En oppløsning (stabilisator) medfølger i Lumoxiti-pakningen og blandes i infusjonsposen før tilførsel av rekonstituert pulver til konsentrat. **Ikke bruk denne oppløsningen (stabilisatoren) til rekonstituering av pulveret til konsentrat.**

- Rekonstituer hvert hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker.
 - Tilsett vann til injeksjonsvæsker langs veggene på hetteglasset og ikke direkte på det frysetørkede pulveret.
 - Sluttkonsentrasjonen i hetteglasset med rekonstituert Lumoxiti pulver til konsentrat (dvs. Lumoxiti konsentrat) er 1 mg/ml.
- Snu hetteglasset forsiktig rundt til alt er fullstendig oppløst. Vend på hetteglasset for å forsikre at alt pulveret er oppløst. Skal ikke ristes.
- Undersøk visuelt at Lumoxiti konsentratet er klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul og fri for synlige partikler. Ikke bruk oppløsningen dersom den er uklar, misfarget, eller inneholder partikler.

Fortsett umiddelbart med fortynningsprosessen i steg 3 og 4 etter rekonstitueringen. Ikke oppbevar Lumoxiti konsentratet.

Steg 3: Klargjør infusjonspose

Oppløsningen (stabilisatoren) skal kun tilsettes infusjonsposen. Oppløsningen (stabilisatoren) må tilsettes infusjonsposen før Lumoxiti konsentratet tilsettes.

Kun 1 hetteglass med oppløsning (stabilisator) skal brukes per infusjonspose. Eventuelle ekstra hetteglass med oppløsning (stabilisator) skal kastes.

- Finn frem en infusjonspose med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Tilsett 1 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen.
 - Vend forsiktig på posen for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes.

Steg 4: Tilsett Lumoxiti konsentrat til infusjonsposen

Trekk ut ønsket volum (beregnet i steg 1) med Lumoxiti konsentrat fra rekonstituert(e) hetteglass.

- Tilsett Lumoxiti konsentrat fra rekonstituert(e) hetteglass til infusjonsposen som inneholder 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og 1 ml oppløsning (stabilisator).
- Vend forsiktig på posen for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Undersøk det fortynnede Lumoxiti konsentratet (dvs. Lumoxiti oppløsningen) visuelt. Ikke bruk oppløsningen dersom denne er uklar eller inneholder partikler.

Start infusjonen med Lumoxiti oppløsning (fra den klargjorte infusjonsposen) (steg 5) umiddelbart etter dette fortynningssteget.

Steg 5: Administrer Lumoxiti

- Administrer umiddelbart Lumoxiti oppløsningen intravenøst over 30 minutter. Bruk et infusjonssett som passer med et sterilt, lavproteinbindende 0,22 mikron in-line filter.
- Ikke bland Lumoxiti, eller administrer som en infusjon sammen med andre legemidler.
- Etter infusjon, skyll infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i samme hastighet som infusjonen. Dette sikrer at hele dosen med Lumoxiti blir gitt.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. **TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. **ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. **SPELIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c (7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å videre evaluere sikkerhet og effekt av moksetumomabpasudotoks i rutinemessig klinisk praksis for behandling av pasienter med tilbakevendende eller refraktær HCL (som har mottatt minst 2 tidligere systemiske behandlinger, inkludert tidligere behandlinger med en PNA), skal MT-innehaveren gjennomføre og sende inn resultatene fra en studie basert på HCL pasientdata fra sykdomsregisteret i henhold til en avtalt protokoll.	Årlig som del av den årlige revurderingen

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lumoxiti 1 mg pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, oppløsning
moksetumomabpasudotoks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 1 mg moksetumomabpasudotoks.
Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker inneholder hvert hetteglass 1 mg/ml
moksetumomabpasudotoks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver til konsentrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Sukrose
Glysin
Polysorbat 80
Natriumhydroksid

Oppløsning (stabilisator)
Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, oppløsning
2 hetteglass med pulver til konsentrat
3 hetteglass med pulver til konsentrat
1 hetteglass med oppløsning (stabilisator) – tilsettes kun til infusjonsposen med natriumklorid

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lumoxiti 1 mg pulver til konsentrat
moksetumomabpasudotoks
i.v. etter rekonstituering og fortykning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

AstraZeneca

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED OPPLØSNING (STABILISATOR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsning (stabilisator)
Lumoxiti

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

Tilsettes kun til infusjonsposen med natriumklorid
AstraZeneca

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lumoxiti 1 mg pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, oppløsning moksetumomabpasudotoks

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek, eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lumoxiti er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Lumoxiti
3. Hvordan du vil bli gitt Lumoxiti
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Lumoxiti oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lumoxiti er og hva det brukes mot

Hva Lumoxiti er

Lumoxiti inneholder virkestoffet moksetumomabpasudotoks.

