

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lumoxiti 1 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru concentrat conține moxetumomab pasudotox 1 mg.

După reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile, concentrația finală de moxetumomab pasudotox în flacon este de 1 mg/ml.

Moxetumomab pasudotox este produs în celule de *Escherichia coli* prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere pentru concentrat: pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

Soluție (stabilizant): soluție limpede, incoloră spre ușor gălbuie, cu pH de 6,0.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Lumoxiti în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie cu celule păroase (*hairy cell leukaemia*, HCL) recidivată sau refractară, după utilizarea anterioară a cel puțin două terapii sistemice, inclusiv tratament cu analog nucleozidic purinic (*purine nucleoside analogue*, PNA).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

#### Doze

Doza recomandată de Lumoxiti este de 0,04 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute în zilele 1, 3 și 5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Pacienții trebuie să continue tratamentul timp de maximum 6 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Tratamentul poate fi oprit, la decizia medicului, dacă se obține răspuns complet (RC) fără boală minimă reziduală (*minimal residual disease*, MRD) înainte de finalizarea celor 6 cicluri.

#### Hidratare

La pacienții cu greutatea corporală peste 50 kg, 1 litru de soluție izotonă (de exemplu glucoză 50 mg/ml [5%] și clorură de sodiu 9 mg/ml [0,9%] sau 4,5 mg/ml [0,45%] soluție injectabilă) trebuie

administrat intravenos pe o perioadă de 2-4 ore, înainte și după fiecare perfuzie cu Lumoxiti. Pacienții cu greutatea corporală sub 50 kg au nevoie de administrarea a 0,5 l.

Pacienții trebuie hidratați corespunzător. Pacienții sunt informați să consume 3 litri de lichide pe cale orală în decurs de 24 de ore în zilele 1 până la 8 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Pentru pacienții cu greutatea corporală sub 50 de kg, se recomandă 2 litri pe zi.

Echilibrul hidric trebuie monitorizat, pentru a evita supraîncărcarea cu lichide (vezi pct. 4.4).

#### Premedicație

Premedicația cu antihistaminice orale (de exemplu hidroxizină sau difenhidramină), antipiretice (de exemplu paracetamol) și antagoniști ai receptorilor histaminici H2 (de exemplu ranitidină, famotidină sau cimetidină) se administrează cu 30-90 de minute înainte de fiecare perfuzie cu Lumoxiti.

Dacă apare o reacție gravă asociată perfuziei, vezi pct. 4.4 pentru mai multe instrucțiuni.

#### Ajustarea dozelor

Tratamentul cu Lumoxiti trebuie oprit și/sau întrerupt permanent, după cum este descris mai jos, pentru a controla reacțiile adverse.

Sindromul hemolitic uremic (*haemolytic uraemic syndrome*, HUS) și sindromul de permeabilitate capilară (*capillary leak syndrome*, CLS) pot fi identificate pe baza parametrilor clinici (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1 Monitorizare pentru HUS și CLS**

	HUS	CLS
<b>Parametru de monitorizare</b>	<p>Înainte de fiecare perfuzie, se verifică:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorile hemoglobinei</li> <li>• Numărul de trombocite</li> <li>• Creatinina serică</li> <li>• LDH</li> <li>• Bilirubina neconjugată</li> </ul>	<p>Înainte de fiecare perfuzie, se verifică:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Greutatea corporală</li> <li>• Tensiunea arterială</li> <li>• Albuminemia</li> </ul>
<b>Evaluare</b>	<p>Se ia în considerare diagnosticul de HUS dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoarea hemoglobinei a scăzut cu 1 g/dl sau numărul de trombocite &lt;25000/mm<sup>3</sup>, fără a avea legătură cu boala subiacentă, și</li> <li>• creșterea valorii creatininei la Grad 2 (valoare de 1,5 - până la de 3 ori mai mare comparativ cu valoarea de la momentul inițial sau cu limita superioară a intervalului de valori normale)</li> </ul> <p>Dacă se suspectează HUS pe baza celor de mai sus, se verifică imediat concentrațiile plasmaticice de LDH, bilirubină neconjugată și apariția de schistocite pe un frotiu de sânge, pentru a evidenția hemoliza.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacă greutatea corporală a crescut <math>\geq 10\%</math> față de Ziua 1 a ciclului de tratament și pacientul are hipotensiune arterială, se verifică imediat apariția edemelor periferice, hipoalbuminemiei și simptomelor respiratorii, inclusiv dispnee și tuse.</li> <li>• Dacă se suspectează CLS, se verifică scăderea saturației de oxigen și dovezi de edem pulmonar și/sau revărsate seroase.</li> </ul>

#### Sindromul hemolitic uremic (HUS)

La pacienții cu HUS de Grad 2 sau mai mare sunt necesare măsuri de suport corespunzătoare și echilibrare volemică, cu monitorizarea analizelor sanguine, hemoleucogramei complete și funcției

renale (inclusiv monitorizarea creatininei serice și/sau RFGe), până la rezoluția sindromului (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 2 Clasificare și recomandări pentru controlul HUS**

<b>Gradul HUS</b>	<b>Administrarea Lumoxiti</b>
<b>Grad 2</b> Evidența distrugerii eritrocitelor (schistocitoză) și insuficiență renală ușoară, fără consecințe clinice	Se amână administrarea până la remiterea hemolizei și a valorii creatininei serice la Grad 1 sau la valorile de la momentul inițial. Se oprește definitiv tratamentul cu Lumoxiti la momentul reparației.
<b>Grad 3</b> Rezultate de laborator cu consecințe clinice (de exemplu, hemoliză cu insuficiență renală progresivă, peteșii)	Se oprește definitiv tratamentul cu Lumoxiti.
<b>Grad 4</b> Consecințe care pun viața în pericol (de exemplu, hemoragie sau tromboză/embolism la nivelul SNC sau insuficiență renală)	

Reacții adverse clasificate conform Criteriilor de terminologie uzuală pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer din SUA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, [NCI - CTCAE]) versiunea 4.03.

#### *Sindromul de permeabilitate capilară (CLS)*

Pacienții cu CLS de Grad 2 sau mai mare trebuie să beneficieze de măsurile de suport corespunzătoare, inclusiv tratament cu corticosteroizi cu administrare orală sau intravenoasă, cu monitorizarea greutății corporale, albuminemiei și tensiunii arteriale, până la rezoluția sindromului (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 3 Clasificare și recomandări pentru controlul CLS**

<b>Gradul CLS</b>	<b>Administrarea Lumoxiti</b>
<b>Grad 2</b> Simptomatic; este indicată intervenția	Se amână administrarea până la dispariția simptomelor.
<b>Grad 3</b> Simptome severe; este indicată intervenția	Se oprește definitiv tratamentul cu Lumoxiti.
<b>Grad 4</b> Consecințe care pun viața în pericol; este indicată intervenția	

Reacții adverse clasificate conform Criteriilor de terminologie uzuală pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer din SUA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, [NCI - CTCAE]) versiunea 4.03.

#### *Creatininemie crescută*

La pacienții cu valoare a creatininei serice în limite normale la momentul inițial, administrarea trebuie amânată în cazul creșterii creatininemiei de Grad 2 sau mai mare (valoare de 1,5 ori mai mare față de valoarea de la momentul inițial sau față de limita superioară a valorilor normale). Tratamentul cu Lumoxiti trebuie reluat după revenirea la cel puțin Grad 1 (valoare de 1,0 până la 1,5 ori mai mare față de valoarea de la momentul inițial sau la o valoare situată între limita superioară a valorilor normale și de 1,5 ori limita superioară a valorilor normale).

