

4,5 mg/ml [0,45%]) durante 2-4 horas antes e depois de cada perfusão de Lumoxiti. Os doentes com peso inferior a 50 kg requerem a administração de 0,5 l.

Os doentes devem manter uma hidratação adequada. Aconselha-se que os doentes bebam 3 l de líquidos durante 24 horas nos Dias 1 a 8 de cada ciclo de 28 dias. Em doentes com peso inferior a 50 kg, recomenda-se 2 l por dia.

O equilíbrio de líquidos deve ser monitorizado para evitar a sobrecarga de líquido (ver secção 4.4).

Pré-medicação

É necessária a administração de pré-medicação 30-90 minutos antes de cada perfusão de Lumoxiti com um anti-histamínico oral (p.ex. hidroxizina ou difenidramina), um antipirético (p.ex. paracetamol), e um antagonista do recetor da histamina-2 (p.ex. ranitidina, famotidina ou cimetidina).

Se ocorrer uma reação grave associada a perfusão intravenosa, ver secção 4.4 para mais instruções.

Ajustes de dose

O tratamento com Lumoxiti tem de ser suspenso e/ou descontinuado para controlar as reações adversas, como descrito abaixo.

Síndrome urémica hemolítica (SHU) e síndrome de transudação capilar (CLS) são identificados com base na apresentação clínica (ver Tabela 1).

Tabela 1 Monitorização de SHU e CLS

	SHU	CLS
Parâmetro de Monitorização	Antes de cada perfusão, verificar: <ul style="list-style-type: none">• Níveis de hemoglobina• Contagem de plaquetas• Creatinina sérica• LDH• Bilirrubina indireta	Antes de cada perfusão, verificar: <ul style="list-style-type: none">• Peso• Pressão arterial• Albumina
Avaliação	Considerar diagnóstico de SHU se: <ul style="list-style-type: none">• Diminuição de hemoglobina em 1 g/dl ou contagem de plaquetas <25.000/mm³ não relacionada com a doença subjacente,• Aumento de creatinina de grau 2 (1,5- a 3-vezes os níveis basais ou o limite superior do normal) Se houver suspeita de SHU com base no descrito acima, verificar rapidamente a LDH no sangue, bilirrubina indireta e esquizócitos em esfregaço de sangue para evidência de hemólise.	<ul style="list-style-type: none">• Se o peso aumentou $\geq 10\%$ desde o Dia 1 do ciclo e o doente está hipotenso, verificar imediatamente a presença de edema periférico, hipoalbuminemia e sintomas respiratórios, incluindo dispneia e tosse.• Se houver suspeita de CLS, verificar a presença de diminuição da saturação de oxigénio e evidência de edema pulmonar e/ou derrames serosos.

Síndrome urémica hemolítica (SHU)

Os doentes que apresentam SHU de Grau 2 ou superior devem receber medidas de suporte adequadas e reidratação, com monitorização da bioquímica sanguínea, contagem sanguínea completa e função renal (incluindo monitorização da creatinina sérica e/ou TFG_e) até resolução (ver secção 4.4).

Tabela 2 Classificação de SHU e orientações de tratamento

Grau de SHU	Administração de Lumoxiti
Grau 2 Evidência de destruição de eritrócitos (<i>RBC -Red Blood Cells</i>)(esquistocitose) e insuficiência renal ligeira sem consequências clínicas	Atrasar a administração até recuperação de hemólise e creatinina sérica para Grau 1 ou linha de base. Descontinuar Lumoxiti após recorrência.
Grau 3 Resultados laboratoriais com consequências clínicas (p.ex. hemólise com insuficiência renal progressiva, petéquias)	Descontinuar Lumoxiti.
Grau 4 Consequências que colocam a vida em risco (p.ex. hemorragia no sistema nervoso central (SNC) ou trombose/embolia ou insuficiência renal)	

Reações adversas classificadas segundo os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Cancro (NCI) versão 4.03.

Síndrome de transudação capilar (CLS)

Os doentes que apresentam CLS de Grau 2 ou superior devem receber medidas de suporte adequadas incluindo tratamento com corticosteroides orais ou intravenosos, com monitorização do peso, níveis de albumina e pressão arterial até resolução (ver secção 4.4).

Tabela 3 Classificação de CLS e orientações de tratamento

Grau de CLS	Administração de Lumoxiti
Grau 2 Sintomático; intervenção indicada	Atrasar a administração até recuperação dos sintomas.
Grau 3 Sintomas graves; intervenção indicada	Descontinuar Lumoxiti.
Grau 4 Consequências que colocam a vida em risco, intervenção urgente indicada	

Reações adversas classificadas segundo os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro (NCI CTCAE) versão 4.03.

Creatinina aumentada

Para os doentes com creatinina sérica basal dentro dos limites normais, a administração deve ser adiada até aumento da creatinina para Grau 2 ou superior (superior a 1,5 vezes a linha de base ou o limite superior do normal). Lumoxiti deve ser retomado após recuperação até pelo menos Grau 1 (1,0 a 1,5 vezes a linha de base, ou entre o limite superior do normal e 1,5 vezes o limite superior do normal).

Para os doentes com creatinina sérica basal de Grau 1 ou 2, atrasar a administração de creatinina aumenta a creatinina para Grau 3 ou superior (superior a 3 vezes a linha de base ou o limite superior do normal). Lumoxiti deve ser retomado após recuperação até ao grau da linha de base ou inferior.

Consultar a secção 4.4 para informação adicional de monitorização e avaliação.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (idade ≥ 65 anos) (ver Monitorização da função renal na secção 4.4, e Idosos nas secções 4.8 e 5.1).

Compromisso renal

Não se recomenda ajuste de dose de Lumoxiti em doentes com compromisso renal ligeiro. Os dados que suportam a utilização de moxetumomab pasudotox no compromisso renal moderado são limitados. Moxetumomab pasudotox não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver Monitorização da função renal na secção 4.4).

Compromisso hepático

Não se recomenda ajuste de dose de Lumoxiti em doentes com compromisso hepático ligeiro. Moxetumomab pasudotox não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Lumoxiti em crianças com 0 a 18 anos de idade no tratamento de LCP.

Modo de administração

Lumoxiti é para utilização intravenosa.

A solução diluída é administrada por via intravenosa durante 30 minutos. Deve ser utilizado um conjunto de perfusão com um filtro integrado de 0,22 micrómetros, estéril com baixa ligação às proteínas.

