

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lumoxiti 1 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver till koncentrat innehåller 1 mg moxetumomab pasudotox.

Beredning med vatten för injektionsvätskor ger en slutlig koncentration av moxetumomab pasudotox på 1 mg/ml.

Moxetumomab pasudotox produceras i *Escherichia coli*-celler genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning

Pulver till koncentrat: vitt till benvitt lyofiliserat pulver

Lösning (stabiliseringsmedel): färglös till svagt gul, klar lösning med pH 6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lumoxiti som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktär hårcellsleukemi (HCL) efter att ha fått minst två tidigare systemiska behandlingar, inklusive behandling med en purin nukleosidanalog (PNA).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad dos av Lumoxiti är 0,04 mg/kg administrerat som en 30-minuters intravenös infusion dag 1, 3 och 5 i varje 28-dagarscykel. Patienter ska fortsätta med behandlingen i högst 6 cykler, eller fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Behandlingen kan avbrytas enligt läkarens bedömning om komplett respons (CR) utan MRD (minimal residual disease) uppnås innan de 6 cyklerna har avslutats.

Hydrering

Hos patienter som väger mer än 50 kg ska 1 liter isoton lösning (t.ex. dextros 50 mg/ml [5 %] och natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %] eller 4,5 mg/ml [0,45 %] infusionsvätska, lösning) administreras intravenöst under 2-4 timmar före och efter varje infusion av Lumoxiti. Patienter som väger mindre än 50 kg behöver få 0,5 liter.

Patienter ska vara tillräckligt hydrerade. Patienter ska uppmanas att dricka 3 liter oral vätska per dygn under dag 1 till 8 i varje 28-dagarscykel. För patienter under 50 kg rekommenderas 2 liter per dag.

Vätskebalansen ska monitoreras för att undvika övervätskning (se avsnitt 4.4).

Premedicinering

Premedicinering med en oral antihistamin (t.ex. hydroxyzin eller difenhydramin), ett antipyretikum (t.ex. paracetamol), och en histamin-2-receptorantagonist (t.ex. ranitidin, famotidin eller cimetidin) ska ges 30-90 minuter före varje infusion med Lumoxiti.

Om en allvarlig infusionsrelaterad reaktion inträffar, se avsnitt 4.4 för ytterligare instruktioner.

Dosjusteringar

Upphåll eller avbrott i behandling med Lumoxiti måste göras för att hantera biverkningarna som beskrivs nedan.

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och kapillärläckagesyndrom (CLS) identifieras baserat på kliniska parametrar (se tabell 1).

Tabell 1 Övervakning av HUS och CLS

	HUS	CLS
Övervakningsparameter	Före varje infusion, kontrollera: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinnivåerna • Trombocyttal • Serumkreatinin • LDH • Indirekt bilirubin 	Före varje infusion, kontrollera: <ul style="list-style-type: none"> • Vikt • Blodtryck • Albumin
Bedömning	Överväg diagnos på HUS om: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin har minskat med 1 g/dl eller vid trombocyttal på < 25 000/mm³ orelaterat till den underliggande sjukdomen, och • Grad 2-ökning av kreatinin (1,5 till 3 gånger baslinjen eller övre normalgränsen) Om HUS misstänks enligt ovan, kontrollera omgående blod-LDH, indirekt bilirubin och schistocyter i blodutstryk för tecken på hemolys.	<ul style="list-style-type: none"> • Om vikten har ökat med $\geq 10\%$ från dag 1 i cykeln och patienten är hypotensiv, kontrollera omgående om perifert ödem, hypoalbuminemi, och respiratoriska symtom föreligger, inklusive andnöd och hosta. • Om CLS misstänks, kontrollera om en minskning av syremättnad och tecken på lungödem och/eller kapillärläckage föreligger.

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)

Patienter som får HUS av grad 2 eller högre ska få lämplig understödande behandling och vätskeersättning, med övervakning av blodkemi, fullständig blodstatus och njurfunktion (inklusive monitorering av serumkreatinin och/eller eGFR) tills återhämtning skett (se avsnitt 4.4).

Tabell 1 Gradering av HUS och riktlinjer för hantering

HUS-grad	Dosering av Lumoxiti
Grad 2 Bevis på nedbrytning av erythrocyter (schistocytos) och lätt nedsatt njurfunktion utan kliniska konsekvenser	Senarelägg doseringen tills hemolys och serumkreatinin återgått till grad 1 eller baslinjen. Sätt ut Lumoxiti vid återfall.
Grad 3 Laboratoriefynd med kliniska konsekvenser (t.ex. hemolys med progressiv njursvikt, petekier)	Sätt ut Lumoxiti.
Grad 4 Livshotande konsekvenser (t.ex. CNS-blödning eller trombos/embolism eller njursvikt)	

Biverkningar graderade enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

Kapillärläckagesyndrom (CLS)

Patienter som får kapillärläckagesyndrom av grad 2 eller högre ska få lämplig understödande behandling inklusive behandling med orala eller intravenösa kortikosteroider, med monitorering av vikt, albuminnivåer och blodtryck tills återhämtning skett (se avsnitt 4.4).

Tabell 2 Gradering av CLS och riktlinjer för hantering

CLS-grad	Dosering av Lumoxiti
Grad 2 Symtomatisk; intervention är indicerad	Senarelägg doseringen tills symtomen gått tillbaka.
Grad 3 Svåra symtom; intervention är indicerad	Sätt ut Lumoxiti.
Grade 4 Livshotande konsekvenser; akut intervention är indicerad	

Biverkningar graded by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

Förhöjt kreatinin

Hos patienter med serumkreatinin inom normala gränser vid baslinjen ska dosering senareläggas vid förhöjt kreatinin av grad 2 eller högre (över 1,5 gånger baslinjen eller den övre normala gränsen). Behandling med Lumoxiti ska återupptas efter återhämtning till minst grad 1 (1,0 till 1,5 gånger baslinjen eller mellan den övre normala gränsen och 1,5 gånger den övre normala gränsen).

Hos patienter med serumkreatinin av grad 1 eller 2 vid baslinjen, fördröj doseringen vid kreatininökning till grad 3 eller högre (över 3 gånger baslinjen eller den övre normala gränsen). Behandling med Lumoxiti ska återupptas efter återhämtning till baslinjen eller lägre grad.

