

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lumoxiti 1 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere per concentrato contiene 1 mg di moxetumomab pasudotox.

La ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili consente di ottenere nel flaconcino una concentrazione finale di moxetumomab pasudotox pari a 1 mg/mL.

Moxetumomab pasudotox è prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione.

Polvere per concentrato: polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

Soluzione (stabilizzante): soluzione da incolore a leggermente gialla, limpida, con un pH pari a 6.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lumoxiti in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia a cellule capellute (LCC) recidivante o refrattaria che abbiano ricevuto almeno due precedenti terapie sistemiche, incluso un trattamento con un analogo nucleosidico purinico (*Purine Nucleoside Analogue*, PNA).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di prodotti medicinali antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di Lumoxiti è di 0,04 mg/kg somministrata tramite infusione endovenosa di 30 minuti nei Giorni 1, 3 e 5 di ogni ciclo di 28 giorni. I pazienti devono proseguire il trattamento per un massimo di 6 cicli oppure fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Il trattamento potrebbe essere interrotto a discrezione del medico se la risposta completa (*Complete Response*, CR) senza malattia residua minima (MRM) viene raggiunta prima del completamento dei 6 cicli.

Idratazione

Nei pazienti con peso superiore a 50 kg, è necessario somministrare 1 L di soluzione isotonica (glucosio 50 mg/mL [5%] e sodio cloruro 9 mg/mL [0,9%] o 4,5 mg/mL [0,45%] soluzione iniettabile) per via endovenosa nell'arco di 2-4 ore prima e dopo ogni infusione di Lumoxiti. Per i pazienti con peso inferiore a 50 kg è richiesta la somministrazione di 0,5 L.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati. Ai pazienti si consiglia di assumere 3 L di liquidi per via orale nelle 24 ore, dal Giorno 1 al Giorno 8 di ogni ciclo di 28 giorni. Ai pazienti con peso inferiore a 50 kg si raccomanda l'assunzione di 2 L al giorno.

Il bilancio idrico deve essere monitorato per evitare un sovraccarico di liquidi (vedere paragrafo 4.4).

Premedicazione

È richiesta la premedicazione 30-90 minuti prima di ciascuna infusione di Lumoxiti con un antistaminico orale (ad es. idrossizina o difenidramina), un antipiretico (ad es. paracetamolo) e un antagonista dei recettori H2 dell'istamina (ad es. ranitidina, famotidina o cimetidina).

Qualora si verifichi una reazione correlata all'infusione di grado severo, vedere paragrafo 4.4 per ulteriori istruzioni.

Aggiustamenti della dose

Il trattamento con Lumoxiti deve essere sospeso e/o interrotto per la gestione delle reazioni avverse, come descritto di seguito.

La sindrome emolitico-uremica (SEU) e la sindrome da perdita capillare (*Capillary Leak Syndrome*, CLS) sono identificate in base alla presentazione clinica (vedere Tabella 1).

Tabella 1 - Monitoraggio per SEU e CLS

	SEU	CLS
Parametri di monitoraggio	Prima di ogni infusione controllare: <ul style="list-style-type: none">• livelli di emoglobina• conta piastrinica• creatinina sierica• LDH• bilirubina indiretta	Prima di ogni infusione controllare: <ul style="list-style-type: none">• peso• pressione arteriosa• albumina
Valutazione	Prendere in considerazione la diagnosi di SEU in caso di: <ul style="list-style-type: none">• riduzione dei livelli di emoglobina di 1 g/dL o conta piastrinica <25.000/mm³ non correlate alla patologia soggiacente e• aumento della creatinina di grado 2 (da 1,5 a 3 volte il valore basale o il limite superiore della norma) Se si sospetta SEU in base a quanto sopra indicato, controllare immediatamente i valori ematici di LDH e bilirubina indiretta e la presenza di schistociti allo striscio di sangue per evidenza di emolisi.	<ul style="list-style-type: none">• Se il peso è aumentato di $\geq 10\%$ rispetto al Giorno 1 del ciclo e il paziente è ipoteso, verificare immediatamente la presenza di edema periferico, ipoalbuminemia e sintomi respiratori, come dispnea e tosse.• Se si sospetta CLS, verificare un eventuale calo della saturazione di ossigeno e la presenza di segni di edema polmonare e/o effusioni sierose.

Sindrome emolitico-uremica (SEU)

I pazienti che presentano SEU di grado 2 o superiore devono ricevere adeguate misure di supporto e reintegrazione dei liquidi, con monitoraggio di valori ematochimici, emocromo completo e

funzionalità renale (compreso monitoraggio di creatinina sierica e/o eGFR) fino a risoluzione dell'evento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2 - Linee guida per la classificazione e la gestione della SEU

Grado SEU	Somministrazione di Lumoxiti
Grado 2 Segni di distruzione dei globuli rossi (schistocitosi) e insufficienza renale lieve senza conseguenze cliniche	Posticipare la somministrazione fino a risoluzione dell'emolisi e ritorno del livello di creatinina sierica al grado 1 o al valore basale. In caso di recidiva, interrompere la somministrazione di Lumoxiti.
Grado 3 Evidenza dai test di laboratorio con conseguenze cliniche (ad es. emolisi con insufficienza renale progressiva, petecchie)	Interrompere la somministrazione di Lumoxiti.
Grado 4 Conseguenze potenzialmente letali (ad es. emorragie al SNC o tromboembolia o insufficienza renale)	

Reazioni avverse classificate in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI) versione 4.03.

Sindrome da perdita capillare (CLS)

I pazienti che presentano CLS di grado 2 o superiore devono ricevere adeguate misure di supporto, incluso un trattamento con corticosteroidi per via orale o endovenosa, con monitoraggio di peso, livelli di albumina e pressione arteriosa fino a risoluzione dell'evento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 3 - Linee guida per la classificazione e la gestione della CLS

Grado CLS	Somministrazione di Lumoxiti
Grado 2 Sintomatico; indicato intervento medico	Posticipare la somministrazione fino alla risoluzione dei sintomi.
Grado 3 Sintomi severi; indicato intervento medico	
Grado 4 Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento medico urgente	Interrompere la somministrazione di Lumoxiti.

Reazioni avverse classificate in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE) versione 4.03.

Aumento della creatinina

Per i pazienti con creatinina sierica al basale nei limiti della norma, la somministrazione deve essere posticipata in caso di aumenti della creatinina di grado 2 o superiori (1,5 volte superiori rispetto al valore basale o al limite superiore della norma). La somministrazione di Lumoxiti deve essere ripresa dopo il ritorno almeno al grado 1 (da 1,0 a 1,5 volte il valore basale oppure tra il limite superiore della norma e 1,5 volte il limite superiore della norma).

Per i pazienti con creatinina sierica al basale di grado 1 o 2, posticipare la somministrazione in caso di aumenti della creatinina fino al grado 3 o superiore (3 volte superiori al valore basale o al limite superiore della norma). La somministrazione di Lumoxiti deve essere ripresa dopo il ritorno al grado osservato al basale o a un grado inferiore.