Após a perfusão, a linha de administração intravenosa deve ser lavada com solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) à mesma taxa da perfusão. Isto garante a administração da dose completa de Lumoxiti.

Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Síndrome urémica hemolítica (SHU)

Foi notificado SHU em doentes tratados com Lumoxiti, caracterizado pela tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal progressiva (ver secção 4.8).

Lumoxiti deve ser evitado em doentes com história clínica prévia de microangiopatia trombótica grave (MAT) ou SHU. Recomenda-se a administração profilática de líquidos durante o tratamento com Lumoxiti (ver secção 4.2). No Estudo 1053, os doentes com contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ receberam ácido acetilsalicílico em baixa dosagem nos Dias 1 a 8 de cada ciclo de 28 dias para profilaxia de insuficiência renal.

Devem ser monitorizadas a bioquímica sanguínea e as contagens sanguíneas completas antes da administração de cada dose e conforme clinicamente indicado durante o tratamento. É ainda recomendada a monitorização a meio do ciclo. Deve ser considerado o diagnóstico de SHU em doentes que desenvolvam anemia hemolítica, agravamento ou aparecimento súbito de trombocitopenia, agravamento da função renal, elevação da bilirrubina e/ou LDH, e que tenham evidência de hemólise com base em esquizócitos em esfregaço de sangue periférico (ver secção 4.2).

Os acontecimentos de SHU podem colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, com aumento do risco de insuficiência renal progressiva e necessidade de diálise. Caso haja suspeita de SHU devem ser instituídas medidas de suporte adequadas, incluindo repleção de líquidos e monitorização hemodinâmica, devendo ser considerada hospitalização conforme clinicamente indicado. Para SHU de Grau 2, o tratamento com Lumoxiti deve ser suspenso até resolução, e descontinuado permanentemente para SHU de Grau ≥ 3 (ver secção 4.2).

Síndrome de transudação capilar (CLS)

Foi notificado CLS entre os doentes tratados com Lumoxiti, e caracteriza-se por hipoalbuminemia, hipotensão, sintomas de sobrecarga de líquidos e hemoconcentração (ver secção 4.8).

O peso e a pressão arterial dos doentes devem ser monitorizados antes de cada perfusão de Lumoxiti e conforme clinicamente indicado durante o tratamento. Os doentes devem ser avaliados quanto a sinais e sintomas de CLS incluindo aumento de peso ($\geq 10\%$ desde o Dia 1 do ciclo em curso), hipotensão, edema periférico, dispneia ou tosse, e edema pulmonar e/ou derrames serosos. Além disso, as seguintes alterações nos parâmetros laboratoriais podem ajudar a identificar CLS: hipoalbuminemia, hematócrito elevado, leucocitose e trombocitose (ver secção 4.2).

CLS pode colocar a vida em risco ou ser fatal se o tratamento for atrasado. Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas de CLS em qualquer momento. Os doentes que desenvolvem CLS devem receber medidas de suporte adequadas, incluindo corticosteroides concomitantes orais ou intravenosos, e hospitalização, conforme clinicamente indicado. Para CLS de Grau 2, o tratamento com Lumoxiti deve ser suspenso até resolução, e descontinuado permanentemente para CLS de Grau ≥ 3 (ver secção 4.2).

Monitorização da função renal

Os doentes que apresentam SHU, com idade ≥ 65 anos ou com compromisso renal na linha de base podem estar em risco aumentado de agravamento da função renal após o tratamento com Lumoxiti (ver secção 4.8). Não é recomendado o tratamento com Lumoxiti em doentes com compromisso renal grave pré-existente (depuração da creatinina ≤ 29 ml/min).

A função renal deve ser monitorizada antes de cada perfusão de Lumoxiti, e conforme clinicamente indicado ao longo do tratamento. A administração de Lumoxiti deve ser atrasada em doentes com elevações de creatinina de Grau ≥ 3 , ou com agravamento desde a linha de base em 2 ou mais graus (ver secção 4.2).

Reações associadas a perfusão intravenosa

Se ocorrer uma reação grave associada a perfusão intravenosa, a perfusão de Lumoxiti deve ser interrompida e iniciadas medidas de tratamento clínico apropriadas. Deve ser administrado um corticoide oral ou intravenoso aproximadamente 30 minutos antes de retomar, ou antes da(s) perfusão(ões) seguinte(s). Ver secção 4.2 para informações sobre a pré-medicação para reduzir o risco de reações associadas a perfusão intravenosa.

Lumoxiti contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas. Moxetumomab pasudotox é uma imunotoxina recombinante que se liga especificamente às células B CD22+. Com base no mecanismo de ação de moxetumomab pasudotox, não são esperadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/métodos contraceptivos

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com moxetumomab pasudotox e durante pelo menos 30 dias após a última dose.

Gravidez

Não existem dados em seres humanos ou animais para avaliar o risco da utilização de moxetumomab pasudotox durante a gravidez. Com base no mecanismo de ação de moxetumomab pasudotox e nos resultados adversos observados em macacos fêmea não grávidas incluindo perda de peso, é expectável que moxetumomab pasudotox cause toxicidade materna e embriofetal quando administrado durante a gravidez. Moxetumomab pasudotox não deve ser utilizado durante a gravidez exceto se os potenciais benefícios ultrapassarem os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Não existe informação sobre a presença de moxetumomab pasudotox no leite humano, a absorção e os efeitos sobre o lactente, ou os efeitos sobre a produção de leite. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Lumoxiti, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram observados resultados adversos de moxetumomab pasudotox no peso ou na histopatologia dos órgãos reprodutivos após administração em macacos sexualmente adultos. Não existem dados disponíveis para determinar diretamente os efeitos potenciais na fertilidade humana (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lumoxiti sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Lumoxiti é baseado em dados de 80 doentes, incluídos no Estudo 1053 (um estudo de Fase 3).

As reações adversas a medicamentos (RAMs) mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau foram edema (52,5%), náuseas (35,0%), reações associadas a perfusão intravenosa (25,0%), hipoalbuminemia (21,3%) e transaminases aumentadas (21,3%). A RAM mais frequente de Grau 3 ou 4 foi SHU (6,3%).

Ocorreram reações adversas que originaram descontinuação permanente de Lumoxiti em 10,0% dos doentes. A reação adversa mais frequente que levou à descontinuação de Lumoxiti foi SHU (5,0%). A reação adversa com mais frequência que originou atrasos na dose foi creatinina sérica aumentada (2,5%).