La pacienții cu o creștere a valorii creatininei serice de Grad 1 sau 2 la momentul inițial, se amână administrarea dacă valoarea creatininei serice crește la Grad 3 sau mai mare (valoare de 3 ori mai mare decât valoarea de la momentul inițial sau față de limita superioară a valorilor normale). Tratamentul cu Lumoxiti trebuie reluat după revenirea la gradul inițial sau mai mic.

Vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare privind monitorizarea și evaluarea.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) (vezi Monitorizarea funcției renale la pct. 4.4 și Vârstnici la pct. 4.8 și 5.1).

### *Insuficiență renală*

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Datele care susțin utilizarea moxetumomab pasudotox la pacienții cu insuficiență moderată sunt limitate. Moxetumomab pasudotox nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi Monitorizarea funcției renale la pct. 4.4).

### *Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozelor de Lumoxiti la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Moxetumomab pasudotox nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Lumoxiti nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta între 0 și 18 ani în tratamentul HCL.

## Mod de administrare

Lumoxiti este destinat utilizării intravenoase.

Soluția diluată se administrează intravenos, timp de 30 de minute. Trebuie utilizat un set de perfuzie prevăzut cu un filtru încorporat, steril, cu afinitate scăzută pentru proteine, cu pori de 0,22 microni.

După perfuzie, linia de administrare intravenoasă trebuie spălată cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, la același debit ca perfuzia. Acest lucru asigură eliberarea dozei complete de Lumoxiti.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### Sindromul hemolitic uremic (HUS)

HUS a fost raportat la pacienții tratați cu Lumoxiti și se caracterizează prin triada anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală progresivă (vezi pct. 4.8).

Lumoxiti trebuie evitat la pacienții cu antecedente de microangiopatie trombotică severă (TMA) sau HUS. Profilaxia cu lichide este recomandată în timpul tratamentului cu Lumoxiti (vezi pct. 4.2). În studiul clinic 1053, pacienții cu trombocite  $\geq 100000/\text{mm}^3$  au utilizat acid acetilsalicilic în doză mică din Ziua 1 până în Ziua 8 a fiecărui ciclu de 28 de zile pentru profilaxia insuficienței renale.

Analizele sanguine și hemoleucograma completă trebuie monitorizate înainte de fiecare doză și conform indicațiilor clinice în timpul tratamentului. De asemenea, monitorizarea la jumătatea ciclului este recomandată. Diagnosticul de HUS trebuie să fie luat în considerare la pacienții care dezvoltă anemie hemolitică, agravare sau debut brusc al trombocitopeniei, deteriorare a funcției renale, creștere

a concentrațiilor plasmatiche de bilirubină și/sau LDH și prezintă evidență a hemolizei prin prezența schistocitelor pe frotiu de sânge periferic (vezi pct. 4.2).

Evenimentele asociate HUS pot pune viața în pericol dacă tratamentul este amânat, cu risc crescut de insuficiență renală progresivă care necesită dializă. Dacă se suspectează HUS, sunt indicate măsuri corespunzătoare de suport, inclusiv trebuie inițiate reechilibrarea volemică și monitorizarea hemodinamică și trebuie luată în considerare spitalizarea, conform indicațiilor clinice. În caz de HUS de Grad 2, tratamentul cu Lumoxiti trebuie întrerupt până la rezoluție și oprit permanent în cazurile cu HUS de Grad  $\geq 3$  (vezi pct. 4.2).

#### Sindromul de permeabilitate capilară (CLS)

CLS a fost raportat la pacienții tratați cu Lumoxiti și se caracterizează prin hipoalbuminemie, hipotensiune arterială, simptome asociate supraîncărcării lichidiene și hemoconcentrație (vezi pct. 4.8).

Greutatea corporală și tensiunea arterială trebuie monitorizate înainte de fiecare perfuzie cu Lumoxiti și conform indicațiilor clinice în timpul tratamentului. Pacienții trebuie evaluați pentru semne și simptome de CLS, inclusiv creștere în greutate ( $\geq 10\%$  față de Ziua 1 din ciclul curent), hipotensiune arterială, edeme periferice, dispnee sau tuse și edem pulmonar și/sau revărsate seroase. În plus, următoarele modificări ale parametrilor analizelor de laborator pot ajuta la identificarea CLS: hipoalbuminemie, creștere a valorii hematocritului, leucocitoză și trombocitoză (vezi pct. 4.2).

CLS poate pune viața în pericol sau poate fi letal dacă tratamentul este amânat. Pacienții trebuie informați să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome de CLS în orice moment. Pacienții care dezvoltă CLS trebuie să beneficieze de măsuri de suport corespunzătoare, inclusiv tratament concomitent cu corticosteroizi cu administrare orală sau intravenoasă și spitalizare, conform indicațiilor clinice. Pentru CLS de Grad 2, tratamentul cu Lumoxiti trebuie întrerupt până la rezoluție și oprit permanent în cazurile cu HUS de Grad  $\geq 3$  (vezi pct. 4.2).

#### Monitorizarea funcției renale

Dintre pacienții care prezintă HUS, cei cu vârsta  $\geq 65$  de ani sau cu insuficiență renală la momentul inițial pot avea risc crescut de deteriorare a funcției renale în urma tratamentului cu Lumoxiti (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Lumoxiti nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă preexistentă (clearance al creatininei  $\leq 29$  ml/min).

Funcția renală trebuie monitorizată înainte de fiecare perfuzie cu Lumoxiti și dacă este indicat din punct de vedere clinic pe toată durata tratamentului. Administrarea Lumoxiti trebuie amânată la pacienții cu creșteri ale creatininemiei de Grad  $\geq 3$  sau agravare față de momentul inițial cu 2 sau mai multe grade (vezi pct. 4.2).

#### Reacții asociate perfuziei

Dacă apare o reacție gravă asociată perfuziei, administrarea Lumoxiti în perfuzie trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul corespunzător. Un corticosteroid cu administrare orală sau intravenoasă trebuie administrat cu aproximativ 30 de minute înainte de reluarea tratamentului sau înainte de următoarea (următoarele) perfuzie (perfuzii) cu Lumoxiti. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind premedicația pentru a reduce riscul de reacții asociate perfuziei.

#### Lumoxiti conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Moxetumomab pasudotox este o imunotoxină obținută prin tehnologie recombinantă, care se leagă specific de celulele B (CD22+). Având în vedere mecanismul de acțiune al moxetumomab pasudotox, nu sunt anticipate interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive pe durata tratamentului cu moxetumomab pasudotox și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză.

##### Sarcina

Nu există date disponibile la om sau animale pentru evaluarea riscului utilizării moxetumomab pasudotox în timpul sarcinii. Pe baza mecanismului de acțiune și reacțiilor adverse observate cu moxetumomab pasudotox la femeile de maimuță care nu erau gravide, inclusiv scădere a greutateii corporale, poate fi de așteptat ca moxetumomab pasudotox să cauzeze toxicitate maternă și embriofetală atunci când este administrat unei femei gravide. Moxetumomab pasudotox nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale pentru făt.