Hva Lumoxiti brukes mot

Lumoxiti brukes alene for å behandle en sjelden krefttype som kalles hårcelleleukemi (HCL), der beinmargen lager unormale hvite blodceller. Det er ment for behandling av voksne når:

- kreften har kommet tilbake, eller
- tidligere behandling ikke har hatt effekt.

Lumoxiti er for pasienter som har fått minst 2 andre behandlinger for HCL, inkludert en type legemiddel som kalles purinnukleosidanalogue.

Hvordan Lumoxiti virker

Lumoxiti virker ved å binde seg til celler som har et protein som kalles CD22. HCL-celler har dette proteinet. Etter binding til HCL-cellene, leverer legemidlet en substans inn i cellen som fører til at HCL-cellen dør.

2. Hva du må vite før du får Lumoxiti

Bruk ikke Lumoxiti:

- dersom du er allergisk overfor moksetumomabpasudotoks eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Lumoxiti dersom du:

- har hatt en sykdom i blodkar og nyrer kalt hemolytisk-uremisk syndrom (HUS). HUS er en alvorlig bivirkning av Lumoxiti (se avsnitt 4).
- har hatt dannelse av blodpropp i små blodkar på grunn av en tilstand som kalles alvorlig trombotisk mikroangiopati (TMA).

- har hatt en tilstand der væske lekker fra små blodkar og ut i kroppen din. Dette kalles kapillærlekkasjesyndrom (CLS). CLS er en alvorlig bivirkning av Lumoxiti (se avsnitt 4)
- har nyreproblemer.

Pasienter som tidligere har opplevd noen av tilstandene nevnt ovenfor, kan ha en større risiko for å oppleve dem igjen under behandling med Lumoxiti. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du tror noen av punktene ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Prøver og undersøkelser

Før og under behandling med Lumoxiti kan legen sjekke blodtrykket og vekten din og utføre noen prøver. For eksempel kan blodprøver og urinprøver være nødvendig for å sjekke hvor godt nyrene dine fungerer.

Barn og ungdom

Lumoxiti skal ikke brukes hos barn og ungdom da bruken ikke har blitt undersøkt hos pasienter under 18 år med HCL, på grunn av sjelden forekomst av HCL i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lumoxiti

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Prevensjon, graviditet og amming

Prevensjon

Du må bruke sikker prevensjon dersom du er en kvinne som kan bli gravid mens du behandles med Lumoxiti. Du må fortsette å bruke prevensjon i minst 30 dager etter din siste dose. Diskuter med legen hvilke prevensjonsmetoder som passer for deg.

Graviditet

Snakk med legen dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi Lumoxiti kan skade fosteret.

- Ikke bruk Lumoxiti under graviditet – med mindre du og legen er enige om at det er det beste alternativet.
- Dersom du blir gravid under behandling med Lumoxiti – informer lege eller sykepleier umiddelbart.

Amming

Snakk med legen dersom du ammer eller planlegger å amme. Det er ikke kjent om Lumoxiti passerer over i morsmelk.

- Du og legen må bestemme hva som er best for deg og barnet ditt.
- Dette kan bety at du ikke kan amme og får Lumoxiti, eller at du fortsetter med amming og ikke får Lumoxiti.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at Lumoxiti påvirker din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du føler at du ikke kan konsentrere deg godt nok og reagere raskt, bør du imidlertid være forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

Lumoxiti inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du vil bli gitt Lumoxiti

Dette legemidlet må blandes ut og fortynnes av helsepersonell. Lumoxiti gis til deg på sykehus eller klinikk, av en erfaren lege eller sykepleier.

Legen vil regne ut dosen som er riktig for deg basert på vekten din.

Lege eller sykepleier vil gi deg Lumoxiti gjennom en infusjon (drypp) inn i en vene (intravenøst) i løpet av 30 minutter på dag 1, 3 og 5 i hver 28-dagers behandlingssyklus. Du kan få opptil 6 behandlingssykluser. Legen bestemmer hvor mange behandlingssykluser du trenger.