Lista tabelada de reações adversas

As RAMs estão listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dentro de cada CSO, as RAMs são classificadas por frequência, sendo listadas as reações mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada grupo de frequência, as RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. A categoria de frequência correspondente para cada RAM é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4 Reações adversas a medicamentos em doentes com LCP tratados com Lumoxiti (n=80)

CSO	Reações adversas	Categoria de frequência
Doenças do sangue e do	Síndrome urémica hemolítica	Frequentes

sistema linfático		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoalbuminemia ^a	Muito frequentes
Vasculopatias	Síndrome de transudação capilar	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema ^b	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Transaminases aumentadas ^c	Muito frequentes
	Creatinemia aumentada	Muito frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação associada a perfusão intravenosa ^d	Muito frequentes

^a Hipoalbuminemia: inclui os termos preferenciais (TPs) “hipoalbuminemia” e “albuminemia diminuída”

^b Edema: inclui todos os TPs “edema periférico”, “edema”, “edema localizado”, “edema facial”, “edema periorbitário”, e “tumefação periférica”

^c Aumento das transaminases: inclui “aspartataminotransferase aumentada” e/ou “alaninaminotransferase aumentada”

^d Reações associadas a perfusão intravenosa: inclui todos os acontecimentos independentemente de estarem relacionados, conforme notificado pelo investigador ou como definido retrospectivamente pela ocorrência de 2 ou mais acontecimentos de cefaleia, tonturas, hipotensão, mialgia, pirexia, arrepios, náuseas e/ou vômitos no dia da perfusão do medicamento do estudo

Descrição de reações adversas selecionadas

SHU

No Estudo 1053 em doentes com LCP tratados com Lumoxiti, ocorreu SHU em 8,8% dos doentes, incluindo de Grau 3 em 5,0% (4/129) e de Grau 4 em 1,3%.

O tempo mediano até à primeira ocorrência de SHU foi de 33 dias (intervalo: 9-92), e pode ocorrer durante qualquer ciclo de tratamento com Lumoxiti. A maioria dos casos de SHU ocorreu nos primeiros 9 dias (intervalo: 1-16) de um ciclo de tratamento. O tempo mediano até à resolução de SHU foi de 23,5 dias (intervalo: 2-44). Todos os casos se resolveram, incluindo os que descontinuaram Lumoxiti.

A depuração da creatinina mediana no final do tratamento (estimada por *Cockcroft-Gault*) foi mais elevada nos doentes sem SHU (89 ml/min, intervalo 42-195) em comparação com os doentes com SHU (76 ml/min, intervalo 19-96).

Para informação sobre o tratamento clínico de SHU, ver secção 4.4.

CLS

No Estudo 1053 em doentes com LCP tratados com Lumoxiti, ocorreu CLS em 28,8% dos doentes, sendo a maioria de Grau 2. Houve 2,5% de acontecimentos de Grau 4.

O tempo mediano até ao início de CLS foi de 37 dias (intervalo: 5-92), e pode ocorrer durante qualquer ciclo de tratamento. A maioria dos casos de CLS ocorreu nos primeiros 9 dias (intervalo: 1-24) de um ciclo de tratamento. Todos os CLS resolveram-se com um tempo mediano até resolução de 36 dias (intervalo: 10-53).

Para informação sobre o tratamento clínico de CLS, ver secção 4.4.

Aumento da creatinina sérica

No Estudo 1053, foram notificados aumentos na creatinina até um máximo de 3 vezes o limite superior ao normal em 11,3% dos doentes. No final do tratamento, os níveis séricos de creatinina situavam-se dentro dos limites normais para a maioria (82,5%) dos doentes. Os níveis séricos de

creatinina permaneceram elevados acima de Grau 2 em 5% dos doentes, dois destes doentes apresentavam SHU de Grau 3 ou 4.

Reações associadas a perfusão intravenosa

As reações associadas a perfusão intravenosa notificadas pelo investigador ou definidas retrospectivamente como dois ou mais sintomas de cefaleia, tonturas, hipotensão, mialgia, pirexia, arrepios, náuseas e/ou vômitos no dia do tratamento com o medicamento do estudo ocorreram em 25% dos doentes, incluindo Grau 3 em 2,5% dos doentes. Podem ocorrer reações associadas à perfusão intravenosa durante qualquer ciclo de tratamento com Lumoxiti (ver secção 4.2).

Populações especiais

Idosos

No Estudo 1053, 39% dos doentes tratados com Lumoxiti tinham idade igual ou superior a 65 anos. Os doentes com idade ≥ 65 anos apresentavam depuração da creatinina mediana mais baixa na linha de base e no final do tratamento em comparação com os doentes com idade < 65 anos (78 e 69 ml/min *versus* 114 e 98 ml/min, respetivamente).

Imunogenicidade

No Estudo 1053, 88% (70/80) dos doentes testaram positivo para anticorpos antifármaco (ADAs) (antes ou após o tratamento). Cinquenta e oito por cento (45/77) dos doentes testaram positivo para ADAs antes de qualquer tratamento com moxetumomab pasudotox, e 66% (49/74) dos doentes testaram positivo para ADAs durante o tratamento. Foram detetados anticorpos neutralizantes contra moxetumomab pasudotox em 84% dos doentes (67/80) em qualquer momento. Não foram identificados efeitos clinicamente relevantes de ADA na segurança. Ver Imunogenicidade na secção 5.2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação, mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para sobredosagem de moxetumomab pasudotox. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, devendo ser instituído imediatamente tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XC34

Mecanismo de ação

Moxetumomab pasudotox é uma imunotoxina direcionada a CD22, desenhada para dirigir a ação citotóxica da exotoxina *Pseudomonas* truncada para células que expressam o recetor CD22. CD22 é uma proteína transmembranar restrita dos linfócitos B com uma densidade semelhante ou superior ao recetor nas células de LCP em relação aos linfócitos B normais. Os dados não clínicos indicam que a atividade antineoplásica de moxetumomab pasudotox deve-se à ligação da imunotoxina às células tumorais com expressão CD22, seguida pela internalização do complexo Lumoxiti-CD22 e processamento para libertação da exotoxina PE38 ativa. A exotoxina é translocada para o citosol onde inativa o fator de alongamento 2 (EF-2), causando inibição da síntese de proteínas levando à morte celular por apoptose.

Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes com LCP, o tratamento com Lumoxiti resultou numa redução das células B CD19+ em circulação. No Estudo 1053, as células B CD19+ em circulação foram reduzidas em 89% desde a linha de base a partir das primeiras três perfusões de Lumoxiti. Esta redução foi sustentada durante pelo menos um mês após o tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Lumoxiti foram avaliadas no Estudo 1053, um estudo multicêntrico, de Fase 3, em braço único, com doentes com LCP recidivante/refratária. O Estudo 1053 foi realizado em doentes com LCP confirmada histologicamente ou LCP variante que receberam tratamento prévio com pelo menos 2 terapêuticas sistêmicas, incluindo 1 PNA, com necessidade de terapêutica com base pelo menos num dos seguintes critérios: neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$, plaquetas $<100 \times 10^9/l$, hemoglobina $<10 \text{ g/dl}$ ou esplenomegalia sintomática.

O estudo excluiu doentes que tinham feito quimioterapia, imunoterapia ou radioterapia nas 4 semanas anteriores ao início do tratamento, doentes com história de transplante de medula óssea alogénica, doentes com metástases cerebrais conhecidas, descolamento da retina ou da coroides, ou doença não controlada incluindo infeção não controlada. Outros critérios de exclusão foram história de tromboembolismo, patologias de hipercoagulação congénitas conhecidas, microangiopatia trombótica/SHU ou evidência clínica de coagulação intravascular disseminada grave.

Foram incluídos no total 80 doentes; 77 com LCP clássica e 3 com LCP variante. A idade mediana foi de 60 (intervalo 34 a 84) anos, 79% eram homens e 94% eram Caucásianos na análise primária. Na linha de base, 98% dos doentes apresentavam estado de desempenho ECOG de 0 ou 1. O número mediano de tratamentos anteriores foi de 3 (intervalo 2 a 11); todos os doentes receberam terapêutica PNA anterior, incluindo 29% em associação com rituximab. Os regimes de tratamento anteriores mais frequentes foram rituximab em monoterapia (51%), interferão alfa (25%) e um inibidor BRAF (18%). Na linha de base, 33% (26/80) dos doentes apresentavam níveis baixos de hemoglobina ($<10 \text{ g/dl}$), 68% (54/80) dos doentes tinham neutropenia ($<1,0 \times 10^9/l$) e 84% (67/80) dos doentes apresentavam contagens de plaquetas na linha de base $<100 \times 10^9/l$. Quase metade (48%) dos doentes apresentavam baços aumentados na linha de base. Durante o recrutamento, 23,8% dos doentes tinham infeção em curso que estava adequadamente controlada ou resolvida antes do início do tratamento.

Os doentes receberam Lumoxiti $0,04 \text{ mg/kg}$ como perfusão intravenosa durante 30 minutos nos Dias 1, 3 e 5 de cada ciclo de 28 dias durante um máximo de 6 ciclos ou até documentação de resposta completa (CR), progressão da doença, início de terapêutica alternativa ou toxicidade inaceitável. Cerca de 63% dos doentes completaram 6 ciclos e 15% dos doentes terminaram o tratamento antes dos 6 ciclos com documentação de doença residual mínima (MRD) negativa e CR. Um comité de revisão independente (IRC) realizou avaliações de eficácia utilizando critérios de análises de sangue, medula óssea e de imagiologia adaptados de estudos anteriores na LCP e orientações de consenso.

O principal resultado de eficácia do Estudo 1053 foi resposta completa prolongada, confirmada por manutenção de remissão hematológica (hemoglobina $\geq 11,0 \text{ g/dl}$, neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, e plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ sem transfusões ou fator de crescimento durante pelo menos 4 semanas) mais de 180 dias após CR avaliada pelo IRC.

No momento da análise final (dados de *cut-off* a 29 de abril de 2019), o seguimento mediano foi de 24,6 meses (intervalo 1 a 72). Os resultados de eficácia do Estudo 1053 são apresentados resumidamente na Tabela 5.

Tabela 5 Resultados de eficácia em doentes com LCP no estudo 1053

	Análise Final
	IRC (N=80)
CR prolongada, CR com HR, Duração de HR	

CR prolongada (%) [IC 95%]	36 [26, 48]
CR com HR \geq 360 dias, (%) [IC 95%]	33 [22, 44]
Duração de HR desde o início de CR, mediana em meses [IC 95%]	63 [36, 63]
CR e Tempo até CR	
CR ^a (%) [IC 95%]	41 [30, 53]
Tempo até CR, mediana em meses [IC 95%]	6 [5,7; 6,2]
Duração até CR, mediana em meses [IC 95%]	63 [36, 63]
HR, Duração de HR e Tempo até HR	
Taxa de HR (%) [IC 95%]	80 [70, 88]
Tempo até HR, mediana em meses [IC 95%]	1 [1,0; 1,2]
Duração de HR desde o início de HR, mediana em meses [IC 95%]	46 [26, 72]
OR, Tempo até OR, Duração de OR	
Taxa de OR (%) [IC 95%]	75 [64, 84]
Tempo até OR, mediana em meses [IC 95%]	6 [5,7; 5,9]
Duração de OR, mediana em meses [IC 95%]	67 [25, 67]
Resposta parcial (PR) ^b (%)	34
Doença estável (SD) ^c (%)	15

IRC = Avaliação por Comité de Revisão Independente; HR = Remissão hematológica; IC = Intervalo de confiança; CR = Resposta Completa; OR = Resposta Global.

^a CR definida como eliminação de células pilosas na medula óssea por coloração com Hematoxilina & Eosina de rotina, resolução radiológica de linfadenopatia e/ou organomegalia pré-existente e remissão hematológica.

^b PR definida como diminuição \geq 50% ou normalização ($<500/\text{mm}^3$) na contagem de linfócitos no sangue periférico, redução de linfadenopatia e/ou organomegalia pré-existente e remissão hematológica.

^c SD definida como diminuição \geq 50% da contagem de linfócitos no sangue periférico, redução de linfadenopatia e/ou organomegalia pré-existente e remissão hematológica ou melhoria de 50% face à linha de base nos parâmetros hematológicos se não cumprirem os critérios de remissão hematológica.

A doença residual mínima (MRD) foi avaliada pelo IRC através de avaliação imunohistoquímica de biópsias de medula óssea. Na altura da análise final, dos 33 doentes que alcançaram CR avaliada pelo IRC, 82% (27/33) apresentavam MRD negativa e 26 dos 29 doentes (89,7%) que alcançaram CR prolongada apresentavam MRD negativa. A duração mediana de CR foi de 12,0 meses para os doentes que apresentavam MRD positiva (n = 6) e de 62,8 meses para os doentes que apresentavam MRD negativa (n = 27).