##### Alăptarea

Nu există informații disponibile privind prezența moxetumomab pasudotox în laptele uman, absorbția și efectul asupra sugarului sau efectele asupra producerii de lapte. Riscul pentru sugari nu se poate exclude. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu Lumoxiti, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

##### Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse cu moxetumomab pasudotox asupra greutateii sau histopatologiei organelor de reproducere în urma administrării la maimuțe adulte din punct de vedere sexual. Nu există date disponibile care să determine în mod direct efectele potențiale asupra fertilității la om (vezi pct 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lumoxiti nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Sumarul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Lumoxiti se bazează pe datele obținute de la 80 de pacienți din Studiul 1053 (studiu de fază 3).

Cele mai frecvent întâlnite reacții adverse (RAM) ( $\geq 20\%$ ) de orice grad au fost edeme (52,5%), greață (35,0%), reacții asociate perfuziei (25,0%), hipoalbuminemie (21,3%) și valori serice crescute ale transaminazelor (21,3%). Cea mai frecvent întâlnită RAM de Grad 3 sau 4 a fost HUS (6,3%).

Reacțiile adverse care au determinat oprirea definitivă a tratamentului cu Lumoxiti au apărut la 10,0% dintre pacienți. Cea mai frecventă reacție adversă care a condus la întreruperea tratamentului cu Lumoxiti a fost HUS (5,0%). Reacția adversă care a determinat cel mai frecvent amânarea administrării dozei a fost valoarea crescută a creatininei serice (2,5%).

##### Listă tabelară a reacțiilor adverse

RAM sunt prezentate în conformitate cu sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În fiecare clasă, RAM sunt ordonate în funcție de frecvență, primele fiind cele mai frecvente reacții. În fiecare categorie de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității. Categoriile de frecvență pentru fiecare RAM sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

**Tabelul 4 Reacțiile adverse la pacienții cu HCL tratați cu Lumoxiti (n=80)**

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoria de frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Sindrom hemolitic uremic	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoalbuminemie <sup>a</sup>	Foarte frecvente
Tulburări vasculare	Sindrom de permeabilitate capilară	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	Greută	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem <sup>b</sup>	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor <sup>c</sup>	Foarte frecvente
	Creștere a creatininemiei	Foarte frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții asociate administrării perfuziei <sup>d</sup>	Foarte frecvente

<sup>a</sup> Hipoalbuminemie: include termenii preferați ‘hipoalbuminemie’ și ‘scădere a concentrației sanguine de albumină’

<sup>b</sup> Edem: include toți termenii preferați de ‘edem periferic’, ‘edem’, ‘edem localizat’, ‘edem facial’, ‘edem periorbital’ și ‘tumefiere periferică’

<sup>c</sup> Creștere a valorilor serice ale transaminazelor: include ‘creștere a valorii serice a aspartataminotransferazei’ și/sau ‘creștere a valorii serice a alaninaminotransferazei’

<sup>d</sup> Reacții asociate administrării perfuziei: include toate evenimentele, indiferent de asociere, raportate de investigator sau definite retrospectiv de apariția concomitentă a 2 sau mai multe dintre evenimentele de tip cefalee, amețeli, hipotensiune arterială, mialgii, pirexie, frisoane, greută și/sau vărsături în ziua din studiu în care a fost administrată perfuzia

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *HUS*

În Studiul 1053, la pacienții cu HCL tratați cu Lumoxiti, HUS a apărut la 8,8% dintre pacienți, inclusiv de Grad 3 la 5,0% și Grad 4 la 1,3%.

Timpul median până la debutul HUS a fost de 33 de zile (interval: 9-92) și poate avea loc în timpul oricărui ciclu al tratamentului cu Lumoxiti. Cele mai multe cazuri de HUS au avut loc în primele 9 zile (interval: 1-16) ale ciclului de tratament. Perioada de timp mediană până la rezoluția HUS a fost 23,5 zile (interval: 2-44). Toate cazurile au fost soluționate, inclusiv cele în care a fost întreruptă administrarea tratamentului cu Lumoxiti.

Valoarea mediană a clearance-ului creatininei la finalul tratamentului (estimată conform formulei Cockcroft-Gault) a fost mai mare la pacienții fără HUS (89 ml/min, interval 42-195), în comparație cu pacienții cu HUS (76 ml/min, interval 19-96).

Pentru tratamentul clinic al HUS, vezi pct. 4.4.

##### *CLS*

În Studiul 1053, la pacienții cu HCL tratați cu Lumoxiti, CLS a apărut la 8,8% dintre pacienți, majoritatea de Grad 2. Dintre acestea, 2,5% au fost evenimente de Grad 4.

Perioada de timp mediană până la debutul CLS a fost de 37 de zile (interval: 5-92) și poate avea loc în timpul oricărui ciclu al tratamentului. Cele mai multe cazuri de CLS au avut loc în primele 9 zile (interval: 1-24) ale ciclului de tratament. Toate cazurile au fost soluționate, cu o perioadă mediană de timp până la rezoluție de 36 de zile (interval: 10-53).

Pentru tratamentul clinic al CLS, vezi pct. 4.4.



### *Creșterea a valorii creatininei serice*

În studiul 1053, la 11,3% dintre pacienți au fost raportate creșteri ale creatininemiei, până la maximum de 3 ori limita superioară a intervalului de valori normale. La finalul tratamentului, valorile creatininei serice se aflau în limite normale la majoritatea (82,5%) pacienților. Valorile creatininei serice s-au menținut crescute la un nivel peste Gradul 2 la 5% dintre pacienți, doi dintre acești pacienți au avut HUS de Grad 3 sau 4.

### *Reacții asociate perfuziei*

Reacțiile asociate perfuziei raportate de investigator sau definite retrospectiv ca două sau mai multe simptome de tip cefalee, amețeli, hipotensiune arterială, mialgii, pirexie, frisoane, greață și/sau vărsături în ziua de tratament cu medicamentul din studiu, au apărut la 25% dintre pacienți, inclusiv de Grad 3 la 2,5% dintre pacienți. Reacțiile asociate perfuziei pot avea loc în timpul oricărui ciclu de tratament cu Lumoxiti (vezi pct. 4.2).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârșnici*

În Studiul 1053, 39% dintre pacienții tratați cu Lumoxiti au avut vârsta de 65 de ani sau peste. Pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani au avut valoarea mediană a clearance-ului creatininei mai scăzută la momentul inițial și la finalul tratamentului, în comparație cu pacienții cu vârsta  $< 65$  de ani (78 și 69 ml/minut comparativ cu 114 și, respectiv, 98 ml/minut).