Fare riferimento al paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni sul monitoraggio e la valutazione.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere “Monitoraggio della funzionalità renale” al paragrafo 4.4 e “Anziani” ai paragrafi 4.8 e 5.1).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Lumoxiti nei pazienti con compromissione renale lieve. I dati a sostegno dell'uso di moxetumomab pasudotox nella compromissione renale moderata sono limitati. Moxetumomab pasudotox non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa (vedere "Monitoraggio della funzionalità renale" al paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Lumoxiti nei pazienti con compromissione epatica lieve. Moxetumomab pasudotox non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non vi è un uso indicato di Lumoxiti nei soggetti pediatrici di età compresa tra 0 e 18 anni per il trattamento di LCC.

Modo di somministrazione

Lumoxiti è per uso endovenoso.

La soluzione diluita viene somministrata per via endovenosa nell'arco di 30 minuti. Deve essere utilizzato un deflusso per infusione dotato di filtro sterile in linea da 0,22 micron a basso adsorbimento proteico.

Dopo l'infusione, la linea di somministrazione endovenosa deve essere sciacquata con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione. Ciò assicura l'erogazione completa della dose di Lumoxiti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome emolitico-uremica (SEU)

Fra i pazienti trattati con Lumoxiti sono stati segnalati casi di SEU, caratterizzati dalla triade di anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e insufficienza renale progressiva (vedere paragrafo 4.8).

Lumoxiti deve essere evitato nei pazienti con precedente anamnesi di forme gravi di microangiopatia trombotica (*Thrombotic Microangiopathy*, TMA) o SEU. Durante il trattamento con Lumoxiti è raccomandato l'uso profilattico di liquidi (vedere paragrafo 4.2). Nello studio 1053, i pazienti con una conta piastrinica $\geq 100.000/\text{mm}^3$ sono stati trattati con acido acetilsalicilico a basse dosi nei Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 28 giorni, come profilassi per l'insufficienza renale.

È necessario monitorare i valori ematochimici e l'emocromo completo prima di somministrare ogni dose e durante il trattamento, se clinicamente indicato. Si raccomanda anche di eseguire un monitoraggio a metà di ogni ciclo. La diagnosi di SEU deve essere presa in considerazione nei pazienti che sviluppano anemia emolitica, peggioramento o insorgenza improvvisa di trombocitopenia, peggioramento della funzionalità renale, aumento della bilirubina e/o di LDH, ed evidenziano segni di emolisi basati sulla presenza di schistociti allo striscio di sangue periferico (vedere paragrafo 4.2).

Gli eventi di SEU potrebbero essere potenzialmente letali in caso di ritardo nel trattamento, con aumento del rischio di insufficienza renale progressiva con necessità di dialisi. In caso di sospetta SEU è necessario avviare appropriate misure di supporto, come la reintegrazione dei liquidi e il monitoraggio emodinamico, e va valutata la possibilità di un ricovero se clinicamente indicato. In presenza di SEU di grado 2, il trattamento con Lumoxiti deve essere sospeso fino a risoluzione dell'evento e interrotto definitivamente con SEU di grado ≥ 3 (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da perdita capillare (CLS)

Fra i pazienti trattati con Lumoxiti sono stati segnalati casi di CLS, caratterizzati da ipoalbuminemia, ipotensione, sintomi di sovraccarico di liquidi ed emocoagulazione (vedere paragrafo 4.8).

È necessario monitorare il peso e la pressione arteriosa dei pazienti prima di ogni infusione di Lumoxiti e durante il trattamento se clinicamente indicato. I pazienti devono essere valutati per escludere la presenza di segni e sintomi di CLS, come aumento ponderale ($\geq 10\%$ rispetto al Giorno 1 del ciclo in corso), ipotensione, edema periferico, dispnea o tosse, ed edema polmonare e/o effusioni sierose. Inoltre, le seguenti variazioni nei parametri di laboratorio possono essere utili per identificare la CLS: ipoalbuminemia, elevati valori di ematocrito, leucocitosi e trombocitosi (vedere paragrafo 4.2).

I casi di CLS possono essere letali o potenzialmente letali in caso di ritardo nel trattamento. Ai pazienti deve essere consigliato di richiedere immediatamente assistenza medica qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi di CLS in qualsiasi momento. I pazienti che sviluppano CLS devono ricevere appropriate misure di supporto, come l'impiego concomitante di corticosteroidi per via orale o endovenosa, ed essere ricoverati se clinicamente indicato. In presenza di CLS di grado 2, il trattamento con Lumoxiti deve essere sospeso fino a risoluzione dell'evento e interrotto definitivamente con CLS di grado ≥ 3 (vedere paragrafo 4.2).

Monitoraggio della funzionalità renale

I pazienti che manifestano SEU, che hanno ≥ 65 anni di età o che presentano compromissione renale al basale possono correre un maggior rischio di peggioramento della funzionalità renale dopo il trattamento con Lumoxiti (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con Lumoxiti non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale severa preesistente (clearance della creatinina ≤ 29 mL/min).

È necessario monitorare la funzionalità renale prima di ogni infusione di Lumoxiti e per l'intera durata del trattamento se clinicamente indicato. La somministrazione di Lumoxiti deve essere rinviata nei pazienti con aumenti della creatinina di grado ≥ 3 o in caso di peggioramento di 2 o più gradi rispetto al basale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni correlate all'infusione

Se si verifica una reazione correlata all'infusione di grado severo, l'infusione di Lumoxiti deve essere interrotta ed è necessario avviare un'adeguata assistenza medica. Circa 30 minuti prima della ripresa dell'infusione di Lumoxiti, o prima delle infusioni successive, dovrà essere somministrato un corticosteroide per via orale o endovenosa. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sulla premedicazione per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione.

Lumoxiti contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Moxetumomab pasudotox è un'immunotossina ricombinante che si lega specificamente alle cellule B CD22+. In base al meccanismo d'azione di moxetumomab pasudotox, non sono previste interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con moxetumomab pasudotox e per almeno 30 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uomo o sugli animali per valutare il rischio dell'uso di moxetumomab pasudotox utilizzato durante la gravidanza. In base al meccanismo d'azione di moxetumomab pasudotox e ai relativi eventi avversi, compreso il calo ponderale, osservati in scimmie di sesso femminile non in gravidanza, si ritiene che moxetumomab pasudotox possa prevedibilmente indurre tossicità materna ed embrionofetale quando somministrato a una donna in gravidanza. Moxetumomab pasudotox deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non vi sono informazioni riguardanti la presenza di moxetumomab pasudotox nel latte umano, l'assorbimento e gli effetti sui bambini allattati al seno o gli effetti sulla lattazione. Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Lumoxiti, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati osservati eventi avversi di moxetumomab pasudotox sul peso degli organi riproduttivi o sull'istopatologia degli organi riproduttivi dopo somministrazione a scimmie sessualmente mature.