Foram realizadas análises de subgrupo pré-especificadas dos parâmetros primários e secundários de para a população intenção de tratar (ITT), incluindo idade (<65 anos, ≥ 65 anos), género, estado do baço na linha de base (esplenectomia, <14 cm, ≥ 14 cm), número de tratamentos anteriores com PNA (1, 2, >2) e histologia da LCP (clássica, variante). As análises demonstraram que os efeitos na taxa de CR prolongada e taxa de CR na maioria dos subgrupos avaliados foram consistentes com os resultados para a população ITT. Para indivíduos com idade ≥ 65 anos, a taxa de CR prolongada foi de 19% (IC 95%: 8%, 38%) e a taxa de CR avaliada pelo IRC foi de 26% (IC 95%: 12%, 47%). Os dados são limitados para os subgrupos esplenectomia e LCP variante. Não foram observadas CR; 2 de 4 doentes no subgrupo esplenectomia e 1 de 3 doentes no subgrupo LCP variante alcançaram PR.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lumoxiti em todos os subgrupos da população pediátrica na LCP (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Outras informações

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de moxetumomab pasudotox foi estudada em 68 doentes com LCP na dose de 0,04 mg/kg administrada por via intravenosa durante 30 minutos nos Dias 1, 3 e 5 de um ciclo de 28 dias. A exposição PK aumentou após perfusões subsequentes em comparação com a primeira perfusão, o que poderá estar relacionado com a depleção dos linfócitos B neoplásicos após tratamento com moxetumomab pasudotox e redução subsequente de CD22. Todos os níveis de concentração mínimos foram negligenciáveis, indicando que não houve acumulação sistémica de moxetumomab pasudotox.

Distribuição

Com base na análise PK não compartimentada e consistente com a restrição de líquido extracelular, a média do volume de distribuição do Ciclo 1 Dia 5 foi de 6,06 l, com uma variabilidade interindividual (CV) de 46,3%.

Biotransformação

Não foi caracterizada a via exata pela qual moxetumomab pasudotox é metabolizado. Tal como acontece com outras proteínas terapêuticas, é esperado que moxetumomab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas.

Eliminação

Com base na análise PK não compartimentada, a depuração sistémica média estimada (CV%) do Ciclo 1 Dia 5 de moxetumomab pasudotox foi de 4,8 l/h (82,3%) e a semivida ($t_{1/2}$) média de eliminação foi de 2,32 horas (intervalo: 0,17 a 57,4). A semivida de eliminação após a primeira dose (Ciclo 1 Dia 1) só pôde ser estimada em 6 dos 68 doentes ($t_{1/2}$ média=0,98 horas).

Considera-se que as principais vias de eliminação primárias de moxetumomab pasudotox incluem a internalização mediada por CD22 e proteólise ou catabolismo. Moxetumomab pasudotox não foi estudado na excreção renal. Os dados de um composto precursor semelhante indicam que a proteína intacta é excretada na urina. No entanto, não é expectável que a excreção renal seja a principal via de eliminação devido ao tamanho molecular.

Populações especiais

A idade (34 a 84 anos), sexo, raça, compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > ULN a 1,5 x ULN ou AST > ULN; n=7), ou compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 60-89 ml/min; n=19), não tiveram efeitos clinicamente significativos na PK de moxetumomab pasudotox, com base numa análise de dados PK não compartimentadas por covariáveis. Com a dosagem com base no peso corporal, foi observada uma tendência de aumento da exposição com o aumento de peso. Não é recomendado ajuste de dose para estas características demográficas.

Moxetumomab pasudotox não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (bilirrubina total >1,5 ULN ou AST = Qualquer) e compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina <60 ml/min).

Imunogenicidade

Existe uma tendência de redução da C_{max} com aumento do título ADA nos ciclos de tratamento posteriores (Ciclo 3 e posteriores); no entanto, estes resultados não são conclusivos devido à limitação do método bioanalítico para moxetumomab pasudotox em títulos de ADA elevados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico ou genotóxico de moxetumomab pasudotox.

Toxicidade de dose repetida

Moxetumomab pasudotox foi estudado em macacos cinomolgos durante 13 semanas. Com doses ≥ 10 vezes a dose humana recomendada, foi observada microscopicamente degeneração mínima a moderada do tecido cardíaco sem alterações correspondentes no ECG. Com doses de aproximadamente 34 vezes a dose humana recomendada, foi observada evidência microscópica de gliose e degeneração axonal no cérebro e medula espinhal, respetivamente, juntamente com observação de tremores corporais.

Toxicologia reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com moxetumomab pasudotox. Num estudo de 3 meses de toxicidade de dose repetida em macacos cinomolgos sexualmente maduros, não foram observados resultados adversos nos órgãos reprodutores do macho ou da fêmea com doses de aproximadamente 34 vezes a dose humana recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó para concentrado

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Sacarose
Glicina
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio

Solução (estabilizante)

Ácido cítrico mono-hidratado
Citrato de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Não foram observadas incompatibilidades entre Lumoxiti e cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) em sacos intravenosos de polícloreto de vinilo ou poliolefina.

Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis fechados

4 anos

Concentrado de Lumoxiti (ou seja, pó para concentrado de Lumoxiti reconstituído)

O concentrado de Lumoxiti deve ser imediatamente diluído.

Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de reconstituição excluir o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Solução de Lumoxiti (ou seja, concentrado de Lumoxiti diluído no saco de perfusão preparado)

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 24 horas a 2°C - 8°C ou 4 horas a temperatura ambiente até 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e esse tempo não deve ser superior a 24 horas a 2°C - 8°C em situações normais, exceto se a diluição tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Lumoxiti 1 mg pó para concentrado é disponibilizado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio azul escuro.

A solução (estabilizante) de 1 ml é disponibilizada num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio cinzento escuro.