#### Imunogenitate

În Studiul 1053, 88% (70/80) dintre pacienți au avut titru pozitiv de anticorpi anti-medicament (ADA). Dintre aceștia, 58% (45/77) au avut titru ADA pozitiv înainte de orice administrare de moxetumomab pasudotox și 66% (49/74) dintre pacienți au fost testați pozitiv pentru ADA în timpul tratamentului. Indiferent de momentul testării, au fost detectați anticorpi neutralizanți împotriva moxetumomab pasudotox la 84% dintre pacienți (67/80). Nu au fost identificate efecte relevante ale ADA asupra siguranței. Vezi Imunogenitate la pct. 5.2.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu moxetumomab pasudotox. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de reacții adverse și trebuie inițiat imediat tratament simptomatic adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XC34

#### Mecanism de acțiune

Moxetumomab pasudotox este o imunotoxină cu acțiune țintită pentru CD22 cu scopul de a direcționa acțiunea citotoxică a exotoxinei trunchiate *Pseudomonas* spre celulele care exprimă receptorul CD22. CD22 este o proteină transmembranară specifică limfocitului B, cu densitate similară sau mai mare a receptorilor în celulele HCL, față de celulele B normale. Datele non-clinice indică faptul că activitatea antineoplazică a moxetumomab pasudotox este determinată de legarea imunotoxinei de celulele tumorale care exprimă CD22, urmată de internalizarea complexului Lumoxiti-CD22 și eliberarea exotoxinei active PE28. Exotoxina ajunge în citosol, unde inactivează factorul 2 de elongație (EF-2), determinând inhibarea sintezei de proteine, care conduce la apoptoza celulară.

### Efecte farmacodinamice

La pacienții cu HCL, tratamentul cu Lumoxiti a determinat reducerea celulelor B (CD19+) circulante. În Studiul 1053, celulele B (CD19+) circulante au fost reduse cu 89% față de momentul inițial, după primele trei perfuzii cu Lumoxiti. Această reducere s-a menținut cel puțin o lună după tratament.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Lumoxiti au fost evaluate în Studiul 1053, un studiu multicentric, cu un singur braț, de fază 3, la pacienții cu HCL recidivată sau refractară. Studiul 1053 a fost realizat la pacienți cu HCL confirmat histologic sau cu o variantă de HCL, tratați anterior cu cel puțin 2 terapii sistemice, inclusiv 1 cu PNA, care au necesitat tratament pe baza a cel puțin unul dintre următoarele criterii: neutrofile  $<1,0 \times 10^9/l$ , trombocite  $<100 \times 10^9/l$ , hemoglobină  $<10 \text{ g/dl}$  sau splenomegalie simptomatică.

Studiul a exclus pacienții care au efectuat chimioterapie, imunoterapie sau radioterapie pe o perioadă de 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului, pacienții cu antecedente de transplant alogen de măduvă osoasă, pacienții cu metastaze cerebrale cunoscute, dezlipire retiniană sau coroidiană sau diferite afecțiuni necontrolate, inclusiv infecție necontrolată. Alte criterii de excludere au fost antecedente de tromboembolism, afecțiuni congenitale cunoscute cu hipercoagulabilitate, microangiopatie trombotică/HUS sau dovezi clinice de coagulare intravasculară diseminată severă.

Au fost înrolați în total 80 de pacienți; 77 cu HCL clasic și 3 cu o variantă a HCL. În analiza primară, vârsta mediană a fost de 60 de ani (interval 34 până la 84 de ani), 79% au fost pacienți de sex masculin și 94% au fost caucazieni. La momentul inițial, 98% dintre pacienți au avut status de performanță ECOG 0 sau 1. Numărul median al tratamentelor anterioare a fost 3 (interval 2 până la 11); toți pacienții au utilizat anterior tratament cu PNA, inclusiv 29% în asociere cu rituximab. Dintre celelalte regimuri terapeutice anterioare, cele mai frecvente au fost rituximab în monoterapie (51%), interferon-alfa (25%) și inhibitor BRAF (18%). La momentul inițial, 33% (26/80) dintre pacienți au avut valoare scăzută de hemoglobină ( $<10 \text{ g/dl}$ ), 68% (54/80) dintre pacienți au avut neutropenie ( $<1,0 \times 10^9/l$ ) și 84% (67/80) dintre pacienți au avut trombocite  $<100 \times 10^9/l$ . Aproape jumătate (48%) dintre pacienți au avut splină de dimensiuni mărite la momentul inițial. În timpul screeningului, 23,8% dintre pacienți aveau infecție, care a fost controlată adecvat sau remisă înainte de inițierea tratamentului.

Pacienților li s-a administrat Lumoxiti 0,04 mg/kg în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute în zilele 1, 3 și 5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, maxim 6 cicluri sau până la documentarea răspunsului complet (RC), progresiei bolii, inițierii unei terapii alternative sau apariției unei toxicități inacceptabile. Aproximativ 63% dintre pacienți au finalizat 6 cicluri și 15% dintre pacienți au finalizat tratamentul mai devreme de 6 cicluri, cu documentare a RC și status negativ al bolii minime reziduale (MRD). Un comitet independent de evaluare (*independent review committee*, IRC) a efectuat evaluări de eficacitate, utilizând anumite criterii în funcție de analizele de sânge, ale măduvei osoase și metode imagistice adaptate din studii anterioare în HCL și ghiduri de consens.

Criteriul principal de evaluare a eficacității al Studiului 1053 a fost durabilitatea RC, confirmat de menținerea remisiunii hematologice (hemoglobină  $\geq 11,0 \text{ g/dl}$ , neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și trombocite  $\geq 100 \times 10^9/l$  fără transfuzii sau factor de creștere, cel puțin 4 săptămâni) mai mult de 180 de zile după RC evaluat de IRC.

La momentul analizei finale (data limită de colectare a datelor 29 aprilie 2019), perioada mediană de monitorizare a fost de 24,6 luni (interval 1 până la 72). Rezultatele de eficacitate din Studiul 1053 sunt sumarizate în Tabelul 5.

**Tabelul 5 Rezultate de eficacitate la pacienții cu HCL în Studiul 1053**

	Analiză finală
	IRC (N=80)
<b>RC durabil, RC cu RH, durata RH</b>	
RC de durată (%) [ÎI 95%]	36 [26, 48]
RC cu RH $\geq$ 360 de zile, (%) [ÎI 95%]	33 [22, 44]
Durata RH de la debutul RC, mediană în luni [ÎI 95%]	63 [36, 63]
<b>RC și perioada de timp până la RC</b>	
RC <sup>a</sup> (%) [ÎI 95%]	41 [30, 53]
Perioada de timp până la RC, mediană în luni [ÎI 95%]	6 [5,7, 6,2]
Durata RC, mediană în luni [ÎI 95%]	63 [36, 63]
<b>RH, durata RH și perioada de timp până la RH</b>	
Rata RH (%) [ÎI 95%]	80 [70, 88]
Perioada de timp până la RH, mediană în luni [ÎI 95%]	1 [1,0, 1,2]
Durata RH de la debutul RH, mediană în luni [ÎI 95%]	46 [26, 72]
<b>RG, perioada de timp până la RG, durata RG</b>	
Rata RG (%) [ÎI 95%]	75 [64, 84]
Perioada de timp până la RG, mediană în luni [ÎI 95%]	6 [5,7, 5,9]
Durata RG, mediană în luni [ÎI 95%]	67 [25, 67]
Răspuns parțial (RP) <sup>b</sup> (%)	34
Boală stabilă (BS) <sup>c</sup> (%)	15

IRC = evaluat de Comitetul Independent de Evaluare; RH = remisiune hematologică; ÎI = interval de încredere; RC = răspuns complet; RG = răspuns global.

<sup>a</sup> RC definit ca absența celulelor păroase de la nivelul măduvei osoase prin metoda de colorare de rutină cu hematoxilina și eozină, rezoluție radiologică a limfadenopatiei preexistente și/sau organomegaliei și remisiune hematologică

<sup>b</sup> RP definit ca reducere  $\geq$  50% sau valoare normală ( $<500/\text{mm}^3$ ) a numărului de limfocite din sângele periferic, reducerea limfadenopatiei preexistente și/sau organomegaliei și remisiune hematologică.