Non vi sono dati disponibili per determinare in modo diretto i potenziali effetti sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lumoxiti non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Lumoxiti si basa sui dati di 80 pazienti provenienti dallo studio 1053 (uno studio di Fase III).

Le reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reaction*, ADR) più comuni ($\geq 20\%$) di qualsiasi grado sono state: edema (52,5%), nausea (35,0%), reazioni correlate a infusione (25,0%), ipoalbuminemia (21,3%) e transaminasi aumentate (21,3%). L'ADR di grado 3 o 4 più comune è stata la SEU (6,3%).

Nel 10,0% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione permanente di Lumoxiti. La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione di Lumoxiti è stata la SEU (5,0%). La reazione avversa che più frequentemente ha comportato un rinvio della somministrazione della dose è stata la creatinina sierica aumentata (2,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) secondo MedDRA. All'interno di ogni SOC, le ADR sono ordinate per frequenza, con le reazioni più frequenti elencate per prime. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le ADR sono presentate in ordine di gravità decrescente. Per ogni ADR, la corrispondente categoria di frequenza viene definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4 - Reazioni avverse al farmaco nei pazienti con LCC trattati con Lumoxiti (n=80)

SOC	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sindrome emolitico-uremica	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoalbuminemia ^a	Molto comune
Patologie vascolari	Sindrome da perdita capillare	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema ^b	Molto comune
Esami diagnostici	Transaminasi aumentate ^c	Molto comune
	Creatinina ematica aumentata	Molto comune
Traumatismo, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazioni correlate a infusione ^d	Molto comune

^a Ipoalbuminemia: include i termini preferiti (*Preferred Term*, PT) “ipoalbuminemia” e “albumina ematica diminuita”

^b Edema: include tutti i PT “edema periferico”, “edema”, “edema localizzato”, “edema della faccia”, “edema periorbitale” e “tumefazione periferica”

^c Transaminasi aumentate: include “aspartato aminotransferasi aumentata” e/o “alanina aminotransferasi aumentata”

^d Reazioni correlate a infusione: include tutti gli eventi, indipendentemente dalla presenza o meno di correlazione, così come segnalati dallo sperimentatore o definiti retrospettivamente dalla concomitanza di 2 o più eventi di cefalea, capogiro, ipotensione, mialgia, piressia, brividi, nausea e/o vomito nel giorno dell’infusione del farmaco di studio

Descrizione di reazioni avverse selezionate

SEU

Nello studio 1053, fra i pazienti con LCC trattati con Lumoxiti si sono verificati casi di SEU nell’8,8% dei pazienti, di cui il 5,0% di grado 3 e l’1,3% di grado 4.

Il tempo mediano alla prima insorgenza di SEU è stato di 33 giorni (intervallo: 9-92) e l’evento poteva verificarsi nel corso di qualsiasi ciclo di trattamento con Lumoxiti. La maggior parte dei casi di SEU si è verificata nei primi 9 giorni (intervallo: 1-16) di un ciclo di trattamento. Il tempo mediano alla risoluzione di SEU è stato di 23,5 giorni (intervallo: 2-44). Tutti i casi si sono risolti, compresi quelli che hanno comportato l’interruzione di Lumoxiti.

Il valore mediano di clearance della creatinina (stimata mediante formula di Cockcroft-Gault) alla fine del trattamento è stato superiore tra i pazienti senza SEU (89 mL/min, intervallo 42-195) rispetto ai pazienti con SEU (76 mL/min, intervallo 19-96).

Per la gestione clinica della SEU, vedere paragrafo 4.4.

CLS

Nello studio 1053, fra i pazienti con LCC trattati con Lumoxiti si sono verificati casi di CLS nell’8,8% dei pazienti; la maggioranza era di grado 2. Gli eventi di grado 4 hanno rappresentato il 2,5%.

Il tempo mediano all’insorgenza di CLS è stato di 37 giorni (intervallo: 5-92) e l’evento poteva verificarsi nel corso di qualsiasi ciclo di trattamento. La maggior parte dei casi di CLS si è verificata nei primi 9 giorni (intervallo: 1-24) di un ciclo di trattamento. Tutti gli eventi di CLS si sono risolti, con un tempo mediano alla risoluzione di 36 giorni (intervallo: 10-53).

Per la gestione clinica della CLS, vedere paragrafo 4.4.

Aumento della creatinina sierica

Nello studio 1053 sono stati segnalati aumenti della creatinina fino a un massimo di 3 volte il limite superiore della norma nell’11,3% dei pazienti. Alla fine del trattamento, i livelli di creatinina sierica

erano entro i limiti normali nella maggioranza (82,5%) dei pazienti. I livelli di creatinina sierica sono rimasti elevati oltre il grado 2 nel 5% dei pazienti; di questi, due pazienti avevano una SEU di grado 3 o 4.

Reazioni correlate all'infusione

Le reazioni correlate a infusione, così come segnalate dallo sperimentatore o definite retrospettivamente come due o più sintomi di cefalea, capogiro, ipotensione, mialgia, piressia, brividi, nausea e/o vomito nel giorno del trattamento con il farmaco di studio, si sono manifestate nel 25% dei pazienti, comprese reazioni di grado 3 nel 2,5% dei pazienti. Le reazioni correlate a infusione potevano verificarsi nel corso di qualsiasi ciclo di trattamento con Lumoxiti (vedere paragrafo 4.2).

Popolazioni speciali

Anziani

Nello studio 1053, il 39% dei pazienti trattati con Lumoxiti aveva un'età pari o superiore a 65 anni. Al basale e alla fine del trattamento, i pazienti di età ≥ 65 anni avevano un valore mediano di clearance della creatinina inferiore rispetto ai pazienti di età < 65 anni (rispettivamente 78 e 69 mL/min verso 114 e 98 mL/min).