Cada embalagem contém:

- 2 frascos para injetáveis com pó para concentrado e 1 frasco para injetáveis com solução (estabilizante) ou
- 3 frascos para injetáveis com pó para concentrado e 1 frasco para injetáveis com solução (estabilizante)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para uma única utilização. Lumoxiti pó para concentrado tem que ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

Passo 1: Calcular a dose

- Calcular a dose (mg) e o número de frascos para injetáveis com pó para concentrado de Lumoxiti (1 mg/frasco para injetáveis) a reconstituir.

$$\text{Número de frascos para injetáveis de Lumoxiti pó} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{peso do doente (kg)}}{1 \text{ mg/frasco para injetáveis}}$$

- Não arredondar para baixo os frascos para injetáveis parciais. Por exemplo, uma pessoa cujo peso corporal é 55 kg, irá necessitar de 3 frascos para injetáveis de Lumoxiti pó para concentrado.
- Individualizar a dosagem com base no peso corporal real do doente antes da primeira dose do primeiro ciclo de tratamento.
 - Uma alteração na dose só deve ser feita entre ciclos, quando é observada uma alteração no peso superior a 10% a partir do peso utilizado para calcular a primeira dose do primeiro ciclo de tratamento. Não deve ser alterada a dose durante um determinado ciclo.

Passo 2: Reconstituir os frascos para injetáveis de Lumoxiti

Lumoxiti pó para concentrado tem que ser reconstituído com água para preparações injetáveis. A água para preparações injetáveis não é fornecida na embalagem.

Uma solução (estabilizante) é fornecida no interior da embalagem de Lumoxiti e é adicionada ao saco de perfusão antes da adição do pó reconstituído para concentrado. **Não utilize esta solução (estabilizante) para a reconstituição do pó para concentrado.**

- Reconstituir cada frasco para injetáveis com pó para concentrado de Lumoxiti com 1,1 ml de água para preparações injetáveis.
 - Direcionar a água para preparações injetáveis para as paredes do frasco para injetáveis e não diretamente para o pó liofilizado.
 - A concentração final do frasco para injetáveis do pó para concentrado de Lumoxiti reconstituído (ou seja, concentrado de Lumoxiti) é de 1 mg/ml.
- Misturar suavemente o frasco para injetáveis até dissolução completa. Inverter o frasco para injetáveis de forma a assegurar que todo o pó do frasco para injetáveis é dissolvido. Não agitar.
- Inspeccionar visualmente que o concentrado de Lumoxiti é límpido a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelo e livre de partículas visíveis. Não utilizar se a solução estiver turva, descolorada ou observar quaisquer partículas.

Após a reconstituição, proceder imediatamente ao processo de diluição nos Passos 3 e 4. Não conservar o concentrado de Lumoxiti.

Passo 3: Preparar o saco de perfusão

A solução (estabilizante) tem de ser adicionada apenas ao saco de perfusão. A solução (estabilizante) tem de ser adicionada ao saco de perfusão antes do concentrado de Lumoxiti ser adicionado.

Apenas 1 frasco para injetáveis com solução (estabilizante) deve ser utilizado por saco de perfusão. Qualquer frasco(s) para injetáveis com solução (estabilizante) adicional(ais) deve(m) ser rejeitado(s).

- Obter um saco de perfusão, 50 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Adicionar 1 ml de solução (estabilizante) ao saco de perfusão.
 - Inverter suavemente o saco para misturar a solução. Não agitar.

Passo 4: Adicionar o concentrado de Lumoxiti ao saco de perfusão

Retirar o volume necessário (calculado no Passo 1) de concentrado de Lumoxiti reconstituído do(s) frasco(s) para injetáveis.

- Injetar o concentrado de Lumoxiti do(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s) no saco de perfusão que contém 50 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e 1 ml de solução (estabilizante).
- Inverter suavemente o saco para misturar a solução. Não agitar.
- Inspeccionar visualmente se o concentrado de Lumoxiti está diluído (ou seja, solução de Lumoxiti). Não utilizar se esta solução estiver turva ou observar quaisquer partículas.

Após este passo de diluição, administrar imediatamente por perfusão a solução de Lumoxiti (do saco de perfusão final) (Passo 5).

Passo 5: Administrar Lumoxiti

- Administrar imediatamente a solução de Lumoxiti por via intravenosa durante 30 minutos. Utilizar um conjunto de perfusão equipado com um filtro integrado de 0,22 micrómetros, estéril com baixa ligação às proteínas.
- Não misturar Lumoxiti, nem administrar como perfusão com outros medicamentos.
- Após a perfusão, lavar a linha de administração intravenosa com solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) à mesma taxa de perfusão. Desta forma, assegura-se a administração da dose completa de Lumoxiti.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1522/001 2 frascos para injetáveis + 1 frasco para injetáveis
EU/1/20/1522/002 3 frascos para injetáveis + 1 frasco para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr, Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Áustria

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
PASS não intervencional: A fim de avaliar de forma adicional a segurança e a eficácia de moxetumomab pasudotox sob a prática clínica de rotina para o tratamento de doentes com LCP recidivante ou refratária (que receberam pelo menos 2 terapêuticas sistêmicas prévias, incluindo tratamento prévio com um PNA), o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo baseado em dados de um registo de doenças em doentes com LCP de acordo com um protocolo acordado.	Anualmente como parte da reavaliação anual

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lumoxiti 1 mg, pó para concentrado e solução para solução para perfusão
moxetumomab pasudotox

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis com pó contém 1 mg de moxetumomab pasudotox.
Após reconstituição com água para preparações injetáveis cada frasco para injetáveis contém 1 mg/ml de moxetumomab pasudotox.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Pó para concentrado
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Sacarose
Glicina
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio
Solução (estabilizante)
Ácido cítrico mono-hidratado
Citrato de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado e solução para solução para perfusão
2 frascos para injetáveis com pó para concentrado
3 frascos para injetáveis com pó para concentrado
1 frasco para injetáveis com solução (estabilizante) - adicionar apenas ao saco com cloreto de sódio

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após reconstituição e diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1522/001	2 frascos para injetáveis + 1 frasco para injetáveis
EU/1/20/1522/002	3 frascos para injetáveis + 1 frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lumoxiti 1 mg pó para concentrado
moxetumomab pasudotox
IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

AstraZeneca

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM SOLUÇÃO (ESTABILIZANTE)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solução (estabilizante)
Lumoxiti

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

Adicionar apenas ao saco com cloreto de sódio
AstraZeneca

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lumoxiti 1 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão moxetumomab pasudotox

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Lumoxiti e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Lumoxiti
3. Como lhe é administrado Lumoxiti
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lumoxiti
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lumoxiti e para que é utilizado

O que é Lumoxiti

Lumoxiti contém a substância ativa moxetumomab pasudotox.