Se avsnitt 4.4 för ytterligare information om monitorering och utvärdering.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se Övervakning av njurfunktionen i avsnitt 4.4, och Äldre i avsnitt 4.8 och 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Lumoxiti rekommenderas för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Data som stödjer användning av moxetumomab pasudotox vid måttligt nedsatt njurfunktion är begränsade. Moxetumomab pasudotox har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se Övervakning av njurfunktionen i avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Lumoxiti rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Moxetumomab pasudotox har inte studerats hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Lumoxiti för barn i åldern 0 till 18 år för indikationen HCL.

Administreringsätt

Lumoxiti är avsett för intravenös användning.

Den utspädda lösningen administreras intravenöst under 30 minuter. Ett infusionsset försett med ett sterilt, 0,22 mikrometers in-line filter med låg proteinbindning ska användas.

Efter infusionen ska den intravenösa infusionsslangen spolas med natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i samma hastighet som infusionen. Detta säkerställer att hela Lumoxiti-dosen ges.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)

HUS har rapporterats hos patienter behandlade med Lumoxiti och karakteriseras av en triad av mikroangiopatisk hemolytisk anemi, trombocytopeni och progressiv njursvikt (se avsnitt 4.8).

Lumoxiti ska undvikas hos patienter med anamnes på svår trombotisk mikroangiopati (TMA) eller HUS. Profylaktisk vätsketerapi rekommenderas under behandling med Lumoxiti (se avsnitt 4.2). I studie 1053 fick patienter med trombocytal $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ acetylsalicylsyra i låg dos dag 1 till 8 i varje 28-dagarscykel som profylax mot njursvikt.

Blodkemi och fullständig blodstatus ska monitoreras före varje dos och när det är kliniskt motiverat under behandling. Monitorering mitt i cykeln rekommenderas också. Diagnos på HUS ska övervägas hos patienter som utvecklar hemolytisk anemi, förvärrad eller plötsligt uppkommen trombocytopeni, försämrad njurfunktion, förhöjt bilirubin och/eller LDH, och har bevis på hemolys baserat på schistocyter i blodutstryk med perifert blod (se avsnitt 4.2).

Biverkningar med HUS kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, med ökad risk för progressiv njursvikt som kräver dialys. Om HUS misstänks ska lämpliga understödjande åtgärder inklusive uppvätskning och hemodynamisk monitorering initieras, och sjukhusinläggning övervägas när det är kliniskt motiverat. För HUS grad 2 ska uppehåll i behandlingen med Lumoxiti göras fram till återhämtning, och sättas ut permanent för HUS \geq grad 3 (se avsnitt 4.2).

Kapillärläckagesyndrom (CLS)

CLS har rapporterats hos patienter behandlade med Lumoxiti och karakteriseras av hypoalbuminemi, hypotoni, symtom på vätskeöverskott och hemokoncentration (se avsnitt 4.8).

Patientens vikt och blodtryck ska monitoreras före varje Lumoxiti-infusion och när det är kliniskt motiverat under behandling. Patienter ska utvärderas avseende tecken och symtom på CLS inklusive viktuppgång ($\geq 10\%$ från dag 1 i aktuell cykel), hypotoni, perifert ödem, andnöd eller hosta och

lungödem och/eller kapillärt läckage. Följande ändringar av laboratorieparametrar kan dessutom hjälpa till att identifiera CLS: hypoalbuminemi, förhöjd hematokrit, leukocytos och trombocytos (se avsnitt 4.2).

CLS kan vara livshotande eller dödlig om behandlingen fördröjs. Patienter ska rådas att omedelbart söka vård om tecken eller symtom på CLS uppstår vid vilken tidpunkt som helst. Patienter som utvecklar CLS ska få lämplig understödande behandling inklusive samtidig behandling med orala eller intravenösa kortikosteroider, och läggas in på sjukhus när det är kliniskt motiverat. För CLS grad 2 ska uppehåll i behandlingen med Lumoxiti göras tills återhämtning skett, och sätts ut permanent för CLS \geq grad 3 (se avsnitt 4.2).

Övervakning av njurfunktionen

Patienter som upplever HUS, de som är ≥ 65 år, eller de som har nedsatt njurfunktion vid baslinjen kan ha ökad risk för försämring av njurfunktionen efter behandling med Lumoxiti (se avsnitt 4.8). Behandling med Lumoxiti rekommenderas inte hos patienter med tidigare existerande gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 29 ml/min).

Njurfunktionen ska monitoreras före varje infusion med Lumoxiti, och när det är kliniskt motiverat under behandlingen. Doseringen av Lumoxiti ska fördröjas hos patienter med förhöjt kreatinin \geq grad 3 eller vid försämring från baslinjen med 2 grader eller mer (se avsnitt 4.2).

Infusionsrelaterade reaktioner

Om en allvarlig infusionsrelaterad reaktion inträffar ska Lumoxiti-infusionen avbrytas och lämplig medicinsk åtgärd initieras. En oral eller intravenös kortikosteroid ska administreras ungefär 30 minuter innan behandlingen återupptas eller innan nästa Lumoxiti-infusion(er). Se avsnitt 4.2 för ytterligare information om premedicinering för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner.

Lumoxiti innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Moxetumomab pasudotox är ett rekombinant immunotoxin som specifikt binder till CD22+ B-celler. Baserat på verkningsmekanismen för moxetumomab pasudotox förväntas inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetod

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med moxetumomab pasudotox och i minst 30 dagar efter sista dosen.

Graviditet

Det finns inga human- eller djurdata för att utvärdera risken med användning av moxetumomab pasudotox under graviditet. Baserat på verkningsmekanismen och negativa fynd av moxetumomab pasudotox som observerats hos icke-dräktiga honapor inklusive minskning av kroppsvikten, kan moxetumomab pasudotox förväntas orsaka toxicitet hos modern och fostret när det administreras till en gravid kvinna. Moxetumomab pasudotox ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det finns ingen information avseende förekomsten av moxetumomab pasudotox i bröstmjolk, absorption och effekt på det ammade barnet eller effekt på mjölkproduktion. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amning eller behandling med Lumoxiti ska avbrytas, med hänsyn tagen till fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga negativa fynd avseende vikten eller histopatologin för reproduktionsorgan observerades med moxetumomab pasudotox efter dosering till sexuellt mogna apor. Det finns inga data tillgängliga för att direkt bestämma den potentiella effekten på human fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lumoxiti har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för Lumoxiti baseras på data från 80 patienter från studie 1053 (en fas 3-studie).

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) av alla grader var ödem (52,5 %), illamående (35,0 %), infusionsrelaterade reaktioner (25,0 %), hypoalbuminemi (21,3 %) och förhöjda transaminaser (21,3 %). Den vanligaste biverkningen av grad 3 eller 4 var HUS (6,3 %).