<sup>c</sup> BS definită ca reducere  $\geq$  50% a numărului de limfocite din sângele periferic, reducere a limfadenopatiei preexistente și/sau organomegaliei și remisiune hematologică sau îmbunătățire cu 50% față de momentul inițial a parametrilor hematologici, dacă nu sunt îndeplinite criteriile de remisiune hematologică.

MRD a fost evaluată de IRC prin analiza de imunohistochimie a probelor obținute prin biopsia măduvei osoase. La momentul analizei finale, dintre cei 33 de pacienți care au obținut RC evaluat de IRC, 82% (27/33) au avut status negativ al MRD și 26 dintre cei 29 de pacienți (89,7%) care au obținut RC de durată au avut status negativ al MRD. Durata mediană a RC a fost de 12,0 luni pentru pacienții cu status pozitiv al MRD (n = 6) și 62,8 luni pentru pacienții cu status negativ al MRD (n = 27).

Analizele pre-specificate de subgrup pentru criteriile de evaluare principale și secundare au fost realizate pentru populația ITT, inclusiv în funcție de vârstă ( $<65$  de ani,  $\geq 65$  de ani), sex, status al splinei la momentul inițial (splenectomie,  $<14$  cm,  $\geq 14$  cm), numărul de tratamente anterioare cu PNA (1, 2,  $>2$ ) și histologie (clasică, variantă). Analizele au arătat că efectul asupra ratei RC de durată și ratei RC în majoritatea subgrupurilor evaluate au fost consistente cu rezultatele pentru populația ITT. Pentru pacienții  $\geq 65$  de ani, rata RC de durată a fost de 19% (95% ÎI: 8%, 38%) și rata RC evaluată de IRC a fost de 26% (95% ÎI: 12%, 47%). Datele sunt limitate în subgrupurile cu splenectomie și cu HCL variantă. Nu au fost raportate cazuri de RC; 2 din 4 pacienți din subgrupul cu splenectomie și 1 din 3 pacienți din subgrupul cu HCL variantă au obținut RP.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lumoxiti la toate subgrupele de copii și adolescenți cu HCL (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Alte informații

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, dacă va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica (FC) moxetumomab pasudotox a fost studiată la 68 de pacienți cu HCL, la doza de 0,04 mg/kg administrată intravenos timp de 30 de minute în Zilele 1, 3 și 5 ale unui ciclu de 28 de zile. Expunerea FC a crescut după perfuziile următoare, comparativ cu prima perfuzie, fapt care este asociat probabil depleției de celule B maligne după tratamentul cu moxetumomab pasudotox și reducerea ulterioară a densității CD22. Toate concentrațiile plasmatiche minime au fost neglijabile, indicând faptul că nu a existat o acumulare sistemică de moxetumomab pasudotox.

### Distribuție

Pe baza analizei de FC non-compartimentală și în concordanță cu restricția la compartimentul lichidian extracelular, volumul de distribuție mediu din Ciclul 5, Ziua 1 a fost 6,06 litri, cu o variabilitate inter-individuală (CV) de 46,3%.

### Metabolizare

Nu a fost descrisă calea exactă prin care moxetumomab pasudotox este metabolizat. Asemănător altor medicamente pe bază de proteine, este de așteptat ca moxetumomab pasudotox să fie supus degradării proteolitice prin căile catabolice, până la peptide de dimensiuni mici și aminoacizi.

### Eliminare

Pe baza analizei de FC non-compartimentală, clearance-ul sistemic mediu estimat (CV%) al moxetumomab pasudotox în Ciclul 1, Ziua 5 a fost de 4,8 l/oră (82,3%) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) a fost de 2,32 de ore (interval: 0,17 până la 57,4). Timpul de înjumătățire plasmatică după prima doză (Ciclul 1, Ziua 1) a putut fi estimat doar la 6 din 68 de pacienți ( $t_{1/2}$  mediu = 0,98 de ore).

Căile principale de eliminare a moxetumomab pasudotox se presupune că includ internalizare mediată de CD22 și proteoliză sau catabolism. Excreția renală nu a fost studiată pentru moxetumomab pasudotox. Date de la un compus precursor similar indică faptul că proteina intactă este excretată prin urină. Totuși, nu este de așteptat ca excreția renală să fie o cale majoră de eliminare datorită dimensiunii moleculare.

### Grupe speciale de pacienți

Vârsta (34 până la 84 de ani), sexul, rasa, insuficiența hepatică ușoară (bilirubinemie totală > LSN până la 1,5 x LSN sau AST > LSN; n=7) sau insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min; n=19) nu au avut efect semnificativ clinic asupra FC moxetumomab pasudotox, pe baza analizei datelor de FC non-compartimentală în funcție de diferite covariate. La administrarea de doze în funcție de greutatea corporală, s-a observat o tendință de expunere crescută, odată cu creșterea greutății. Nu se recomandă ajustarea dozei pe baza acestor date demografice.

Moxetumomab pasudotox nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (bilirubinemie totală >1,5 LSN sau AST = oricare valoare) și cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <60 ml/min).

### Imunogenitate

Există o tendință de reducere a  $C_{max}$  la un titru crescut de ADA la ciclurile ulterioare de tratament (Ciclul 3 și următoare); totuși, aceste rezultate nu sunt concludente, din cauza limitării metodei bioanalitice pentru moxetumomab pasudotox la titruri crescute de ADA.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Carcinogenitate/mutagenitate

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului carcinogen sau genotoxic al moxetumomab pasudotox.

#### Toxicitate după doze repetate

Moxetumomab pasudotox a fost studiat la maimuțele cynomolgus timp de 13 săptămâni. La doze  $\geq 10$  ori față de doza recomandată la om, a fost observată degenerarea minimă până la moderată a țesutului miocardic la nivel microscopic, fără modificări corespunzătoare pe ECG. La doze de aproximativ 34 de ori mai mari față de doza recomandată la om, au fost observate dovezi microscopice de glioză și degenerare axonală la nivel cerebral și, respectiv, al măduvei spinării, însoțite de tremurături ale corpului.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost realizate studii asupra fertilității la animale cu moxetumomab pasudotox. Într-un studiu asupra toxicității asupra funcției de reproducere după doze repetate, pe o perioadă de 3 luni, la maimuțe cynomolgus mature din punct de vedere sexual, nu au fost observate reacții adverse asupra organelor de reproducere masculine sau feminine, la doze de aproximativ 34 de ori mai mari față de doza recomandată la om.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Pulbere pentru concentrat

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Sucroză  
Glicină  
Polisorbat 80  
Hidroxid de sodiu

#### Soluție (stabilizant)

Acid citric monohidrat  
Citrat de sodiu  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Nu au fost observate incompatibilități între Lumoxiti și clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu administrare intravenoasă, în pungi din clorură de polivinil sau poliolefină.

A nu se administra concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie intravenoasă.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### Flacon nedeschis

4 ani.