Para que é utilizado Lumoxiti

Lumoxiti é utilizado isoladamente para tratar um cancro raro denominado leucemia de células pilosas (LCP), no qual a medula óssea produz glóbulos brancos anómalos. Destina-se a utilização em doentes adultos quando:

- o cancro reapareceu ou
- o tratamento anterior não funcionou.

Lumoxiti é indicado para doentes que receberam pelo menos 2 outros tratamentos para LCP, incluindo um tipo de medicamento chamado análogo nucleósido da purina.

Como funciona Lumoxiti

Lumoxiti atua ligando-se às células que têm uma proteína chamada CD22. As células de LCP têm esta proteína. Depois de ligar-se às células de LCP, o medicamento liberta uma substância dentro das células que leva à morte das células de LCP.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Lumoxiti

Não utilize Lumoxiti:

- se tem alergia ao moxetumomab pasudotox ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Lumoxiti se:

- teve uma doença dos vasos sanguíneos e rins chamada síndrome urémica hemolítica (SHU). SHU é um efeito indesejável grave de Lumoxiti (ver secção 4).

- teve formação de coágulos em pequenos vasos sanguíneos devido a uma situação denominada de microangiopatia trombótica grave (MAT).
- teve uma situação de vazamento de líquido dos seus pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo denominada de síndrome de transudação capilar (CLS). CLS é um efeito indesejável grave de Lumoxiti (ver secção 4).
- tem problemas de rins.

Doentes que já experienciaram alguma das situações acima, podem estar em maior risco de experienciá-las novamente durante o tratamento com Lumoxiti. Se pensa que alguma das situações acima se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Exames e análises

Antes e durante o tratamento com Lumoxiti, o seu médico pode verificar a sua pressão arterial e peso, e realizar alguns exames, como por exemplo análises ao sangue e pode ser necessário recolher amostras de urina para verificar o funcionamento dos seus rins.

Crianças e adolescentes

Lumoxiti não deve ser utilizado em crianças e adolescentes porque não foi estudado em doentes com LCP com idade inferior a 18 anos, devido à extrema raridade de LCP nestes grupos etários.

Outros medicamentos e Lumoxiti

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Contraceção, gravidez e amamentação

Contraceção

Se é uma mulher com potencial para engravidar tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com Lumoxiti, e continuar a utilizar os métodos contraceptivos durante, pelo menos 30 dias após a sua última dose. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção adequados.

Gravidez

Informe o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Lumoxiti pode causar danos no feto.

- Não utilize Lumoxiti durante a gravidez - a não ser que você e o seu médico concordem que é a melhor opção.
- Se engravidar durante o tratamento com Lumoxiti - informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.

Amamentação

Informe o seu médico se está a amamentar ou planeia amamentar. Desconhece-se se Lumoxiti passa para o leite materno.

- Deve decidir com o seu médico o que é melhor para si e para o seu bebé.
- Isso pode significar que irá deixar de amamentar e receber Lumoxiti ou que irá amamentar e não receber Lumoxiti.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Lumoxiti afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, se sentir que a sua capacidade de concentração e reação diminui, deve ser cuidadoso ao conduzir ou utilizar máquinas.

Lumoxiti contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como lhe é administrado Lumoxiti

Este medicamento tem que ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde. Lumoxiti ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, por um médico ou enfermeiro experiente.

O médico irá determinar a dose adequada a ser-lhe administrada com base no seu peso.

O seu médico ou enfermeiro irão administrar-lhe Lumoxiti através de uma perfusão (gota a gota) na sua veia (intravenosa) durante 30 minutos nos dias 1, 3 e 5 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. Poderá receber até 6 ciclos de tratamento. O seu médico irá decidir o número de ciclos de tratamento que você necessita.

Antes de cada perfusão de Lumoxiti, ser-lhe-ão administrados outros medicamentos para ajudar a reduzir os efeitos indesejáveis incluindo as reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4).

Ser-lhe-ão administrados líquidos por perfusão antes e depois de cada perfusão de Lumoxiti para ajudar a prevenir SHU. SHU é um efeito indesejável grave deste medicamento (ver secção 4). É importante beber 2 a 3 litros de líquidos todos os dias durante os primeiros 8 dias em cada ciclo de 28 dias de tratamento como recomendado pelo seu médico.

Se perder uma consulta para receber Lumoxiti

Contacte o seu médico imediatamente para remarcar a sua consulta. É muito importante que não falhe uma dose deste medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Lumoxiti pode causar alguns efeitos indesejáveis graves. Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver alguns dos seguintes efeitos indesejáveis porque pode precisar de os tratar e o seu tratamento com Lumoxiti pode precisar de ser adiado ou interrompido:

- Diarreia com sangue, dor de estômago, vômitos, febre, sentir-se cansado, confusão, diminuição da quantidade de urina ou urina escura ou hemorragia pouco habitual ou nódoas negras. Estes podem ser sintomas de uma doença dos vasos sanguíneos e dos rins denominada por síndrome urémica hemolítica (SHU) (**frequente**, pode afetar até 1 em 10 pessoas).
- Rápido aumento de peso, pressão arterial baixa, tonturas ou atordoamento, inchaço nos seus braços ou pernas, falta de ar ou tosse. Estes podem ser sintomas de vazamento de líquido dos pequenos vasos sanguíneos do seu corpo denominado por doença dos vasos sanguíneos e dos rins denominada síndrome de transudação capilar (CLS) (**frequente**, pode afetar até 1 em 10 pessoas).
- Reações durante a perfusão podem ocorrer em qualquer momento durante a sua perfusão e em qualquer ciclo de tratamento (**muito frequente**, pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas). Os sintomas podem ser dor de cabeça, tonturas, pressão arterial baixa, dor muscular, febre, arrepios, náuseas ou vômitos.

Outros efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- inchaço da face, olhos, braços e pernas (edema)
- diminuição da quantidade de proteína denominada albumina no sangue

- aumento dos níveis das enzimas do fígado
- aumento dos níveis de creatinina no sangue
- náuseas

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lumoxiti

Lumoxiti ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica e o profissional de saúde será responsável pela sua conservação. Os detalhes de conservação são os seguintes:

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Fracos para injetáveis fechados:

- Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lumoxiti

- A substância ativa é moxetumomab pasudotox. Cada frasco para injetáveis com pó contém 1 mg de moxetumomab pasudotox. Após a reconstituição com água para preparações injetáveis, cada frasco para injetáveis contém 1 mg/ml de moxetumomab pasudotox.
- Os outros componentes do pó são di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, sacarose, glicina, polissorbato 80 e hidróxido de sódio (ver secção 2 “Lumoxiti contém sódio”).
- A solução (estabilizante) contém ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Lumoxiti e conteúdo da embalagem

Lumoxiti é um pó para concentrado e solução para solução para perfusão.