Biverkningar som resulterade i permanent utsättning av Lumoxiti inträffade hos 10,0 % av patienterna. Den vanligaste biverkningen som ledde till utsättning av Lumoxiti var HUS (5,0 %). Den biverkning som oftast resulterade i senareläggning av dosen var förhöjt serumkreatinin (2,5 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC). Inom varje organsystem är biverkningarna rangordnade enligt frekvens, med den vanligaste biverkningen först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategori för varje biverkning definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4 Biverkningar hos patienter med HCL behandlade med Lumoxiti (n=80)

SOC	Biverkningar	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Hemolytiskt uremiskt syndrom	Vanliga
Metabolism och nutrition	Hypoalbuminemi ^a	Mycket vanliga
Blodkärl	Kapillärläckagesyndrom	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ödem ^b	Mycket vanliga
Undersökningar	Förhöjda transaminaser ^c	Mycket vanliga
	Förhöjt blodkreatinin	Mycket vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner ^d	Mycket vanliga

^a Hypoalbuminemi: inkluderar föredragna termer "hypoalbuminemi" och "minskat blodalbumin"

^b Ödem: inkluderar alla föredragna termer "perifert ödem", "ödem", "lokaliserat ödem", "ansiktsödem", "periorbitalt ödem" och "perifer svullnad"

^c Förhöjda transaminaser: inkluderar "förhöjt aspartataminotransferas" och/eller "förhöjt alaninaminotransferas"

^d Infusionsrelaterade reaktioner: inkluderar alla biverkningar oavsett orsakssamband, rapporterade av provaren eller retrospektivt definierade genom 2 eller flera samtidiga biverkningar med huvudvärk, yrsel, hypotoni, myalgi, pyrexia, frossa, illamående och/eller kräkningar på dagen för infusion av studieläkemedlet

Beskrivning av utvalda biverkningar

HUS

I studie 1053 på patienter med HCL behandlade med Lumoxiti inträffade HUS hos 8,8 % av patienterna, inklusive grad 3 hos 5,0 % och grad 4 hos 1,3 %.

Mediantiden till första uppkomst av HUS var 33 dagar (intervall: 9-92) och kunde inträffa under vilken cykel av Lumoxiti-behandlingen som helst. De flesta fallen av HUS inträffade under de första 9 dagarna (intervall: 1-16) i en behandlingscykel. Mediantiden till återhämtning från HUS var 23,5 dagar (intervall: 2-44). Alla fall gick tillbaka, inklusive de där Lumoxiti sattes ut.

Medianvärdet för kreatininclearance i slutet av behandlingen (uppskattat enligt Cockcroft-Gault) var högre bland patienter utan HUS (89 ml/min, intervall: 42-195) jämfört med patienter med HUS (76 ml/min, intervall: 19-96).

För klinisk hantering av HUS, se avsnitt 4.4.

CLS

I studie 1053 på patienter med HCL behandlade med Lumoxiti inträffade CLS hos 8,8 % av patienterna, majoriteten var av grad 2. Det var 2,5 % biverkningar av grad 4.

Mediantiden till första uppkomst av CLS var 37 dagar (intervall: 5-92) och kunde inträffa under vilken cykel av Lumoxiti-behandlingen som helst. De flesta fallen av CLS inträffade under de första 9 dagarna (intervall: 1-24) i en behandlingscykel. Alla fall av CLS gick tillbaka med en mediantid för återhämtning på 36 dagar (intervall: 10-53).

För klinisk hantering av CLS, se avsnitt 4.4.

Ökning av serumkreatinin

I studie 1053 rapporterades öknings av serumkreatinin upp till maximalt 3 gånger den övre normala gränsen hos 11,3 % av patienterna. Vid slutet av behandlingen var serumkreatininvärdena inom normala gränser för majoriteten (82,5 %) av patienterna. Serumkreatininvärdena var fortsatt förhöjda över grad 2 hos 5 % av patienterna, två av dessa patienter hade HUS av grad 3 eller 4.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner rapporterades av provaren eller retrospektivt definierades som två eller fler symtom med huvudvärk, yrsel, hypotoni, myalgi, pyrexia, frossa, illamående och/eller kräkningar på dagen för behandling med studieläkemedlet, inträffade hos 25 % av patienterna, inklusive grad 3 hos 2,5 % av patienterna. Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa under vilken cykel med Lumoxiti-behandling som helst (se avsnitt 4.2).

Särskilda patientgrupper

Äldre

I studie 1053 var 39 % av patienterna som behandlades med Lumoxiti 65 år eller äldre. Patienter ≥ 65 år hade lägre medianvärde för kreatininclearance vid baslinjen och vid slutet av behandlingen jämfört med patienter < 65 år (78 respektive 69 ml/min jämfört med 114 respektive 98 ml/min).

Immunogenicitet

I studie 1053 var 88 % (70/80) av patienterna positiva för anti-drog antikroppar (ADAs) (innan eller efter behandling). Femtioåtta procent (45/77) av patienterna testades positivt för ADAs innan någon behandling med moxetumomab pasudotox och 66 % (49/74) av patienterna testades positivt för ADAs under pågående behandling. Neutraliserande antikroppar mot moxetumomab pasudotox detekterades i 84 % (67/80) av patienterna vid någon tidpunkt. Inga kliniskt relevanta effekter av ADA på säkerheten identifierades. Se Immunogenicitet i avsnitt 5.2.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av moxetumomab pasudotox. Vid överdosering ska patienterna övervakas noggrant avseende tecken och symtom på biverkningar och lämplig symptomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XC34

Verkningsmekanism

Moxetumomab pasudotox är ett immunotoxin riktat mot CD22, utformat för att styra den cytotoxiska verkan av det trunkerade *Pseudomonas*-endotoxinet till celler som uttrycker CD22-receptorn. CD22 är ett B-lymfocytbegränsat transmembranprotein med en liknande eller högre receptordensitet på HCL-celler jämfört med normala B-celler. Icke-kliniska data tyder på att anticanceraktiviteten hos moxetumomab pasudotox beror på bindningen av immunotoxinet till tumörceller som uttrycker CD22, följt av internalisering av Lumoxiti-CD22-komplexet och bearbetning för att frisätta det aktiva PE38-exotoxinet. Exotoxinet omplaceras till cytosolen där det inaktiverar förlängningsfaktor 2 (EF-2) och orsakar hämning av proteinsyntesen som leder till apoptotisk celledöd.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med HCL resulterade behandling med Lumoxiti i en minskning av cirkulerande CD19+ B-celler. I studie 1053 minskade cirkulerande CD19+ B-celler med 89 % från baslinjen efter de tre första infusionerna av Lumoxiti. Denna minskning bibehölls i minst en månad efter behandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Lumoxiti utvärderades i studie 1053, en multicenter, enarmad fas 3-studie på patienter med recidiverande/refraktär HCL. Studie 1053 utfördes på patienter med histologiskt bekräftad HCL eller HCL-variant som tidigare hade fått behandling med minst 2 systemiska behandlingar, inklusive 1 PNA, med behov av behandling baserat på minst ett av följande kriterier: neutrofiler < 1,0 x 10⁹/liter, trombocyter < 100 x 10⁹/liter, hemoglobin < 10 g/dl eller symptomatisk splenomegali.