Før hver infusjon med Lumoxiti vil du få andre legemidler som hjelper til med å redusere bivirkninger, inkludert reaksjoner i forbindelse med infusjonen (se avsnitt 4).

Du vil få væsker via infusjon før og etter hver Lumoxiti infusjon for å forebygge HUS. HUS er en alvorlig bivirkning av dette legemidlet (se avsnitt 4). Det er viktig å drikke 2 til 3 liter væske hver dag de første 8 dagene av hver 28-dagers behandlingssyklus som anbefalt av legen.

Dersom du uteblir fra en time der du skulle ha fått Lumoxiti

Ring legen så fort som mulig og avtal en ny time. Det er veldig viktig at du ikke mister en dose av dette legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Lumoxiti kan forårsake noen alvorlige bivirkninger. Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av de følgende bivirkningene, fordi disse må behandles og behandlingen med Lumoxiti må muligens utsettes eller avsluttes:

- Blodig diaré, magesmerter, oppkast, feber, tretthetsfølelse, forvirring, nedsatt mengde urin eller mørk urin, uvanlig blødning eller blåmerker. Dette kan være symptomer på en sykdom i blodkar og nyrer som kalles hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) (**vanlig**, kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer).
- Rask vektøkning, lavt blodtrykk, svimmelhet eller ørhet, hevelse i armer eller ben, kortpustethet eller hoste. Dette kan være symptomer på væskelekkasje fra små blodkar kalt kapillærlekkasjesyndrom (CLS) (**vanlig**, kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer).
- Reaksjoner under infusjon kan oppstå når som helst under infusjonen og i hvilken som helst behandlingssyklus (**svært vanlig**, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer). Symptomer kan være hodepine, svimmelhet, lavt blodtrykk, muskelsmerter, feber, frysninger, kvalme eller oppkast.

Andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- hevelse i ansiktet, øyne, armer og bein (ødem)
- nedsatt mengde av et protein som kalles albumin i blodet
- økt nivå av leverenzymmer
- økt nivå av kreatinin i blodet
- kvalme

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Lumoxiti oppbevares

Lumoxiti gis til deg på et sykehus eller i en klinikk og helsepersonell vil være ansvarlige for oppbevaringen. Oppbevaringsdetaljene er som følger:

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass:

- Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Skal ikke fryses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lumoxiti

- Virkestoffet er moksetumomabpasudotoks. Hvert hetteglass inneholder 1 mg pulver med moksetumomabpasudotoks. Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker, inneholder hvert hetteglass 1 mg/ml moksetumomabpasudotoks.
- Andre innholdsstoffer i pulveret er natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, sukrose, glysin, polysorbat 80 og natriumhydroksid (se avsnitt 2 «Lumoxiti inneholder natrium»).
- Oppløsningen (stabilisatoren) inneholder sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Lumoxiti ser ut og innholdet i pakningen

Lumoxiti er et pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, oppløsning.

- Pulveret er hvitt til «off-white».
- Oppløsningen (stabilisatoren) er en fargeløs til svakt gul, klar oppløsning.

Hver pakning med Lumoxiti inneholder enten:

- 2 hetteglass med pulver til konsentrat og 1 hetteglass med oppløsning (stabilisator), eller
- 3 hetteglass med pulver til konsentrat og 1 hetteglass til oppløsning (stabilisator)

Pulveret til konsentrat og oppløsningen (stabilisatoren) kommer i separate hetteglass med en kork og en forsegling i aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

<----->

Påfølgende informasjon er kun beregnet til helsepersonell:

Administrasjonsmåte

Lumoxiti er til intravenøs bruk.

Lumoxiti pulver til konsentrat må rekonstitueres og fortynnes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Steg 1: Doseberegning

- Beregn dosen (mg) og antall hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat (1 mg/hetteglass) som skal rekonstitueres

$$\text{Antall hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{pasientens vekt (kg)}}{1 \text{ mg/hetteglass}}$$

- Rund av til hele hetteglass og ikke rund av nedover. For eksempel, en person med kroppsvekt på 55 kg trenger 3 hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat.
- Individualiser doseringen basert på pasientens faktiske kroppsvekt før den første dosen i den første behandlingssyklusen.
 - En doseendring skal kun gjøres mellom sykluser når endring i vekt er større enn 10 % fra vekten brukt til å beregne første dose i den første behandlingssyklusen. Det skal ikke gjøres endringer under en bestemt syklus.