Immunogenicità

Nello studio 1053, l'88% dei pazienti (70/80) era positivo ad anticorpi anti-farmaco (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) (prima o dopo il trattamento). Il 58% dei pazienti (45/77) è risultato positivo ad ADA prima del trattamento con moxetumomab pasudotox, mentre il 66% dei pazienti (49/74) è risultato positivo ad ADA durante il trattamento. In qualsiasi momento, nell'84% dei pazienti (67/80) è stata individuata la presenza di anticorpi neutralizzanti contro moxetumomab pasudotox. Non sono stati identificati effetti clinicamente rilevanti degli ADA sulla sicurezza. Vedere "Immunogenicità" al paragrafo 5.2.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono trattamenti specifici per il sovradosaggio di moxetumomab pasudotox. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse ed è necessario predisporre un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XC34

Meccanismo d'azione

Moxetumomab pasudotox è un'immunotossina mirata contro il recettore CD22 e progettata per rivolgere l'azione citotossica dell'esotossina troncata di *Pseudomonas* verso le cellule che esprimono il recettore CD22. Il CD22 è una proteina transmembrana limitata ai linfociti B la cui densità recettoriale è simile o superiore nelle cellule di LCC rispetto ai linfociti B sani. Dati non clinici indicano che l'attività antitumorale di moxetumomab pasudotox è dovuta al legame di questa immunotossina alle cellule tumorali che esprimono CD22, a cui fa seguito l'internalizzazione del complesso Lumoxiti-CD22 e la relativa processazione per il rilascio dell'esotossina PE38 attiva. L'esotossina trasloca nel citosol, dove disattiva il fattore di allungamento 2 (*Elongation Factor*, EF-2), con conseguente inibizione della sintesi proteica e successiva morte cellulare per apoptosi.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con LCC, il trattamento con Lumoxiti ha determinato una riduzione delle cellule B CD19+ circolanti. Nello studio 1053, le cellule B CD19+ circolanti hanno subito una riduzione dell'89% rispetto al basale dopo le prime tre infusioni di Lumoxiti. Questa riduzione si è mantenuta per almeno un mese dopo il trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Lumoxiti sono state valutate nello studio 1053, uno studio multicentrico di Fase III, a braccio singolo, in pazienti affetti da LCC recidivante/refrattaria. Lo studio 1053 è stato condotto in pazienti con LCC o forma variante di LCC confermata istologicamente che avevano ricevuto in precedenza almeno 2 terapie sistemiche, tra cui 1 con PNA, e la cui necessità di trattamento era basata su almeno uno dei seguenti criteri: neutrofili $<1,0 \times 10^9/L$, piastrine $<100 \times 10^9/L$, emoglobina $<10 \text{ g/dL}$ o splenomegalia sintomatica.

Lo studio ha escluso i pazienti sottoposti a chemioterapia, immunoterapia o radioterapia entro 4 settimane dall'inizio del trattamento, i pazienti con anamnesi di trapianto di midollo osseo allogenico, i pazienti con metastasi cerebrali note, distacco di retina o di coroide o malattia non controllata, incluse infezioni non controllate. Ulteriori criteri di esclusione erano una storia di tromboembolia, stati di ipercoagulabilità congenita nota, microangiopatia trombotica/SEU o evidenza clinica di coagulazione intravascolare disseminata severa.

Sono stati arruolati in totale 80 pazienti: 77 con forma di LCC classica e 3 con forma variante. All'analisi primaria, l'età mediana era di 60 anni (intervallo: 34-84), il 79% dei pazienti era di sesso maschile e il 94% era di origine caucasica. Al basale, il 98% dei pazienti presentava un performance status ECOG pari a 0 o 1. Il numero medio di trattamenti precedenti era 3 (intervallo: 2-11); tutti i pazienti avevano ricevuto in precedenza una terapia con PNA, incluso un 29% in combinazione con rituximab. I più comuni tra gli altri regimi di trattamento precedenti erano rituximab in monoterapia (51%), interferone-alfa (25%) e un BRAF-inibitore (18%). Al basale, il 33% dei pazienti (26/80) aveva bassi livelli di emoglobina ($<10 \text{ g/dL}$), il 68% (54/80) presentava neutropenia ($<1,0 \times 10^9/L$) e l'84% (67/80) aveva una conta piastrinica basale $<100 \times 10^9/L$. In quasi la metà (48%) dei pazienti era presente splenomegalia al basale. Durante lo screening, nel 23,8% dei pazienti è stata riscontrata un'infezione in corso, che è stata adeguatamente controllata o si è risolta prima dell'inizio del trattamento.

I pazienti hanno ricevuto Lumoxiti 0,04 mg/kg in infusione endovenosa della durata di 30 minuti nei Giorni 1, 3 e 5 di ogni ciclo di 28 giorni per un massimo di 6 cicli o fino a documentazione di risposta completa (CR), progressione della malattia, inizio di una terapia alternativa o tossicità inaccettabile. Circa il 63% dei pazienti ha portato a termine i 6 cicli e il 15% dei pazienti ha completato il trattamento prima di 6 cicli, con documentazione di CR in assenza di malattia residua minima (MRM). Un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) ha eseguito le valutazioni di efficacia adoperando criteri basati su sangue, midollo osseo e diagnostica per immagini adattati da precedenti studi su LCC e relative linee guida di consenso.

Il principale esito di efficacia dello studio 1053 è stato la CR duratura, confermata dal mantenimento della remissione ematologica (emoglobina $\geq 11,0 \text{ g/dL}$, neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, e piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$ senza trasfusioni o fattore di crescita da almeno 4 settimane) per oltre 180 giorni dopo la CR valutata dall'IRC.

Al momento dell'analisi finale (data di cut-off del 29 aprile 2019), il follow-up mediano era di 24,6 mesi (intervallo: 1-72). I risultati di efficacia dello studio 1053 sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5 - Risultati di efficacia nei pazienti con LCC dello studio 1053

	Analisi finale
	IRC (N=80)
CR completa, CR con HR, Durata HR	
CR duratura (%) [IC al 95%]	36 [26-48]
CR con HR \geq 360 giorni, (%) [IC al 95%]	33 [22-44]
Durata HR dall'inizio di CR, mediana in mesi [IC al 95%]	63 [36-63]
CR e tempo a CR	
CR ^a (%) [IC al 95%]	41 [30-53]
Tempo a CR, mediana in mesi [IC al 95%]	6 [5,7-6,2]
Durata CR, mediana in mesi [IC al 95%]	63 [36-63]
HR, Durata HR e tempo a HR	
Tasso di HR (%) [IC al 95%]	80 [70-88]
Tempo a HR, mediana in mesi [IC al 95%]	1 [1,0-1,2]
Durata HR dall'inizio di HR, mediana in mesi [IC al 95%]	46 [26-72]
OR, Tempo a OR, Durata OR	
Tasso di OR (%) [IC al 95%]	75 [64-84]
Tempo a OR, mediana in mesi [IC al 95%]	6 [5,7-5,9]
Durata OR, mediana in mesi [IC al 95%]	67 [25-67]
Risposta parziale (<i>Partial Response, PR</i>) ^b (%)	34
Malattia stabile (<i>Stable Disease, SD</i>) ^c (%)	15

IRC = valutazione del Comitato di revisione indipendente; HR = remissione ematologica; IC = intervallo di confidenza;

CR = risposta completa; OR = risposta complessiva.

^a La CR è stata definita come assenza di cellule capellute dal midollo osseo alla colorazione standard con ematossilina-eosina, risoluzione radiologica di pre-esistente linfoadenopatia e/o organomegalia, e remissione ematologica

^b La PR è stata definita come riduzione di \geq 50% o normalizzazione ($<500/\text{mm}^3$) della conta linfocitaria nel sangue periferico, riduzione di pre-esistente linfoadenopatia e/o organomegalia, e remissione ematologica.