Studien exkluderade patienter som hade fått cytostatika, immunterapi eller strålbehandling inom 4 veckor före behandlingsstart, patienter med anamnes på allogen benmärgstransplantation, patienter med kända metastaser i hjärnan, retinal- eller koroidalavlossning eller okontrollerad sjukdom inklusive okontrollerad infektion. Ytterligare exklusionskriterier var anamnes på tromboembolism, kända kongenitala tillstånd av hyperkoagulabilitet, trombotisk mikroangiopati/HUS eller kliniskt bevis på svår disseminerad intravaskulär koagulation.

Totalt 80 patienter inkluderades; 77 med klassisk HCL och 3 med HCL-variant. Medianåldern var 60 år (intervall 34 till 84 år), 79 % var män och 94 % var kaukasier vid primäranalys. Vid baslinjen hade 98 % av patienterna en ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1. Medianantalet tidigare behandlingar var 3 (intervall 2 till 11); alla patienter hade tidigare fått PNA-behandling, inklusive 29 % i kombination med rituximab. De övriga vanligaste tidigare behandlingsregimerna var rituximab monoterapi (51 %), interferon-alfa (25 %) och en BRAF-hämmare (18 %). Vid baslinjen hade 33 % (26/80) av patienterna lågt hemoglobin (< 10 g/dl), 68 % (54/80) av patienterna hade neutropeni (< 1,0 x 10⁹/liter), och 84 % (67/80) av patienterna hade trombocytantal < 100 x 10⁹/liter. Nästan hälften (48 %) av patienterna hade förstörd mjälte vid baslinjen. Under screening hade 23,8 % av patienterna en pågående infektion som var tillräckligt kontrollerad eller hade gått tillbaka före behandlingsstart.

Patienterna fick Lumoxiti 0,04 mg/kg som en intravenös infusion under 30 minuter dag 1, 3 och 5 i varje 28-dagarscykel i högst 6 cykler eller fram till dokumenterad komplett respons (CR),

sjukdomsprogression, initiering av alternativ behandling eller oacceptabel toxicitet. Cirka 63 % av patienterna fullföljde 6 cykler och 15 % av patienterna fullföljde behandling tidigare än 6 cykler med dokumenterad minimal residual disease (MRD)-negativ CR. En oberoende granskningskommitté (IRC) utförde effektutvärderingar med utgångspunkt från blod, benmärg och bildkriterier anpassade från tidigare HCL-studier och konsensusriktlinjer.

Det huvudsakliga effektmåttet i studie 1053 var varaktig CR, bekräftad med bibehållen hematologisk remission (hemoglobin $\geq 11,0$ g/dl, neutrofiler $\geq 1,5 \times 10^9$ /liter, och trombocyter $\geq 100 \times 10^9$ /liter utan transfusioner eller tillväxtfaktor i minst 4 veckor) mer än 180 dagar efter IRC-bedömd CR.

Vid tiden för slutlig analys (brytdatum: 29 april 2019) var mediantiden för uppföljning 24,6 månader (intervall 1 till 72). Effekresultaten från studie 1053 är sammanfattade i tabell 5.

Tabell 5 Effekresultat hos patienter med HCL i studie 1053

	Slutlig analys
	IRC (N=80)
Varaktig CR, CR med HR, Varaktighet av HR	
Varaktig CR (%) [95 % KI]	36 [26, 48]
CR med HR ≥ 360 dagar, (%) [95 % KI]	33 [22, 44]
Varaktighet av HR från start av CR, median i månader [95 % KI]	63 [36, 63]
CR och Tid till CR	
CR ^a (%) [95 % KI]	41 [30, 53]
Tid till CR, median i månader [95 % KI]	6 [5,7, 6,2]
Varaktighet av CR, median i månader [95 % KI]	63 [36, 63]
HR, Varaktighet av HR, Tid till HR	
HR-frekvens (%) [95 % KI]	80 [70, 88]
Tid till HR, median i månader [95 % KI]	1 [1,0, 1,2]
Varaktighet av HR från start av HR, median i månader [95 % KI]	46 [26, 72]
OR, Tid till OR, Varaktighet av OR	
OR-frekvens (%) [95 % KI]	75 [64, 84]
Tid till OR, median i månader [95 % KI]	6 [5,7, 5,9]
Varaktighet av OR, median i månader [95 % KI]	67 [25, 67]
Partiell respons (PR) ^b (%)	34
Stabil sjukdom (SD) ^c (%)	15

IRC = Bedömd av oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee-Assessed); HR = Hematologisk remission (Haematologic Remission); KI = Konfidensintervall; CR = Komplet respons (Complete Response); OR = Total respons (Overall Response).

^a CR definieras som clearing av hårceller från benmärgen påvisad genom rutinmässig Hematoxylin & Eosin-färgning, radiologisk återhämtning av tidigare existerande lymfadenopati och/eller organomegali, och hematologisk remission

^b PR definieras som ≥ 50 % minskning eller normalisering ($< 500/\text{mm}^3$) av lymfocytal i perifert blod, minskning av tidigare existerande lymfadenopati och/eller organomegali, och hematologisk remission.

^c SD definieras som ≥ 50 % minskning av lymfocytal i perifert blod, minskning av tidigare existerande lymfadenopati och/eller organomegali, och hematologisk remission eller 50 % förbättring från baslinjen för hematologiska parametrar om de inte uppfyller kriterier för hematologisk remission.

MRD utvärderades av IRC med hjälp av immunohistokemisk analys av benmärgsbiopsier. Vid tiden för slutlig analys var 82 % (27/33) av de 33 patienter som hade uppnått IRC-bedömd CR MRD-negativa och 26 av de 29 patienter (89,7 %) som uppnådde en varaktig CR var MRD-negativa. Median varaktighet av CR var 12,0 månader för MRD-positiva patienter (n=6) och 62,8 månader för MRD-negativa patienter (n=27).