Steg 2: Rekonstituer Lumoxiti hetteglass

Lumoxiti pulver til konsentrat må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker. Vann til injeksjonsvæsker følger ikke med.

En oppløsning (stabilisator) medfølger i Lumoxiti-pakningen og blandes i infusjonsposen før tilførsel av rekonstituert pulver til konsentrat. **Ikke bruk denne oppløsningen (stabilisatoren) til rekonstituering av pulveret til konsentrat.**

- Rekonstituer hvert hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker
 - Tiltett vann til injeksjonsvæsker langs veggene på hetteglasset og ikke direkte på det frysetørkede pulveret.

- Sluttkonsentrasjonen i hetteglasset med rekonstituert Lumoxiti pulver til konsentrat (dvs. Lumoxiti konsentrat) er 1 mg/ml.
- Snu hetteglasset forsiktig rundt til alt er fullstendig oppløst. Vend på hetteglasset for å forsikre at alt pulveret er oppløst. Skal ikke ristes.
- Undersøk visuelt at det rekonstituerte Lumoxiti konsentratet er klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul og fri for synlige partikler. Ikke bruk oppløsningen dersom den er uklar, misfarget, eller inneholder partikler.

Fortsett umiddelbart med fortynningsprosessen i steg 3 og 4 etter rekonstitueringen. Ikke oppbevar Lumoxiti konsentratet.

Steg 3: Klargjør infusjonspose

Oppløsningen (stabilisatoren) skal kun tilsettes infusjonsposen. Oppløsningen (stabilisatoren) må tilsettes infusjonsposen før noe Lumoxiti konsentrat tilsettes.

Kun 1 hetteglass med oppløsning (stabilisator) skal brukes per infusjonspose. Eventuelle ekstra hetteglass med oppløsning (stabilisator) skal kastes.

- Finn frem en infusjonspose med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Tilsett 1 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen.
 - Vend forsiktig på posen for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes.

Steg 4: Tilsett Lumoxiti-konsentrat til infusjonsposen

Trekk ut ønsket volum (beregnet i steg 1) av Lumoxiti konsentrat fra rekonstituert(e) hetteglass.

- Tilsett Lumoxiti konsentrat fra rekonstituert(e) hetteglass til infusjonsposen som inneholder 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og 1 ml oppløsning (stabilisator).
- Vend forsiktig på posen for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Undersøk det fortynnete Lumoxiti konsentratet (dvs. Lumoxiti oppløsningen) visuelt. Ikke bruk oppløsningen dersom denne er uklar eller inneholder partikler.

Start infusjonen med fortynnet Lumoxiti oppløsning (fra den klargjorte infusjonsposen) (steg 5) umiddelbart etter dette fortynningssteget.

Steg 5: Administrer Lumoxiti

Lumoxiti er til intravenøs bruk.

- Administrer umiddelbart Lumoxiti oppløsningen intravenøst over 30 minutter. Bruk et infusjonssett som passer med et sterilt, lavproteinbindende 0,22 mikron in-line filter.
- Ikke bland Lumoxiti, eller administrer som en infusjon sammen med andre legemidler.
- Etter infusjon, skyll infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i samme hastighet som infusjonen. Dette sikrer at hele dosen med Lumoxiti blir gitt.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se avsnittet under om holdbarhet.

Holdbarhet

Lumoxiti er kun til engangsbruk.

Uåpnede hetteglass:

- 4 år

Lumoxiti konsentrat (dvs. rekonstituert Lumoxiti pulver til konsentrat):

- Lumoxiti konsentrat skal umiddelbart fortynnes videre.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstrueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å sørge for riktig oppbevaringstid og -forhold.

Lumoxiti oppløsning (dvs. fortynnet Lumoxiti konsentrat i klargjort infusjonspose):

- Umiddelbart etter fortynning av Lumoxiti konsentratet, gi Lumoxiti-oppløsningen (i klargjort infusjonspose) som en infusjon.
- Total tid fra rekonstruering av et hetteglass med Lumoxiti pulver til konsentrat, til start av infusjon skal ikke overskride 4 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C).
- Dersom infusjonsposen ikke brukes umiddelbart, skal den oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) og brukes innen 24 timer beregnet fra første stikk i hetteglasset med Lumoxiti pulver til konsentrat. Skal ikke fyses eller ristes.

Utgått markedsføringsstrategi

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE
UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Utgått markedsføringstillatelse

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).

Utgått markedsføringstillatelse