#### Concentratul de Lumoxiti (reprezentând Lumoxiti pulbere pentru concentrat reconstituită)

Concentratul de Lumoxiti trebuie diluat imediat.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire elimină riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale soluției în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția de Lumoxiti (reprezentând concentratul de Lumoxiti diluat în punga de perfuzie pregătită)  
S-a demonstrat că soluția în uz își menține stabilitatea fizico-chimică timp de 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C sau timp de 4 ore la temperatura camerei până la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale soluției în uz, înainte de utilizare, sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare vezi pct. 6.3.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lumoxiti 1 mg pulbere pentru concentrat este ambalat într-un flacon din sticlă Tip 1, cu dop din elastomer și garnitură de culoare albastru închis, din aluminiu, care se detașează.

Soluția de 1 ml (stabilizant) este ambalat/ă într-un flacon din sticlă Tip 1, cu dop din elastomer și garnitură de culoare gri închis, din aluminiu, care se detașează.

Fiecare ambalaj conține:

- 2 flacoane cu pulbere pentru concentrat și 1 flacon de soluție (stabilizant) sau
- 3 flacoane cu pulbere pentru concentrat și 1 flacon de soluție (stabilizant)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Numai pentru o singură utilizare. Lumoxiti pulbere pentru concentrat trebuie reconstituit și diluat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

##### Pasul 1: Calcularea dozei

- Se calculează doza (mg) și numărul de flacoane Lumoxiti cu pulbere pentru concentrat (1 mg/flacon) care trebuie reconstituite.

$$\text{Numărul de flacoane de Lumoxiti pulbere pentru concentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{greutate pacient (kg)}}{1 \text{ mg/flacon}}$$

- Nu se rotunjește la valoarea mai mică în cazul flacoanelor parțiale. De exemplu, o persoană cu greutatea corporală de 55 kg ar avea nevoie de 3 flacoane de Lumoxiti pulbere pentru concentrat.
- Se individualizează administrarea pe baza greutății pacientului, anterior utilizării primei doze din primul ciclu de tratament.
  - Modificarea dozei trebuie făcută doar între cicluri, când se observă o modificare a greutății corporale mai mare de 10% față de greutatea utilizată la calcularea primei doze din primul ciclu de tratament. Nu trebuie făcute modificări asupra dozei în timpul unui anumit ciclu.

##### Pasul 2: Reconstituirea pulberii din flacoanele Lumoxiti

Lumoxiti pulbere pentru concentrat trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile. Apa pentru

preparate injectabile nu este prevăzută în cutie.

Soluția (stabilizantul) este prevăzută în cutia Lumoxiti și se introduce în punga de perfuzie înainte de adăugarea pulberii pentru concentrat reconstituite. **A nu se utiliza această soluție (stabilizantul) pentru reconstituirea pulberii pentru concentrat.**

- Se reconstituie fiecare flacon de Lumoxiti cu pulbere pentru concentrat cu 1,1 ml de apă pentru preparate injectabile.
  - Se direcționează apa pentru preparate injectabile pe pereții flaconului și nu direct pe pulberea liofilizată.
  - Concentrația finală în flaconul cu Lumoxiti pulbere pentru concentrat reconstituită (concentratul de Lumoxiti) este de 1 mg/ml.
- Se rotește ușor flaconul până la dizolvarea completă. Se răstoarnă flaconul pentru a se asigura faptul că toată pulberea din flacon s-a dizolvat. A nu se agita.
- Se inspectează vizual concentratul Lumoxiti și se observă dacă este limpede sau ușor gălbui și lipsit de particule vizibile. A nu se utiliza soluția dacă este tulbure, cu modificări de culoare sau prezintă particule.

După reconstituire, urmează imediat procesul de diluare de la Pașii 3 și 4. A nu se depozita concentratul de Lumoxiti.

### Pasul 3: Pregătirea pungii de perfuzie

Soluția (stabilizantul) trebuie adăugată doar în punga de perfuzie. Soluția (stabilizantul) trebuie adăugată în punga de perfuzie înainte de adăugarea concentratului de Lumoxiti.

Trebuie utilizat doar 1 flacon cu soluție (stabilizant) pentru o pungă de perfuzie. Orice flacon(flacoane) suplimentar(e) de soluție (stabilizant) trebuie eliminat(e).

- Se utilizează o pungă de perfuzie cu 50 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.
- Se adaugă 1 ml de soluție (stabilizant) în punga de perfuzie.
  - Se răstoarnă ușor punga, pentru a amesteca soluția. A nu se agita.

### Pasul 4: Adăugarea concentratului de Lumoxiti în punga de perfuzie

Se extrage volumul necesar (calculat la Pasul 1) de concentrat reconstituit Lumoxiti din flacon(flacoane).

- Se injectează concentratul din flaconul(flacoanele) cu Lumoxiti reconstituit, în punga de perfuzie care conține 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și 1 ml de soluție (stabilizant).
- Se răstoarnă ușor punga, pentru a amesteca soluția. A nu se agita.
- Se inspectează vizual soluția diluată obținută din concentratul de Lumoxiti (soluția de Lumoxiti). A nu se utiliza această soluție dacă este tulbure sau prezintă particule.

După această etapă de diluare, se administrează imediat perfuzia cu soluția de Lumoxiti (din punga de perfuzie astfel obținută) (Pasul 5).

### Pasul 5: Administrarea Lumoxiti

- Se administrează intravenos imediat soluția de Lumoxiti, timp de 30 de minute. Se utilizează un set de perfuzie prevăzut cu un filtru încorporat, steril, cu afinitate scăzută pentru proteine, cu pori de 0,22 micrometri.
- A nu se amesteca sau administra Lumoxiti sub formă de perfuzie concomitent cu alte medicamente.
- După perfuzie, linia de administrare intravenoasă trebuie spălată cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, la același debit ca perfuzia. Acest lucru asigură administrarea dozei complete de Lumoxiti.

### Eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1522/001      2 flacoane + 1 flacon  
EU/1/20/1522/002      3 flacoane + 1 flacon

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamentul nu mai este autorizat



**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descriere</b>	<b>Data de finalizare</b>
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): în vederea evaluării suplimentare a siguranței și eficacității moxetumomab pasudotox în practica clinică de rutină pentru tratamentul pacienților cu HCL recidivantă sau refractară (care au utilizat anterior cel puțin 2 terapii sistemice, inclusiv tratament anterior cu un PNA), DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu pe baza datelor dintr-un registru clinic al pacienților cu HCL, conform unui protocol agreed.	Anual, ca parte a reevaluării anuale

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lumoxiti 1 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă  
moxetumomab pasudotox

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon cu pulbere pentru concentrat conține moxetumomab pasudotox 1 mg.  
După reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține moxetumomab pasudotox 1 mg/ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:

Pulbere pentru concentrat  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Sucroză  
Glicină  
Polisorbat 80  
Hidroxid de sodiu

Soluție (stabilizant)  
Acid citric monohidrat  
Citrát de sodiu  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă  
2 flacoane cu pulbere pentru concentrat  
3 flacoane cu pulbere pentru concentrat  
1 flacon cu soluție (stabilizant) - a se adăuga numai în punga cu clorură de sodiu

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1522/001 2 flacoane + 1 flacon

EU/1/20/1522/002 3 flacoane + 1 flacon

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

Medicamentul nu mai este autorizat



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Lumoxiti 1 mg pulbere pentru concentrat  
moxetumomab pasudotox  
IV după reconstituire și diluare

**2. MOD DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

AstraZeneca

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU SOLUȚIE (STABILIZANT)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Soluție (stabilizant)  
Lumoxiti

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNIFATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

A se adăuga numai în punga de perfuzie cu clorură de sodiu.  
AstraZeneca

Medicamentul nu mai este autorizat

**B. PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat

## Prospect: Informații pentru pacient

### Lumoxiti 1 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă moxetumomab pasudotox

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lumoxiti și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Lumoxiti
3. Cum se administrează Lumoxiti
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lumoxiti
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Lumoxiti și pentru ce se utilizează

##### Ce este Lumoxiti

Lumoxiti conține substanța activă moxetumomab pasudotox.