Förspecificerade subgruppsanalyser av primära och sekundära effektmått utfördes för ITT-populationen inklusive ålder (< 65 år, ≥ 65 år), kön, mjältstatus vid baslinjen (splenektomi, < 14 cm, ≥ 14 cm), antal tidigare behandlingar med PNA (1, 2, >2) och HCL-histologi (klassisk, variant). Analyserna visade att effekten på frekvensen av varaktig CR och frekvensen av CR i majoriteten av de utvärderade subgrupperna överensstämde med resultaten för ITT-populationen. För

patienter ≥ 65 år var frekvensen av varaktig CR 19 % (95 % KI: 8 %, 38 %) och frekvensen av IRC-bedömd CR var 26 % (95 % KI: 12 %, 47 %). Data är begränsade för subgrupperna splenektomi och HCL-variant. Inga CR rapporterades; 2 av 4 patienter i subgruppen splenektomi och 1 av 3 patienter i subgruppen HCL-variant uppnådde en PR.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lumoxiti för alla grupper av den pediatrika populationen för HCL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Övrig information

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken (PK) för moxetumomab pasudotox studerades hos 68 patienter med HCL med dosen 0,04 mg/kg som administrerades intravenöst under 30 minuter dag 1, 3 och 5 i en 28-dagarscykel. PK-exponeringen ökade efter efterföljande infusion jämfört med den första infusionen, vilket sannolikt är relaterat till utarmningen av maligna B-celler efter behandling med moxetumomab pasudotox och efterföljande minskning av CD22. Alla dalkoncentrationer var försumbara, vilket tyder på att det inte var någon systemisk ackumulering av moxetumomab pasudotox.

Distribution

Baserat på icke-kompartiment PK-analys, och överensstämmande med begränsning till extracellulär vätska, var genomsnittlig distributionsvolym 6,06 liter vid cykel 1 dag 5, med en interindividuell variation (CV) på 46,3 %.

Metabolism

Den exakta vägen genom vilken moxetumomab pasudotox metaboliseras har inte karakteriserats. Liksom andra proteinbehandlingar förväntas moxetumomab pasudotox genomgå proteolytisk nedbrytning till små peptider och aminosyror via kataboliska vägar.

Eliminering

Baserat på icke-kompartiment PK-analys var uppskattad genomsnittlig systemisk clearance av moxetumomab pasudotox 4,8 liter/timme (82,3 %) vid cykel 1 dag 5 och den genomsnittliga halveringstiden ($t_{1/2}$) var 2,32 timmar (intervall: 0,17 till 57,4). Halveringstiden efter den första dosen (cykel 1 dag 1) kunde endast beräknas i 6 av 68 patienter (genomsnittlig $t_{1/2} = 0,98$ timmar).

De primära elimineringsvägarna för moxetumomab pasudotox antas innefatta CD22-medierad internalisering och proteolys eller katabolism. Renal utsöndring har inte studerats för moxetumomab pasudotox. Data från en liknande prekursorsubstans indikerar att intakt protein utsöndras i urinen. Renal utsöndring förväntas emellertid inte vara en huvudsaklig elimineringsväg på grund av molekylstorleken.

Särskilda patientgrupper

Ålder (34 till 84 år), kön, ras, lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $>$ ULN till 1,5 x ULN eller ASAT $>$ ULN; n=7), eller lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60-89 ml/min; n=19), hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på PK för moxetumomab pasudotox, baserat på en analys av icke-kompartiment PK-data från kovariater. En tendens till ökad exponering observerades med ökande vikt, vid dosering enligt kroppsvikt. Ingen dosjustering rekommenderas för dessa grupper.

Moxetumomab pasudotox har inte studerats hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1,5 ULN eller ASAT = vilket värde som helst) och måttlig till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min).

Immunogenicitet

Det finns en tendens till minskad C_{max} med ökad ADA-titer vid senare behandlingscykler (cykel 3 och senare); dessa resultat är dock inte konklusiva på grund av begränsningen av den bioanalytiska metoden för moxetumomab pasudotox vid höga ADA-titrar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Carcinogenicitet och mutagenicitet

Inga studier har utförts för att utvärdera den carcinogena eller gentoxiska potentialen av moxetumomab pasudotox.

Toxicitet vid upprepad dosering

Moxetumomab pasudotox studerades i cynomolgusapor i 13 veckor. Vid doser ≥ 10 gånger den rekommenderade humana dosen observerades minimal till måttlig mikroskopisk degenerering av hjärtvävnad utan motsvarande förändring av EKG. Vid doser cirka 34 gånger den rekommenderade humana dosen observerades mikroskopiska bevis på glios och axonal degenerering i hjärnan respektive ryggmärgen, tillsammans med observationer av kroppsskakningar.

Reproduktionstoxikologi

Studier avseende fertilitet hos djur har inte utförts med moxetumomab pasudotox. I en 3 månaders studie med upprepad dosering på sexuellt mogna cynomolgusapor observerades inga negativa fynd avseende reproduktionsorgan hos hanar eller honor vid doser som var cirka 34 gånger den rekommenderade humana dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver till koncentrat

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Sackaros
Glycin
Polysorbat 80
Natriumhydroxid

Lösning (stabiliseringsmedel)

Citronsyramonohydrat
Natriumciträt
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Inga inkompatibiliteter mellan Lumoxiti och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) i infusionspåsar av polyolefin eller polyvinylklorid har observerats.

Administrera inte andra läkemedel samtidigt genom samma infusions slang.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år.

Lumoxiti-koncentrat (d.v.s. berett Lumoxiti pulver till koncentrat)

Ytterligare spädning av Lumoxiti-koncentratet ska ske omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

Lumoxiti-lösning (d.v.s. utspätt Lumoxiti-koncentrat i den färdigberedda infusionspåsen)

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats under 24 timmar vid 2°C – 8°C och under 4 timmar vid rumstemperatur upp till 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser innan användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C – 8°C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lumoxiti 1 mg pulver till koncentrat tillhandahålls i en injektionsflaska av typ I-glas med en elastomerpropp och en mörkblå flip-off-försegling av aluminium.

1 ml lösning (stabiliseringsmedel) tillhandahålls i en injektionsflaska av typ I-glas med en elastomerpropp och en mörkgrå flip-off-försegling av aluminium.