^c La SD è stata definita come riduzione di \geq 50% della conta linfocitaria nel sangue periferico, riduzione di preesistente linfoadenopatia e/o organomegalia, e remissione ematologica o miglioramento del 50% rispetto al basale dei parametri ematologici se questi non soddisfacevano i criteri di remissione ematologica.

La MRM è stata valutata dall'IRC tramite esame immunoistochimico delle biopsie di midollo osseo. Al momento dell'analisi finale, dei 33 pazienti che avevano ottenuto una CR valutata dall'IRC, l'82% (27/33) non presentava MRM; 26 dei 29 pazienti (89,7%) che avevano raggiunto una CR duratura non presentavano MRM. La durata mediana della CR è stata di 12,0 mesi per i pazienti con MRM (n = 6) e di 62,8 mesi per i pazienti senza MRM (n = 27).

Per la popolazione ITT sono state eseguite analisi degli endpoint primari e secondari per sottogruppi specificati, che hanno incluso età (<65 anni, ≥ 65 anni), sesso, stato della milza al basale (splenectomia, <14 cm, ≥ 14 cm), numero di terapie precedenti con PNA (1, 2, >2) e istologia di LCC (classica, variante). Le analisi hanno dimostrato che l'effetto sul tasso di CR duratura e il tasso di CR nella maggior parte dei sottogruppi valutati erano in linea con i risultati per la popolazione ITT. Per i soggetti di età ≥ 65 anni, il tasso di risposta completa duratura è stato del 19% (IC al 95%: 8%, 38%) e il tasso di CR valutato dall'IRC è stato del 26% (IC al 95%: 12%, 47%). I dati per i sottogruppi con splenectomia e forma variante di LCC sono limitati. Non sono stati riportati casi di CR; 2 pazienti su 4 nel sottogruppo con splenectomia e 1 paziente su 3 nel sottogruppo con forma variante di LCC hanno ottenuto una PR.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lumoxiti in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per LCC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Altre informazioni

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia

europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di moxetumomab pasudotox è stata studiata in 68 pazienti con LCC a una dose di 0,04 mg/kg somministrata per via endovenosa nell'arco di 30 minuti nei Giorni 1, 3, e 5 di un ciclo di 28 giorni. L'esposizione PK è aumentata dopo ulteriori infusioni rispetto alla prima infusione, il che è probabilmente correlato alla deplezione delle cellule B maligne dopo il trattamento con moxetumomab pasudotox e la successiva riduzione del legame specifico a CD22. Tutti i livelli di concentrazione di valle sono stati trascurabili, a indicare l'assenza di un accumulo sistematico di moxetumomab pasudotox.

Distribuzione

In base a un'analisi PK non compartmentale e in linea con le limitazioni al fluido extracellulare, il volume medio di distribuzione al Giorno 5 del Ciclo 1 era pari a 6,06 L, con una variabilità inter-individuale (CV) del 46,3%.

Biotrasformazione

L'esatta via metabolica di moxetumomab pasudotox non è stata caratterizzata. Come nel caso di altre terapie a base di proteine, si ritiene che moxetumomab pasudotox subisca una degradazione proteolitica in piccoli peptidi e aminoacidi per vie cataboliche.

Eliminazione

In base a un'analisi PK non compartmentale, la clearance sistemica (CV%) media stimata di moxetumomab pasudotox al Giorno 5 del Ciclo 1 è stata di 4,8 l/h (82,3%), mentre l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) media è stata di 2,32 ore (intervallo: 0,17-57,4). L'emivita di eliminazione dopo la prima dose (Giorno 1 del Ciclo 1) ha potuto essere stimata solo in 6 dei 68 pazienti ($t_{1/2}$ media = 0,98 ore).

Si presume che tra le vie di eliminazione primarie di moxetumomab pasudotox siano comprese l'internalizzazione mediata da CD22 e la proteolisi o catabolismo. L'escrezione renale non è stata studiata per moxetumomab pasudotox. I dati di un composto precursore simile indicano che la proteina viene escreta intatta nelle urine. Tuttavia, l'escrezione renale non dovrebbe rappresentare un'importante via di eliminazione a causa delle dimensioni molecolari.

Popolazioni speciali

Età (da 34 a 84 anni), sesso, razza, compromissione epatica lieve (bilirubina totale > LSN fino a 1,5 x LSN o AST > LSN, n=7) o compromissione renale lieve (clearance della creatinina 60-89 mL/min; n=19) non hanno avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla PK di moxetumomab pasudotox, in base a un'analisi non compartmentale dei dati di PK per covariate. Con il dosaggio in base al peso corporeo, è stata osservata una tendenza all'aumento dell'esposizione con l'aumento del peso. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per questi parametri demografici.

Moxetumomab pasudotox non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (bilirubina totale > 1,5x LSN o AST = qualsiasi valore) e con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina <60 mL/min).

Immunogenicità

Vi è una tendenza alla riduzione della C_{max} con l'aumento del titolo di ADA nei cicli di trattamento successivi (Ciclo 3 e successivi); tuttavia, questi risultati non sono definitivi a causa della limitazione del metodo bioanalitico per moxetumomab pasudotox a titoli di ADA elevati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale cancerogeno o genotossico di moxetumomab pasudotox.

Tossicità a dosi ripetute

Moxetumomab pasudotox è stato studiato in scimmie cynomolgus per 13 settimane. A dosi ≥ 10 volte la dose raccomandata nell'uomo è stata osservata al microscopio una degenerazione del tessuto cardiaco, da minima a moderata, senza alterazioni corrispondenti nell'ECG. A dosi circa 34 volte la dose raccomandata nell'uomo sono stati osservati al microscopio segni di gliosi e di degenerazione assonale rispettivamente nell'encefalo e nel midollo spinale, insieme a segni di tremore corporeo.

Tossicologia della riproduzione

Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali con moxetumomab pasudotox. In uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 3 mesi su scimmie cynomolgus sessualmente mature, non sono stati osservati dati avversi sugli organi riproduttivi maschili né femminili a dosi pari a circa 34 volte la dose raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per concentrato

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Saccarosio
Glicina
Polisorbato 80
Sodio idrossido

Soluzione (stabilizzante)

Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non sono state osservate incompatibilità tra Lumoxiti e soluzioni di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) in sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro o poliolefine.

Non somministrare contemporaneamente altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni.

Concentrato di Lumoxiti (ossia Lumoxiti polvere per concentrato ricostituita)

Il concentrato di Lumoxiti deve essere immediatamente sottoposto a ulteriore diluizione.

Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione micobica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utente.

Soluzione di Lumoxiti (ossia concentrato di Lumoxiti diluito nella sacca preparata per infusione)

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C oppure per 4 ore a temperatura ambiente fino a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto prima del suo utilizzo sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lumoxiti 1 mg polvere per concentrato è fornito in un flaconcino di vetro di Tipo 1 con tappo in materiale elastomerico e sigillo a strappo in alluminio blu scuro.