##### Pentru ce se utilizează Lumoxiti

Lumoxiti este utilizat în monoterapie pentru tratamentul unei forme rare de cancer denumită leucemie cu celule păroase (*hairy cell leukaemia*, HCL) în care măduva osoasă produce globule albe anormale. Este destinat utilizării la adulți atunci când:

- cancerul a revenit sau
- tratamentul anterior nu a avut rezultat.

Lumoxiti este destinat pacienților cărora li s-au administrat cel puțin alte 2 tratamente pentru HCL, inclusiv un tip de medicament denumit analog nucleozidic purinic.

##### Cum acționează Lumoxiti

Lumoxiti se atașează de celule care au o proteină denumită CD22. Celulele HCL au această proteină. După ce se atașează de celulele HCL, medicamentul eliberează în celule o substanță care cauzează moartea celulelor HCL.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Lumoxiti

##### Nu utilizați Lumoxiti:

- dacă sunteți alergic la moxetumomab pasudotox sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Lumoxiti, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut o boală care afectează vasele de sânge și rinichii denumită sindrom hemolitic uremic (*haemolytic uraemic syndrome*, HUS). HUS este o reacție adversă gravă apărută la utilizarea Lumoxiti (vezi pct. 4).
- ați avut cheaguri formate în vase mici de sânge din cauza unei afecțiuni denumită microangiopatie trombotică severă (*thrombotic microangiopathy*, TMA).
- ați avut o boală în care lichidul din vasele mici de sânge se scurge în corp, o afecțiune denumită sindrom de permeabilitate capilară (*capillary leak syndrome*, CLS). CLS este o reacție adversă gravă apărută la utilizarea Lumoxiti (vezi pct. 4).
- aveți probleme cu rinichii.

Pacienții care au avut anterior oricare dintre bolile menționate mai sus pot avea un risc mai mare de a le prezenta din nou în timpul tratamentului cu Lumoxiti. Dacă considerați că oricare dintre cele de mai sus se aplică pentru dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza acest medicament.

### **Teste și verificări**

Înainte și în timpul tratamentului cu Lumoxiti, medicul dumneavoastră vă poate verifica tensiunea arterială, greutatea corporală și poate efectua câteva teste. De exemplu, pot fi necesare analize de sânge și urină pentru a verifica cât de bine vă funcționează rinichii.

### **Copii și adolescenți**

Lumoxiti nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți, deoarece acesta nu a fost studiat la pacienții cu HCL cu vârsta sub 18 ani, din cauza incidenței extrem de rare a HCL la aceste grupe de vârstă.

### **Lumoxiti împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

### **Contracepția, sarcina și alăptarea**

#### Contracepția

Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente dacă sunteți femeie și puteți să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Lumoxiti. Trebuie să continuați utilizarea metodelor contraceptive pentru cel puțin 30 de zile după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai potrivite metode contraceptive.

#### Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră. Lumoxiti poate afecta fătul.

- Nu utilizați Lumoxiti în timpul sarcinii - cu excepția cazului în care dumneavoastră și medicul dumneavoastră sunteți de acord că este cea mai bună opțiune.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Lumoxiti - anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

#### Alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu se cunoaște dacă Lumoxiti trece în laptele matern.

- Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți care este cea mai bună alegere pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră
- Acest lucru poate însemna să nu alăptați și să primiți tratament cu Lumoxiti sau să alăptați și să nu primiți tratament cu Lumoxiti.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca Lumoxiti să vă afecteze abilitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje. Totuși,

dacă simțiți că nu sunteți capabil să vă concentrați destul de bine și să reacționați rapid, aveți grijă când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

### **Lumoxiti conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Lumoxiti**

Acest medicament trebuie reconstituit și diluat de un profesionist din domeniul sănătății. Lumoxiti o să vă fie administrat în spital sau clinică, de către un medic sau asistentă medicală cu experiență.

Medicul va calcula doza corespunzătoare pentru dumneavoastră pe baza greutății corporale.

Medicul sau asistenta medicală o să vă administreze Lumoxiti prin perfuzie (picurare) în venă (intravenos), timp de 30 de minute în zilele 1, 3 și 5 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile. Puteți primi până la 6 cicluri de tratament. Medicul dumneavoastră va decide de câte cicluri de tratament aveți nevoie.

Înainte de fiecare perfuzie cu Lumoxiti, o să vi se administreze alte medicamente, pentru a vă ajuta la reducerea reacțiilor adverse, inclusiv a reacțiilor asociate perfuziei (vezi pct. 4).

O să vi se administreze lichide prin perfuzie, înainte și după fiecare perfuzie cu Lumoxiti, pentru a ajuta la prevenirea HUS. HUS este o reacție adversă gravă la acest medicament (vezi pct. 4). Este important să consumați 2 până la 3 litri de lichide în fiecare zi în primele 8 zile ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

### **Dacă uitați de programarea pentru administrarea Lumoxiti**

Contactați imediat medicul pentru a vă reprograma. Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă aveți întrebări suplimentare despre utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Lumoxiti poate cauza anumite reacții adverse grave. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, deoarece este posibil să fie nevoie să fie tratate și poate fi necesar ca tratamentul dumneavoastră cu Lumoxiti să fie amânat sau oprit:**

- Diaree cu sânge, dureri de stomac, vărsături, febră, senzație de oboseală, confuzie, scădere a cantității de urină sau urină de culoare închisă sau sângerare sau apariție de vânătăi neobișnuite. Acestea pot fi simptome ale unei boli care afectează vasele de sânge și rinichii denumită sindrom hemolitic uremic (HUS) (**frecvent**, poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- Creștere rapidă a greutății corporale, tensiune arterială mică, amețeli sau stare de leșin, umflare la nivelul brațelor sau picioarelor, dificultăți la respirație sau tuse. Acestea pot fi simptome cauzate de scurgerea de lichide din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră, simptome cunoscute sub denumirea de sindrom de permeabilitate capilară (CLS) (**frecvent**, poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- Reacții în timpul perfuziei, care pot să apară în orice moment din timpul perfuziei sau în orice ciclu al tratamentului (**foarte frecvent**, pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Simptomele

pot fi dureri de cap, amețeli, tensiune arterială mică, dureri musculare, febră, frisoane, greață sau vărsături.

### **Alte reacții adverse:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- umflare a feței, ochilor, brațelor și picioarelor (edeme)
- concentrație scăzută a proteinei denumită albumină în sânge
- valori crescute ale enzimelor hepatice
- valori crescute ale creatininei în sânge
- greață

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Lumoxiti**

Lumoxiti o să vă fie administrat în spital sau clinică și profesionistul din domeniul sănătății va fi responsabil pentru păstrarea acestuia. Detaliile de păstrare sunt următoarele:

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei și flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

### Flacoane nedesfăcute:

- A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se congela.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Lumoxiti**

- Substanța activă este moxetumomab pasudotox. Fiecare flacon cu pulbere conține 1 mg de moxetumomab pasudotox. După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține moxetumomab pasudotox 1 mg/ml.
- Celelalte componente din pulbere sunt dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, sucroză, glicină, polisorbitat 80 și hidroxid de sodiu (vezi pct. 2 „Lumoxiti conține sodiu”).
- Soluția (stabilizantul) conține acid citric monohidrat, citrat de sodiu, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Lumoxiti și conținutul ambalajului**

Lumoxiti se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă.