Varje förpackning innehåller:

- 2 injektionsflaskor med pulver till koncentrat och 1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel) eller
- 3 injektionsflaskor med pulver till koncentrat och 1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Lumoxiti pulver till koncentrat måste beredas och spädas av sjukvårdspersonal med hjälp av aseptisk teknik.

Steg 1: Beräkna dosen

- Beräkna dosen (mg) och antalet injektionsflaskor med Lumoxiti pulver till koncentrat (1 mg/injektionsflaska) som ska beredas.
Antal injektionsflaskor med Lumoxiti pulver till koncentrat = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{patientens vikt (kg)}}{1 \text{ mg/injektionsflaska}}$
- Runda inte av nedåt för delar av en injektionsflaska. En person som t.ex. väger 55 kg skulle behöva 3 injektionsflaskor med Lumoxiti pulver till koncentrat.

- Individanpassa dosen baserat på patientens faktiska kroppsvikt före den första dosen i den första behandlingscykeln.
 - En ändring av doseringen ska endast göras mellan cyklerna om en viktförändring större än 10 % observeras jämfört med vikten som användes för att beräkna den första dosen i den första behandlingscykeln. Ingen dosändring ska göras under en enskild cykel.

Steg 2: Bered Lumoxiti injektionsflaskor

Lumoxiti pulver till koncentrat måste beredas med vatten för injektionsvätskor. Vatten för injektionsvätskor tillhandahålls inte i förpackningen.

En lösning (stabiliseringsmedel) tillhandahålls inuti Lumoxiti-kartongen och tillsätts till infusionspåsen innan det beredda pulvret till koncentrat tillsätts. **Använd inte denna lösning (stabiliseringsmedel) för att bereda pulvret till koncentrat.**

- Lös upp varje injektionsflaska med Lumoxiti pulver till koncentrat med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor.
 - Tillsätt vattnet för injektionsvätskor längs insidan på injektionsflaskan och inte direkt mot det lyofiliserade pulvret.
 - Slutkoncentrationen av det beredda Lumoxiti pulvret till koncentrat (d.v.s. Lumoxiti-koncentratet) i injektionsflaskan är 1 mg/ml.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt tills pulvret är helt upplöst. Vänd flaskan upp och ner för att säkerställa att allt pulver har lösts upp. Skaka inte.
- Kontrollera visuellt att Lumoxiti-koncentratet är klart till lätt opalescent, färglöst till svagt gult och fritt från synliga partiklar. Använd inte lösningen om den är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

Efter beredning, fortsatt omedelbart med spädningsproceduren i steg 3 och 4. Förvara inte Lumoxiti-koncentratet.

Steg 3: Förbered infusionspåse

Lösningen (stabiliseringsmedlet) får endast tillsättas till infusionspåsen. Lösningen

(stabiliseringsmedlet) ska tillsättas till infusionspåsen innan Lumoxiti-koncentratet tillsätts.

Endast 1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel) ska användas per infusionspåse.

Överblivna injektionsflaskor med lösning (stabiliseringsmedel) ska kasseras.

- Använd en infusionspåse med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Tillsätt 1 ml lösning (stabiliseringsmedel) till infusionspåsen.
 - Vänd försiktigt påsen för att blanda lösningen. Skaka inte.

Steg 4: Tillsätt Lumoxiti-koncentrat till infusionspåse

Dra upp den volym av Lumoxiti-koncentrat som krävs från den beredda injektionsflaskan (uträknat i steg 1).

- Injicera Lumoxiti-koncentrat från den beredda injektionsflaskan/injektionsflaskorna i infusionspåsen som innehåller 50 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) och 1 ml lösning (stabiliseringsmedel).
- Vänd försiktigt påsen för att blanda lösningen. Skaka inte.
- Kontrollera det utspädda Lumoxiti-koncentratet (d.v.s. Lumoxiti-lösningen) visuellt. Använd inte om denna lösning är grumlig eller innehåller partiklar.

Efter detta spädningssteg, infundera Lumoxiti-lösningen (från den färdigberedda infusionspåsen) omedelbart (steg 5).

Steg 5: Administrera Lumoxiti

- Administrera omedelbart Lumoxiti-lösningen intravenöst under 30 minuter. Använd ett infusionsset som är försett med ett sterilt, 0,22 mikrometers in-linefilter med låg proteinbindning.

- Blanda inte Lumoxiti, och administrera inte som en infusion tillsammans med andra läkemedel.
- Efter infusionen, spola den intravenösa infusionsslangen med natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i samma hastighet som infusionen. Detta säkerställer att hela Lumoxiti-dosen ges.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1522/001 2 injektionsflaskor + 1 injektionsflaska
EU/1/20/1522/002 3 injektionsflaskor + 1 injektionsflaska

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I. Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I
UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att ytterligare utvärdera säkerheten och effekten av moxetumomab pasudotox under rutinmässig klinisk praxis för behandling av patienter med recidiverande eller refraktär HCL (som har fått minst 2 tidigare systemiska behandlingar, inklusive tidigare behandling med en PNA), ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten av en studie baserad på data från sjukdomsregister över HCL-patienter enligt ett överenskommet protokoll.	Årligen som en del av den årliga omvärderingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lumoxiti 1 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning
moxetumomab pasudotox

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg moxetumomab pasudotox.
Efter beredning med vatten för injektionsvätskor innehåller varje injektionsflaska 1 mg/ml
moxetumomab pasudotox.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

Pulver till koncentrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Sackaros
Glycin
Polysorbat 80
Natriumhydroxid

Lösning (stabiliseringsmedel)
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning
2 injektionsflaskor med pulver till koncentrat
3 injektionsflaskor med pulver till koncentrat
1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel) - tillsatt endast till påsen med natriumklorid

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning efter beredning och spädning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C – 8°C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1522/001 2 injektionsflaskor + 1 injektionsflaska
EU/1/20/1522/002 3 injektionsflaskor + 1 injektionsflaska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄNKLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA MED PULVER

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lumoxiti 1 mg pulver till koncentrat
moxetumomab pasudotox
i.v. efter beredning och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

AstraZeneca

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED LÖSNING (STABILISERINGSMEDEL)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösning (stabiliseringsmedel)
Lumoxiti

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Tillsätt endast till påsen med natriumklorid
AstraZeneca

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Lumoxiti 1 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning moxetumomab pasudotox

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar få detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lumoxiti är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Lumoxiti
3. Hur Lumoxiti ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lumoxiti ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lumoxiti är och vad det används för

Vad Lumoxiti är

Lumoxiti innehåller den aktiva substansen moxetumomab pasudotox.