La soluzione (stabilizzante) da 1 mL è fornita in un flaconcino in vetro di Tipo 1 con tappo in materiale elastomerico e sigillo a strappo in alluminio grigio scuro.

Ogni confezione contiene:

- 2 flaconcini di polvere per concentrato e 1 flaconcino di soluzione (stabilizzante) oppure
- 3 flaconcini di polvere per concentrato e 1 flaconcino di soluzione (stabilizzante)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso. Lumoxiti polvere per concentrato deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica.

Passaggio 1: calcolo della dose

- Calcolare la dose (mg) e il numero di flaconcini di Lumoxiti polvere per concentrato (1 mg/laflaconcino) da ricostituire.

Numero di flaconcini di Lumoxiti polvere per concentrato = 0,04 mg/kg x peso del paziente (kg)
1 mg/laflaconcino

- Non arrotondare per difetto in caso di flaconcini parzialmente utilizzati. Per esempio, una persona con un peso corporeo di 55 kg avrebbe bisogno di 3 flaconcini di Lumoxiti polvere per concentrato.
- Personalizzare il dosaggio in base al peso corporeo effettivo del paziente prima della prima dose del primo ciclo di trattamento.
 - Una modifica della dose dovrebbe essere effettuata solo tra un ciclo e l'altro, quando si osserva una variazione del peso maggiore del 10% rispetto al peso impiegato per calcolare la prima dose del primo ciclo di trattamento. Non apportare modifiche alla dose durante un determinato ciclo.

Passaggio 2: ricostituzione dei flaconcini di Lumoxiti

Lumoxiti polvere per concentrato deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili.

L'acqua per preparazioni iniettabili non è fornita nella confezione.

Nella confezione di Lumoxiti viene fornita una soluzione (stabilizzante) da aggiungere alla sacca per infusione prima di aggiungere la polvere per concentrato ricostituita. **Non usare questa soluzione (stabilizzante) per la ricostituzione della polvere per concentrato.**

- Ricostituire ogni flaconcino di Lumoxiti polvere per concentrato con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.
 - Dirigere l'acqua per preparazioni iniettabili sulla parete del flaconcino e non direttamente verso la polvere liofilizzata.
 - La concentrazione finale nel flaconcino di Lumoxiti polvere per concentrato ricostituita (ossia concentrato di Lumoxiti) è di 1 mg/mL.
- Scuotere delicatamente il flaconcino con un movimento circolare fino alla completa dissoluzione della polvere. Capovolgere il flaconcino per assicurarsi che tutta la polvere nel flaconcino si sia discolta. Non agitare.
- Controllare visivamente che il concentrato di Lumoxiti abbia un aspetto da limpido a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo e sia privo di particelle visibili. Non usare la soluzione se appare torbida, ha cambiato colore o contiene particelle.

Dopo la ricostituzione, proseguire immediatamente con il processo di diluizione descritto nei passaggi 3 e 4. Non conservare il concentrato di Lumoxiti.

Passaggio 3: preparazione della sacca per infusione

La soluzione (stabilizzante) deve essere aggiunta solo alla sacca per infusione. La soluzione (stabilizzante) deve essere aggiunta alla sacca per infusione prima di aggiungere il concentrato di Lumoxiti.

In ogni sacca per infusione deve essere utilizzato 1 solo flaconcino di soluzione (stabilizzante). Eventuali flaconcini rimanenti di soluzione (stabilizzante) devono essere eliminati.

- Procurarsi una sacca per infusione da 50 mL con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Aggiungere la soluzione (stabilizzante) da 1 mL alla sacca per infusione.
 - Capovolgere delicatamente la sacca per mescolare la soluzione. Non agitare.

Passaggio 4: aggiunta del concentrato di Lumoxiti alla sacca per infusione

Aspirare il volume richiesto (calcolato nel passaggio 1) del concentrato di Lumoxiti dal(i) flaconcino(i) ricostituito(i).

- Iniettare il concentrato di Lumoxiti dal(i) flaconcino(i) ricostituito(i) nella sacca per infusione contenente 50 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e 1 mL di soluzione (stabilizzante).
- Capovolgere delicatamente la sacca per mescolare la soluzione. Non agitare.
- Controllare visivamente il concentrato di Lumoxiti diluito (ossia soluzione di Lumoxiti). Non utilizzare se questa soluzione appare torbida o contiene particelle.

Dopo questo passaggio di diluizione, infondere immediatamente la soluzione di Lumoxiti (dalla sacca per infusione finale) (passaggio 5).

Passaggio 5: somministrazione di Lumoxiti

- Somministrare immediatamente la soluzione di Lumoxiti per via endovenosa nell'arco di 30 minuti. Utilizzare un deflussore per infusione dotato di filtro sterile in linea da 0,22 micron a basso adsorbimento proteico.
- Non miscelare Lumoxiti o somministrarlo in infusione con altri medicinali.
- Dopo l'infusione, sciacquare la linea di somministrazione endovenosa con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione. Ciò assicura l'erogazione completa della dose di Lumoxiti.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1522/001 2 flaconcini + 1 flaconcino
EU/1/20/1522/002 3 flaconcini + 1 flaconcino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austria

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di valutare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia di moxetumomab pasudotox nella pratica clinica di routine per il trattamento di pazienti con LCC recidivante o refrattaria (che hanno ricevuto almeno 2 precedenti terapie sistemiche, incluso un precedente trattamento con un PNA), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio basato sui dati di un registro di malattia in pazienti con LCC secondo un protocollo concordato.	Annualmente come parte della rivalutazione annuale

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lumoxiti 1 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione
moxetumomab pasudotox

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaoncino di polvere contiene 1 mg di moxetumomab pasudotox.
Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaoncino contiene 1 mg/mL di moxetumomab pasudotox.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

polvere per concentrato
sodio diidrogeno fosfato monoidrato
saccarosio
glicina
polisorbato 80
sodio idrossido

soluzione (stabilizzante)
acido citrico monoidrato
sodio citrato
polisorbato 80
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione
2 flaoncini di polvere per concentrato
3 flaoncini di polvere per concentrato
1 flaoncino di soluzione (stabilizzante) - da aggiungere solo alla sacca con sodio cloruro

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1522/001 2 flaconcini + 1 flaconcino

EU/1/20/1522/002 3 flaconcini + 1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Lumoxiti 1 mg polvere per concentrato
moxetumomab pasudotox
e.v. dopo ricostituzione e diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

AstraZeneca

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAconcino di soluzione (stabilizzante)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Soluzione (stabilizzante)
Lumoxiti

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

Da aggiungere solo alla sacca con sodio cloruro
AstraZeneca

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lumoxiti 1 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione moxetumomab pasudotox

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lumoxiti e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Lumoxiti
3. Come sarà somministrato Lumoxiti
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lumoxiti
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lumoxiti e a cosa serve

Cos'è Lumoxiti

Lumoxiti contiene il principio attivo moxetumomab pasudotox.

A cosa serve Lumoxiti

Lumoxiti è usato da solo per il trattamento di un raro tumore, chiamato leucemia a cellule capellute (LCC), in cui il midollo osseo produce globuli bianchi anormali. È indicato per l'uso negli adulti quando:

- il tumore si è ripresentato
- il precedente trattamento non è stato efficace.

Lumoxiti è destinato a pazienti che hanno ricevuto almeno altri 2 trattamenti per la LCC, incluso un tipo di medicinale chiamato analogo nucleosidico purinico.

Come agisce Lumoxiti

Lumoxiti agisce legandosi alle cellule che hanno una proteina chiamata CD22. Le cellule della LCC hanno questa proteina. Dopo essersi legato alle cellule della LCC, questo medicinale rilascia nelle cellule una sostanza che provoca la morte delle cellule stesse.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Lumoxiti

Non usi Lumoxiti:

- se è allergico a moxetumomab pasudotox o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Lumoxiti se:

- ha avuto una malattia dei reni e dei vasi sanguigni chiamata sindrome emolitico-uremica (SEU). La SEU è un effetto indesiderato grave di Lumoxiti (vedere paragrafo 4);
- ha sofferto di formazione di trombi in vasi sanguigni di piccole dimensioni a causa di una condizione chiamata microangiopatia trombotica grave (TMA);
- ha avuto una condizione caratterizzata dalla fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni di piccole dimensioni, chiamata sindrome da perdita capillare (CLS). La CLS è un effetto indesiderato grave di Lumoxiti (vedere paragrafo 4);
- ha problemi ai reni.

I pazienti che in precedenza hanno manifestato una qualsiasi delle condizioni sopra elencate potrebbero essere a maggior rischio di manifestarle nuovamente mentre sono sottoposti al trattamento con Lumoxiti. Se una delle situazioni sopra descritte la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Esami e controlli

Prima e durante il trattamento con Lumoxiti, il medico potrebbe controllare la pressione sanguigna e il peso e prescrivere alcuni esami. Per esempio, potrebbero essere necessari esami del sangue e delle urine per controllare il funzionamento dei reni.

Bambini e adolescenti

Lumoxiti non deve essere usato in bambini e in adolescenti perché non è stato studiato in pazienti con LCC di età inferiore a 18 anni a causa dell'estrema rarità di LCC in questi gruppi di età.

Altri medicinali e Lumoxiti

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Misure contraccettive, gravidanza e allattamento

Misure contraccettive

Se è una donna che potrebbe rimanere incinta mentre è in trattamento con Lumoxiti, dovrà utilizzare metodi contraccettivi efficaci. Dovrà continuare a utilizzare un metodo contraccettivo per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose del medicinale. Parli con il medico dei metodi contraccettivi più adatti.

Gravidanza

Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, perché Lumoxiti potrebbe danneggiare il nascituro.

- Non usi Lumoxiti durante la gravidanza, a meno che non abbia deciso con il medico che questa è la migliore opzione disponibile.
- Se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con Lumoxiti, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o prevede di allattare con latte materno. Non è noto se Lumoxiti passi nel latte materno.

- Sarà necessario stabilire assieme al medico l'opzione migliore per lei e per il bambino.
- Ciò potrebbe significare l'impossibilità di allattare con latte materno se riceve Lumoxiti o l'impossibilità di ricevere Lumoxiti se allatta.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Lumoxiti alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, se sente di non essere in grado di concentrarsi a sufficienza e reagire rapidamente, presti attenzione quando guida o usa macchinari.

Lumoxiti contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come sarà somministrato Lumoxiti

Questo medicinale deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario. Lumoxiti sarà somministrato in un ospedale o in un ambulatorio da un medico o da un infermiere esperto. Il medico calcolerà la dose giusta per lei in base al peso.

Il medico o l'infermiere le somministrerà Lumoxiti con un'infusione (flebo) in vena (per via endovenosa) della durata di 30 minuti nel primo, terzo e quinto giorno di ogni ciclo di trattamento composto da 28 giorni. Potrebbe ricevere fino a 6 cicli di trattamento. Sarà il medico a decidere il numero di cicli di trattamento di cui lei avrà bisogno.

Prima di ogni infusione di Lumoxiti, le saranno somministrati altri medicinali per aiutare a ridurre gli effetti indesiderati, incluse le reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4).

Le saranno somministrati liquidi per infusione prima e dopo ogni infusione di Lumoxiti per cercare di prevenire la SEU. La SEU è un effetto indesiderato grave di questo medicinale (vedere paragrafo 4). È importante bere da 2 a 3 litri di liquidi ogni giorno per i primi 8 giorni di ogni ciclo di trattamento di 28 giorni, come raccomandato dal medico.

Se salta un appuntamento per la somministrazione di Lumoxiti

Chiami immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento. È molto importante non saltare le dosi di questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Lumoxiti può causare alcuni effetti indesiderati gravi. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se dovesse manifestare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, perché potrebbe essere necessario avviare un trattamento specifico e potrebbe essere necessario rinviare o interrompere il trattamento con Lumoxiti:

- diarrea sanguinolenta, dolore allo stomaco, vomito, febbre, sensazione di stanchezza, confusione, riduzione della quantità di urine o urine scure, oppure sanguinamento insolito o comparsa di lividi. Questi potrebbero essere sintomi di una malattia dei reni e dei vasi sanguigni chiamata sindrome emolitico-uremica (SEU) (**comune**, può interessare fino a 1 persona su 10)
- rapido aumento di peso, pressione sanguigna bassa, capogiri o sensazione di stordimento, gonfiore delle braccia o delle gambe, respiro corto o tosse. Questi potrebbero essere sintomi di una malattia caratterizzata dalla fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni di piccole dimensioni, chiamata sindrome da perdita capillare (CLS) (**comune**, può interessare fino a 1 persona su 10)
- reazioni che possono verificarsi in qualsiasi momento durante l'infusione e durante qualsiasi ciclo di trattamento (**molto comune**, può interessare più di 1 persona su 10). I sintomi possono essere: mal di testa, capogiri, pressione sanguigna bassa, dolori muscolari, febbre, brividi, nausea o vomito.

Altri effetti indesiderati:

molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- gonfiore del viso, degli occhi, delle braccia e delle gambe (edema)
- riduzione della quantità di una proteina chiamata albumina nel sangue
- aumento dei livelli degli enzimi epatici
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue
- nausea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lumoxiti

Lumoxiti le sarà somministrato in un ospedale o in un ambulatorio e l'operatore sanitario sarà responsabile della conservazione di questo medicinale. Le informazioni relative alla conservazione sono le seguenti:

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta del flaoncino dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini non aperti:

- Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
- Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non congelare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da questo medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lumoxiti

- Il principio attivo è moxetumomab pasudotox. Ogni flaoncino di polvere contiene 1 mg di moxetumomab pasudotox. Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaoncino contiene 1 mg/mL di moxetumomab pasudotox.
- Gli altri componenti della polvere sono: sodio diidrogeno fosfato monoidrato, saccarosio, glicina, polisorbato 80 e sodio idrossido (vedere paragrafo 2 "Lumoxiti contiene sodio").
- La soluzione (stabilizzante) contiene acido citrico monoidrato, sodio citrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Lumoxiti e contenuto della confezione

Lumoxiti è una polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione.