- Pulberea este de culoare albă până la aproape albă.
- Soluția (stabilizantul) este limpede, incoloră spre ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj de Lumoxiti conține fie:

- 2 flacoane cu pulbere pentru concentrat și 1 flacon cu soluție (stabilizant) sau
- 3 flacoane cu pulbere pentru concentrat și 1 flacon cu soluție (stabilizant)

Pulberea pentru concentrat și soluția (stabilizant) sunt disponibile în flacoane separate din sticlă cu dop și sigiliu din aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

#### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

#### **Portugal**



AstraZeneca  
Tel: +33 1 41 29 40 00

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea unor informații complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Mod de administrare

Lumoxiti se administrează intravenos.

Lumoxiti pulbere pentru concentrat trebuie reconstituit și diluat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică care asigură asepsia.

*Pasul 1: Calcularea dozei*

- Calculați doza (mg) și numărul de flacoane Lumoxiti cu pulbere pentru concentrat (1 mg/flacon) care trebuie reconstituite.

$$\text{Numărul de flacoane de Lumoxiti pulbere pentru concentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{greutate pacient (kg)}}{1 \text{ mg/flacon}}$$

- Nu rotunjiți la valoarea mai mică în cazul flacoanelor parțiale. De exemplu, o persoană cu greutatea corporală de 55 kg ar avea nevoie de 3 flacoane de Lumoxiti pulbere pentru concentrat.
- Individualizați administrarea pe baza greutății corporale a pacientului, anterior primei doze a primului ciclu de tratament.
  - Modificarea dozei trebuie făcută doar între cicluri, când se observă o modificare a greutății corporale mai mare de 10% față de greutatea utilizată la calcularea primei doze a primului ciclu de tratament. Nu trebuie făcute modificări asupra dozei în timpul unui anumit ciclu.

#### *Pasul 2: Reconstituiți pulberea din flacoanele Lumoxiti*

Lumoxiti pulbere pentru concentrat trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile. Apa pentru preparate injectabile nu este prevăzută în cutie.

Soluția (stabilizant) este prevăzută în cutia Lumoxiti și se introduce în punga de perfuzie înainte de adăugarea pulberii pentru concentrat reconstituite. **Nu utilizați această soluție (stabilizantul) pentru reconstituirea pulberii pentru concentrat.**

- Reconstituiți fiecare flacon de Lumoxiti cu pulbere pentru concentrat cu 1,1 ml de apă pentru preparate injectabile.
  - Direcționați apa pentru preparate injectabile pe pereții flaconului și nu direct pe pulberea liofilizată.
  - Concentrația finală în flaconul cu Lumoxiti pulbere pentru concentrat reconstituită (concentratul de Lumoxiti) este de 1 mg/ml.
- Rotiți ușor flaconul până la dizolvarea completă. Răsturnați flaconul pentru a vă asigura că toată pulberea din flacon s-a dizolvat. Nu agitați.
- Inspectați vizual concentratul Lumoxiti și observați dacă este limpede sau ușor gălbui și lipsit de particule vizibile. Nu utilizați soluția dacă este tulbure, cu modificări de culoare sau prezintă particule.

După reconstituire, urmați imediat procesul de diluare de la Pașii 3 și 4. Nu depozitați concentratul de Lumoxiti.

#### *Pasul 3: Pregătiți punga de perfuzie*

Soluția (stabilizantul) trebuie adăugată doar în punga de perfuzie. Soluția (stabilizantul) trebuie adăugată în punga de perfuzie înainte de adăugarea concentratului de Lumoxiti.

Trebuie utilizat doar 1 flacon cu soluție (stabilizant) pentru o pungă de perfuzie. Orice flacon(flacoane) suplimentar(e) de soluție (stabilizant) trebuie eliminat(e).

- Utilizați o pungă de perfuzie cu 50 ml de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.
- Adăugați 1 ml de soluție (stabilizant) în punga de perfuzie.
  - Răsturnați ușor punga pentru a amesteca soluția. Nu agitați.

#### *Pasul 4: Adăugați concentratul de Lumoxiti în punga de perfuzie*

Extrageți volumul necesar (calculat la Pasul 1) de concentrat reconstituit de Lumoxiti din flacon(flacoane).

- Injectați concentratul din flaconul(flacoanele) cu Lumoxiti reconstituit, în punga de perfuzie care conține 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9mg/ml (0,9%) și 1 ml de soluție (stabilizant).
- Răsturnați ușor punga pentru a amesteca soluția. Nu agitați.
- Inspectați vizual soluția diluată obținută din concentratul de Lumoxiti (soluția de Lumoxiti). Nu utilizați această soluție dacă este tulbure sau prezintă particule.

După această etapă de diluare, administrați imediat perfuzia cu soluția de Lumoxiti (din punga de perfuzie astfel obținută) (Pasul 5).

#### *Pasul 5: Administrați Lumoxiti*

Lumoxiti este pentru administrare intravenoasă.

- Administrați imediat intravenos soluția de Lumoxiti timp de 30 de minute. Utilizați un set de perfuzie prevăzut cu un filtru încorporat, steril, cu afinitate scăzută pentru proteine, cu pori de 0,22 micrometri.
- Nu amestecați sau administrați Lumoxiti sub formă de perfuzie împreună cu alte medicamente.
- După perfuzie, linia de administrare intravenoasă trebuie spălată cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, la același debit ca perfuzia. Acest lucru asigură administrarea dozei complete de Lumoxiti.

#### *Eliminarea reziduurilor*

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Condiții de păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare vezi mai jos punctul “Perioada de valabilitate”.

#### Perioada de valabilitate

Lumoxiti este pentru o singură administrare.

#### *Flacon nedeschis:*

- 4 ani.

#### *Concentratul de Lumoxiti (reprezentând Lumoxiti pulbere pentru concentrat reconstituită):*

- Concentratul de Lumoxiti trebuie diluat imediat.
- Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire elimină riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale soluției în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### *Soluția de Lumoxiti (reprezentând concentratul de Lumoxiti diluat în punga cu perfuzie pregătită):*

- După diluare, administrați imediat perfuzia cu soluția de Lumoxiti (din punga de perfuzie pregătită)
- Perioada de timp totală de la reconstituirea flaconului inițial cu pulbere pentru concentrat Lumoxiti până la mișcarea perfuziei nu trebuie să depășească 4 ore la temperatura camerei (până la 25°C).
- Dacă nu este utilizată imediat, depozitați punga de perfuzie la frigider (2°C – 8°C) și utilizați în decurs de 24 de ore de la prima perforare a flaconului Lumoxiti cu pulbere pentru concentrat. Nu congelați sau agitați.

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA IV**

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN  
APROBARE CONDIȚIONATĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU  
MEDICAMENTE**

**Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:**

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.

Medicamentul nu mai este autorizat