- O pó é branco a esbranquiçado.
- A solução (estabilizante) é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada.

Cada embalagem de Lumoxiti contém:

- 2 frascos para injetáveis com pó para concentrado e 1 frasco para injetáveis com solução (estabilizante) ou
- 3 frascos para injetáveis com pó para concentrado e 1 frasco para injetáveis com solução (estabilizante)

O pó para concentrado e solução (estabilizante) são apresentados em frascos para injetáveis independentes com rolha e um selo de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Modo de administração

Lumoxiti é para utilização intravenosa.

Lumoxiti pó para concentrado tem que ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética.

Passo 1: Calcular a dose

- Calcular a dose (mg) e o número de frascos para injetáveis com pó para concentrado de Lumoxiti (1 mg/frasco para injetáveis) a reconstituir.

Número de frascos para injetáveis de Lumoxiti pó = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{peso do doente (kg)}}{1 \text{ mg/frasco para injetáveis}}$

- Não arredondar para baixo os frascos para injetáveis parciais. Por exemplo, uma pessoa cujo peso corporal é 55 kg, irá necessitar de 3 frascos para injetáveis de Lumoxiti pó para concentrado.
- Individualizar a dosagem com base no peso corporal real do doente antes da primeira dose do primeiro ciclo de tratamento.

- Uma alteração na dose só deve ser feita entre ciclos, quando é observada uma alteração no peso superior a 10% a partir do peso utilizado para calcular a primeira dose do primeiro ciclo de tratamento. Não deve ser alterada a dose no durante um determinado ciclo.

Passo 2: Reconstituir os frascos para injetáveis de Lumoxiti

Lumoxiti pó para concentrado tem que ser reconstituído com água para preparações injetáveis. A água para preparações injetáveis não é fornecida na embalagem.

Uma solução (estabilizante) é fornecida no interior da embalagem de Lumoxiti e é adicionada ao saco de perfusão antes da adição do pó reconstituído para concentrado. **Não utilize esta solução (estabilizante) para a reconstituição do pó para concentrado.**

- Reconstituir cada frasco para injetáveis com pó para concentrado de Lumoxiti com 1,1 ml de água para preparações injetáveis.
 - Direcionar a água para preparações injetáveis para as paredes do frasco para injetáveis e não diretamente para o pó liofilizado.
 - A concentração final do frasco para injetáveis do pó para concentrado de Lumoxiti reconstituído (ou seja, concentrado de Lumoxiti) é de 1 mg/ml.
- Misturar suavemente o frasco para injetáveis até dissolução completa. Inverter o frasco para injetáveis de forma a assegurar que todo o pó do frasco para injetáveis é dissolvido. Não agitar.
- Inspeccionar visualmente que o concentrado de Lumoxiti é límpido a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelo e livre de partículas visíveis. Não utilizar se a solução estiver turva, descolorada ou observar quaisquer partículas.

Após a reconstituição, proceder imediatamente ao processo de diluição nos Passos 3 e 4. Não conservar o concentrado de Lumoxiti.

Passo 3: Preparar o saco de perfusão

A solução (estabilizante) tem de ser adicionada apenas ao saco de perfusão. A solução (estabilizante) tem de ser adicionada ao saco de perfusão antes do concentrado de Lumoxiti ser adicionado.

Apenas 1 frasco para injetáveis com solução (estabilizante) dever ser utilizado por saco de perfusão. Qualquer frasco(s) para injetáveis com solução (estabilizante) adicional(ais) deve(m) ser rejeitado(s).

- Obter um saco de perfusão, 50 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Adicionar 1 ml de solução (estabilizante) ao saco de perfusão.
 - Inverter suavemente o saco para misturar a solução. Não agitar.

Passo 4: Adicionar o concentrado de Lumoxiti ao saco de perfusão

Retirar o volume necessário (calculado no Passo 1) de concentrado de Lumoxiti reconstituído do(s) frasco(s) para injetáveis.

- Injetar o concentrado de Lumoxiti do(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s) no saco de perfusão que contém 50 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e 1 ml de solução (estabilizante).
- Inverter suavemente o saco para misturar a solução. Não agitar.
- Inspeccionar visualmente se o concentrado de Lumoxiti está diluído (ou seja, solução de Lumoxiti). Não utilizar se esta solução estiver turva ou observar quaisquer partículas.

Após este passo de diluição, administrar imediatamente por perfusão a solução de Lumoxiti (do saco de perfusão final) (Passo 5).

Passo 5: Administrar Lumoxiti

Lumoxiti é para utilização intravenosa.

- Administrar imediatamente a solução de Lumoxiti por via intravenosa durante 30 minutos. Utilizar um conjunto de perfusão equipado com um filtro integrado de 0,22 micrómetros, estéril com baixa ligação às proteínas.
- Não misturar Lumoxiti, nem administrar como perfusão com outros medicamentos.
- Após a perfusão, lavar a linha de administração intravenosa com solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) à mesma taxa de perfusão. Desta forma, assegura-se a administração da dose completa de Lumoxiti.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Condições de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção abaixo sobre prazo de validade.

Prazo de validade

Lumoxiti é apenas para utilização única.

Frascos para injetáveis fechados:

- 4 anos

Concentrado de Lumoxiti (ou seja, pó para concentrado de Lumoxiti reconstituído):

- O concentrado de Lumoxiti deve ser imediatamente diluído.
- Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de reconstituição excluir o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Solução de Lumoxiti (ou seja, concentrado de Lumoxiti diluído no saco de perfusão preparado):

- Após diluição, administrar imediatamente por perfusão a solução diluída de Lumoxiti (no saco de perfusão preparado).
- O tempo total desde a reconstituição inicial de Lumoxiti pó para concentrado até ao início da perfusão não deve ultrapassar as 4 horas à temperatura ambiente (até 25°C).
- Se o saco de perfusão não for utilizado imediatamente, conservar no frigorífico (2°C a 8°C) e utilizar dentro de 24 horas após a punção inicial de Lumoxiti pó para concentrado. Não congelar ou agitar.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADAS PELA AGÊNCIA
EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Medicamento já não autorizado

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.

Medicamento já não autorizado