- La polvere è di colore da bianco a biancastro.
- La soluzione (stabilizzante) è una soluzione trasparente, da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione di Lumoxiti contiene:

- 2 flaoncini di polvere per concentrato e 1 flaoncino di soluzione (stabilizzante) oppure
- 3 flaoncini di polvere per concentrato e 1 flaoncino di soluzione (stabilizzante)

La polvere per concentrato e la soluzione (stabilizzante) sono fornite ciascuna in un flaconcino separato in vetro, dotato di un tappo e di un sigillo in alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Tel.: +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.

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: +385 1 4628 000

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Modo di somministrazione

Lumoxiti è per uso endovenoso.

Lumoxiti polvere per concentrato deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica.

Passaggio 1: calcolo della dose

- Calcolare la dose (mg) e il numero di flaconcini di Lumoxiti polvere per concentrato (1 mg/flaconcino) da ricostituire.

Numero di flaconcini di Lumoxiti polvere per concentrato = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{peso del paziente (kg)}}{1 \text{ mg/flaconcino}}$

 - Non arrotondare per difetto in caso di flaconcini parzialmente utilizzati. Per esempio, una persona con un peso corporeo di 55 kg avrebbe bisogno di 3 flaconcini di Lumoxiti polvere per concentrato.
- Personalizzare il dosaggio in base al peso corporeo effettivo del paziente prima della prima dose del primo ciclo di trattamento.

- Una modifica della dose dovrebbe essere effettuata solo tra un ciclo e l'altro, quando si osserva una variazione del peso maggiore del 10% rispetto al peso impiegato per calcolare la prima dose del primo ciclo di trattamento. Non apportare modifiche alla dose durante un determinato ciclo.

Passaggio 2: ricostituzione dei flaconcini di Lumoxiti

Lumoxiti polvere per concentrato deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili.

L'acqua per preparazioni iniettabili non è fornita nella confezione.

Nella confezione di Lumoxiti viene fornita una soluzione (stabilizzante) da aggiungere alla sacca per infusione prima di aggiungere la polvere per concentrato ricostituita. **Non usare questa soluzione (stabilizzante) per la ricostituzione della polvere per concentrato.**

- Ricostituire ogni flaconcino di Lumoxiti polvere per concentrato con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.
 - Dirigere l'acqua per preparazioni iniettabili sulla parete del flaconcino e non direttamente verso la polvere liofilizzata.
 - La concentrazione finale nel flaconcino di Lumoxiti polvere per concentrato ricostituita (ossia concentrato di Lumoxiti) è di 1 mg/mL.
- Scuotere delicatamente il flaconcino con un movimento circolare fino alla completa dissoluzione della polvere. Capovolgere il flaconcino per assicurarsi che tutta la polvere nel flaconcino si sia discolta. Non agitare.
- Controllare visivamente che il concentrato di Lumoxiti abbia un aspetto da limpido a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo e sia privo di particelle visibili. Non usare la soluzione se appare torbida, ha cambiato colore o contiene particelle.

Dopo la ricostituzione, proseguire immediatamente con il processo di diluizione descritto nei passaggi 3 e 4. Non conservare il concentrato di Lumoxiti.

Passaggio 3: preparazione della sacca per infusione

La soluzione (stabilizzante) deve essere aggiunta solo alla sacca per infusione. La soluzione (stabilizzante) deve essere aggiunta alla sacca per infusione prima di aggiungere il concentrato di Lumoxiti.

In ogni sacca per infusione deve essere utilizzato 1 solo flaconcino di soluzione (stabilizzante).

Eventuali flaconcini rimanenti di soluzione (stabilizzante) devono essere eliminati.

- Procurarsi una sacca per infusione da 50 mL con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Aggiungere la soluzione (stabilizzante) da 1 mL alla sacca per infusione.
 - Capovolgere delicatamente la sacca per mescolare la soluzione. Non agitare.

Passaggio 4: aggiunta del concentrato di Lumoxiti alla sacca per infusione

Aspirare il volume richiesto (calcolato nel passaggio 1) del concentrato di Lumoxiti dal(i) flaconcino(i) ricostituito(i).

- Iniettare il concentrato di Lumoxiti dal(i) flaconcino(i) ricostituito(i) nella sacca per infusione contenente 50 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e 1 mL di soluzione (stabilizzante).
- Capovolgere delicatamente la sacca per mescolare la soluzione. Non agitare.
- Controllare visivamente il concentrato di Lumoxiti diluito (ossia soluzione di Lumoxiti). Non utilizzare se questa soluzione appare torbida o contiene particelle.

Dopo questo passaggio di diluizione, infondere immediatamente la soluzione di Lumoxiti (dalla sacca per infusione finale) (passaggio 5).

Passaggio 5: somministrazione di Lumoxiti

Lumoxiti è per uso endovenoso.

- Somministrare immediatamente la soluzione di Lumoxiti per via endovenosa nell'arco di 30 minuti. Utilizzare un deflussore per infusione dotato di filtro sterile in linea da 0,22 micron a basso adsorbimento proteico.
- Non miscelare Lumoxiti o somministrarlo in infusione con altri medicinali.
- Dopo l'infusione, sciacquare la linea di somministrazione endovenosa con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione. Ciò assicura l'erogazione completa della dose di Lumoxiti.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Condizioni di conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere il paragrafo successivo sul periodo di validità.

Periodo di validità

Lumoxiti è esclusivamente monouso.

Flaconcino non aperto:

- 4 anni.

Concentrato di Lumoxiti (ossia Lumoxiti polvere per concentrato ricostituita):

- il concentrato di Lumoxiti deve essere immediatamente sottoposto a ulteriore diluizione
- dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utente.

Soluzione di Lumoxiti (ossia concentrato di Lumoxiti diluito nella sacca preparata per infusione):

- dopo la diluizione del concentrato di Lumoxiti, infondere immediatamente la soluzione di Lumoxiti (nella sacca per infusione finale)
- il tempo totale dalla ricostituzione iniziale del flaconcino di Lumoxiti polvere per concentrato all'avvio dell'infusione non deve superare 4 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C)
- se la sacca per infusione non viene utilizzata immediatamente, conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C) e utilizzare entro 24 ore della prima perforazione del flaconcino di Lumoxiti polvere per concentrato. Non congelare o agitare.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SUL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO IN CIRCOstanze ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA DEI MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea dei medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).

Medicinale non più autorizzato