Vad Lumoxiti används för

Lumoxiti används ensamt för att behandla en ovanlig cancer som kallas hårcellsleukemi (HCL) där benmärgen tillverkar onormala vita blodkroppar. Det är avsett för användning hos vuxna när:

- canceren har kommit tillbaka eller
- tidigare behandling inte har fungerat.

Lumoxiti är för patienter som har fått minst 2 andra behandlingar för sin HCL, inklusive en typ av läkemedel som kallas purin nukleosidanalogue.

Hur Lumoxiti verkar

Lumoxiti verkar genom att fästa sig på celler som har ett protein som kallas CD22. HCL-celler har detta protein. Efter att läkemedlet fäst sig på HCL-cellerna kan det föra in en substans i cellerna som gör så att HCL-cellen förstörs.

2. Vad du behöver veta innan du får Lumoxiti

Använd inte Lumoxiti:

- om du är allergisk mot moxetumomab pasudotox eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Lumoxiti om du:

- har haft en blodkärls- och njursjukdom som kallas hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS). HUS är en allvarlig biverkning av Lumoxiti (se avsnitt 4).

- har haft blodproppar som bildats i mindre blodkärl på grund av ett tillstånd som kallas svår trombotisk mikroangiopati (TMA).
- har haft ett tillstånd där vätska läcker ut från dina mindre blodkärl ut i kroppen som kallas kapillär-läckagesyndrom (CLS). CLS är en allvarlig biverkning av Lumoxiti (se avsnitt 4).
- har problem med njurarna.

Patienter som tidigare har upplevt något av ovanstående tillstånd kan ha större risk att uppleva dem igen medan de genomgår behandling med Lumoxiti. Om du tror att något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Tester och kontroller

Före och under behandling med Lumoxiti kommer din läkare eventuellt att kontrollera ditt blodtryck och din vikt och göra vissa tester. Till exempel kan blodprover och urinprover behövas för att kontrollera hur väl dina njurar fungerar.

Barn och ungdomar

Lumoxiti ska inte användas hos barn och ungdomar eftersom det inte har studerats hos patienter med HCL under 18 år på grund av att HCL är extremt sällsynt i dessa åldersgrupper.

Andra läkemedel och Lumoxiti

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Preventivmedel, graviditet och amning

Preventivmedel

Du måste använda ett effektivt preventivmedel om du är kvinna och skulle kunna bli gravid medan du behandlas med Lumoxiti. Du måste fortsätta att använda preventivmedel i minst 30 dagar efter din sista dos. Diskutera med din läkare vilket preventivmedel som är lämpligast.

Graviditet

Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Detta på grund av att Lumoxiti kan skada ditt ofödda barn.

- Använd inte Lumoxiti under graviditet - om inte du och din läkare kommer överens om att det är det bästa alternativet.
- Om du blir gravid under Lumoxiti-behandling - informera din läkare eller sjuksköterska omedelbart.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att amma. Det är inte känt om Lumoxiti passerar över i bröstmjolk.

- Du och din läkare ska bestämma vad som är bäst för dig och ditt barn.
- Detta kan innebära att du inte ammar och får Lumoxiti eller att du ammar och inte får Lumoxiti.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Lumoxiti påverkar din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du känner att du inte kan koncentrera dig tillräckligt och reagera snabbt, bör du emellertid vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

Lumoxiti innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur Lumoxiti ges

Detta läkemedel måste beredas och spädas av sjukvårdspersonal. Lumoxiti kommer att ges till dig på ett sjukhus eller en klinik av en erfaren läkare eller sjuksköterska.

Läkaren kommer räkna ut den rätta dosen för dig baserat på din kroppsvikt.

Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig Lumoxiti via en infusion (dropp) i din ven (intravenöst) under 30 minuter dag 1, 3 och 5 i varje 28-dagars behandlingscykel. Du kan få upp till 6 behandlingscykler. Din läkare kommer att bestämma hur många behandlingscykler du behöver.

Före varje infusion med Lumoxiti kommer du att få andra läkemedel för att hjälpa till att minska biverkningar inklusive reaktioner som kan vara förknippade med infusionen (se avsnitt 4).

Du kommer att få vätska via infusion före och efter varje Lumoxiti-infusion för att hjälpa till att förebygga HUS. HUS är en allvarlig biverkning av detta läkemedel (se avsnitt 4). Det är viktigt att dricka 2 till 3 liter vätska varje dag under de första 8 dagarna i varje 28-dagars behandlingscykel, som din läkare rekommenderar.

Om du missar ett besök för att få Lumoxiti

Ring omedelbart din läkare för att boka om ditt besök. Det är mycket viktigt att du inte missar någon dos av detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Lumoxiti kan orsaka vissa allvarliga biverkningar. Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar eftersom de kan behöva behandlas och din behandling med Lumoxiti kan behöva senareläggas eller stoppas:

- Blodig diarré, magont, kräkningar, feber, trötthetskänsla, förvirring, minskad mängd urin eller mörk urin eller ovanlig blödning eller blåmärken. Detta kan vara symtom på en blodkärls- och njursjukdom som kallas hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) (**vanligt**, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- Snabb viktökning, lågt blodtryck, yrsel eller känsla av svindel, svullnad av armarna eller benen, andfåddhet eller hosta. Detta kan vara symtom på läckande vätska från mindre blodkärl ut i kroppen som kallas kapillärläckagesyndrom (CLS) (**vanligt**, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- Reaktioner under infusionen kan inträffa när som helst under infusionen och under vilken infusionscykel som helst (**mycket vanligt**, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare). Symtomen kan vara huvudvärk, yrsel, lågt blodtryck, muskelvärk, feber, frossa, illamående eller kräkningar.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- svullnad av ansikte, ögon, armar och ben (ödem)
- minskad mängd protein som kallas albumin i blodet
- ökade nivåer av leverenzym
- ökade nivåer av kreatinin i blodet
- illamående

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lumoxiti ska förvaras

Lumoxiti kommer ges till dig på ett sjukhus eller en klinik och sjukvårdspersonalen kommer att vara ansvarig för dess förvaring. Förvaringsdetaljerna är följande:

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på injektionsflaskan och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad injektionsflaska:

- Förvaras och transporteras kallt (2°C – 8°C).
- Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.
- Får ej frysas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är moxetumomab pasudotox. Varje injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg moxetumomab pasudotox. Efter beredning med vatten för injektionsvätskor innehåller varje injektionsflaska 1 mg/ml moxetumomab pasudotox.
- Övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatmonohydrat, sackaros, glycin, polysorbat 80 och natriumhydroxid (se avsnitt 2 ”Lumoxiti innehåller natrium”).
- Lösningen (stabiliseringsmedlet) innehåller citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lumoxiti är ett pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning.

- Pulvret är vitt till benvitt.
- Lösningen (stabiliseringsmedlet) är en färglös till svagt gul, klar lösning.

Varje Lumoxiti-förpackning innehåller antingen:

- 2 injektionsflaskor med pulver till koncentrat och 1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel) eller
- 3 injektionsflaskor med pulver till koncentrat och 1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel)

Pulvret till koncentrat och lösningen (stabiliseringsmedlet) tillhandahålls i separata injektionsflaskor av glas med en propp och en försegling av aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Administreringssätt

Lumoxiti är avsett för intravenös användning.

Lumoxiti pulver för koncentrat måste beredas och spädas av sjukvårdspersonal med hjälp av aseptisk teknik.

Steg 1: Beräkna dosen

- Beräkna dosen (mg) och antalet injektionsflaskor med Lumoxiti pulver till koncentrat (1 mg/injektionsflaska) som ska beredas.

$$\text{Antal injektionsflaskor med Lumoxiti pulver till koncentrat} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{patientens vikt (kg)}}{1 \text{ mg/injektionsflaska}}$$

- Runda inte av nedåt för delar av en injektionsflaska. En person som t.ex. väger 55 kg skulle behöva 3 injektionsflaskor med Lumoxiti pulver till koncentrat.
- Individanpassa dosen baserat på patientens faktiska kroppsvikt före den första dosen i den första behandlingscykeln.
 - En ändring av doseringen ska endast göras mellan cyklerna om en viktförändring större än 10 % observeras jämfört med vikten som användes för att beräkna den första dosen i den första behandlingscykeln. Ingen dosändring ska göras under en enskild cykel.

Steg 2: Bered Lumoxiti injektionsflaska

Lumoxiti pulver till koncentrat måste beredas med vatten för injektionsvätskor. Vatten för injektionsvätskor tillhandahålls inte i förpackningen.

En lösning (stabiliseringsmedel) tillhandahålls inuti Lumoxiti-kartongen och tillsätts till infusionspåsen innan det beredda pulvret till koncentrat tillsätts. **Använd inte denna lösning (stabiliseringsmedel) för att bereda pulvret till koncentrat.**

- Lös upp varje injektionsflaska med Lumoxiti pulver till koncentrat med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor.
 - Tillsätt vattnet för injektionsvätskor längs insidan på injektionsflaskan och inte direkt mot det lyofiliserade pulvret.
 - Slutkoncentrationen av det beredda Lumoxiti pulvret till koncentrat (d.v.s. Lumoxiti-koncentratet) i injektionsflaskan är 1 mg/ml.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt tills pulvret är helt upplöst. Vänd flaskan upp och ner för att säkerställa att allt pulver har lösts upp. Skaka inte.
- Kontrollera visuellt att Lumoxiti-koncentratet är klart till lätt opalescent, färglöst till svagt gult och fritt från synliga partiklar. Använd inte lösningen om den är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

Efter beredning, fortsätt omedelbart med spädningsproceduren i steg 3 och 4. Förvara inte Lumoxiti-koncentratet.

Steg 3: Förbered infusionspåse

Lösningen (stabiliseringsmedel) får endast tillsättas till infusionspåsen. Lösningen (stabiliseringsmedel) ska tillsättas till infusionspåsen innan Lumoxiti-koncentratet tillsätts. Endast 1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel) ska användas per infusionspåse. Överblivna injektionsflaskor med lösning (stabiliseringsmedel) ska kasseras.

- Använd en infusionspåse med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Tillsätt 1 ml lösning (stabiliseringsmedel) till infusionspåsen.
 - Vänd försiktigt påsen för att blanda lösningen. Skaka inte.

Steg 4: Tillsätt Lumoxiti-koncentrat till infusionspåse

Dra upp den volym av Lumoxiti-koncentratet som krävs från den beredda injektionsflaskan (uträknat i steg 1).

- Injicera Lumoxiti-koncentrat från den beredda injektionsflaskan/injektionsflaskorna i infusionspåsen som innehåller 50 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) och 1 ml lösning (stabiliseringsmedel).
- Vänd försiktigt påsen för att blanda lösningen. Skaka inte.
- Kontrollera det utspädda Lumoxiti-koncentratet (d.v.s. Lumoxiti-lösningen) visuellt. Använd inte om denna lösning är grumlig eller innehåller partiklar.

Efter detta spädningssteg, infundera Lumoxiti-lösningen (från den färdigberedda infusionspåsen) omedelbart (steg 5).

Steg 5: Administrera Lumoxiti

Lumoxiti är avsett för intravenös användning.

- Administrera omedelbart Lumoxiti-lösningen intravenöst under 30 minuter. Använd ett infusionsset som är försett med ett sterilt, 0,22 mikrometers in-linefilter med låg proteinbindning.
- Blanda inte Lumoxiti, och administrera inte som en infusion tillsammans med andra läkemedel.
- Efter infusionen, spola den intravenösa infusionsslangen med natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i samma hastighet som infusionen. Detta säkerställer att hela Lumoxiti-dosen ges.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förvaring

Förvaras och transporteras kallt (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter beredning och spädning av läkemedlet, se avsnitt nedan om hållbarhet.

Hållbarhet

Lumoxiti är endast för engångsbruk.

Oöppnad injektionsflaska:

- 4 år.

Lumoxiti-koncentrat (d.v.s. berett Lumoxiti pulver till koncentrat):

- Ytterligare spädning av Lumoxiti-koncentratet ska ske omedelbart.
- Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

Lumoxiti-lösning (d.v.s. utspätt Lumoxiti-koncentrat i den färdigberedda infusionspåsen):

- Efter spädning av Lumoxiti-koncentratet, infundera Lumoxiti-lösningen (från den färdigberedda infusionspåsen) omedelbart.
- Den totala tiden från den initiala beredningen av Lumoxiti pulver till koncentrat fram till påbörjad infusion ska inte överskrida 4 timmar vid rumstemperatur (upp till 25°C).

Om infusionspåsen inte används omedelbart, förvara i kylskåp vid 2°C – 8°C och använd inom 24 timmar efter att injektionsflaskan med Lumoxiti pulver till koncentrat öppnats. Får ej frysas eller skakas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA IV

**EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning