

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lumoxiti 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats enthält 1 mg Moxetumomab-Pasudotox.

Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ergibt eine Endkonzentration von 1 mg/ml Moxetumomab-Pasudotox in der Durchstechflasche.

Moxetumomab-Pasudotox wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats: weißes bis gebrochen weißes lyophilisiertes Pulver.

Lösung (Stabilisator): farblose bis leicht gelbliche, klare Lösung mit einem pH-Wert von 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lumoxiti als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Haarzelleukämie (*hairy cell leukemia*, HCL), die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, darunter eine Behandlung mit einem Purin-Nukleosidanalogon (PNA).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Dosierung

Die empfohlene Lumoxiti-Dosis beträgt 0,04 mg/kg. Sie wird als intravenöse Infusion über eine Dauer von 30 Minuten an den Tagen 1, 3 und 5 jedes 28-tägigen Zyklus gegeben. Die Patienten sollten die Behandlung für maximal 6 Zyklen bzw. bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortführen. Die Behandlung kann nach Ermessen des Arztes beendet werden, falls ein vollständiges Ansprechen der Behandlung (*complete response*, CR) ohne minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) vor dem Abschluss von 6 Zyklen erreicht wird.

Hydratation

Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg sollten vor und nach jeder Lumoxiti-Infusion 1 Liter (l) isotonische Lösung (z. B. Dextrose 50 mg/ml [5 %] und Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml [0,9 %] oder 4,5 mg/ml [0,45 %]) intravenös über einen Zeitraum von 2–4 Stunden erhalten. Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg benötigen eine Gabe von 0,5 l.

Eine ausreichende Hydratation der Patienten sollte sichergestellt werden. Patienten sollte empfohlen werden, 3 l Flüssigkeit in 24 Stunden an Tag 1 bis 8 jedes 28-tägigen Zyklus zu trinken. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg werden 2 l Flüssigkeit pro Tag empfohlen.

Der Flüssigkeitshaushalt sollte überwacht werden, um eine Hyperhydratation zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Prämedikation

30–90 Minuten vor jeder Lumoxiti-Infusion ist eine Prämedikation mit einem oralen Antihistaminikum (z. B. Hydroxyzin oder Diphenhydramin), einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Histamin-2-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin, Famotidin oder Cimetidin) erforderlich.

Im Fall einer schweren infusionsbezogenen Reaktion siehe Abschnitt 4.4 für weitere Anweisungen.

Dosisanpassungen

Falls es zu den unten genannten Nebenwirkungen kommt, muss die Lumoxiti-Behandlung vorübergehend ausgesetzt und/oder dauerhaft abgesetzt werden.

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) und das Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*, CLS) werden anhand der klinischen Manifestation identifiziert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Überwachung auf HUS und CLS

| | HUS | CLS |
|------------------------------|--|--|
| Überwachungsparameter | Folgende Werte sind vor jeder Infusion zu überprüfen: <ul style="list-style-type: none">• Hämoglobin• Thrombozytenzahl• Serumkreatinin• LDH• Indirektes Bilirubin | Folgende Werte sind vor jeder Infusion zu überprüfen: <ul style="list-style-type: none">• Gewicht• Blutdruck• Albumin |
| Beurteilung | Diagnose eines HUS ist in Betracht zu ziehen, wenn: <ul style="list-style-type: none">• Hämoglobinabfall um 1 g/dl oder Thrombozytenzahl < 25 000/mm³, unabhängig von der Grunderkrankung und• Kreatinin-Anstieg des Grads 2 (auf das 1,5-Fache bis 3-Fache des Ausgangswerts oder der Obergrenze des Normbereichs) Falls aufgrund der oben genannten Werte Verdacht auf ein HUS besteht, sind umgehend LDH im Blut, indirektes Bilirubin und Schistozyten im Blutaussstrich auf Anzeichen einer Hämolyse zu untersuchen. | <ul style="list-style-type: none">• Bei einem Anstieg des Körpergewichts um ≥ 10 % seit Tag 1 des Zyklus und Vorliegen einer Hypotonie ist der Patient umgehend auf periphere Ödeme, Hypoalbuminämie sowie respiratorische Symptome einschließlich Atemnot und Husten zu untersuchen.• Bei Verdacht auf ein CLS ist auf einen Abfall der Sauerstoffsättigung und Anzeichen eines Lungenödems und/oder seröser Ergüsse zu untersuchen. |

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Bei Patienten mit einem HUS des Grads 2 oder höher sollten bis zum Abklingen entsprechende unterstützende Maßnahmen und eine Flüssigkeitssubstitution unter Überwachung der chemischen Blutparameter, dem großem Blutbild und der Nierenfunktion (einschließlich der Überwachung von Serumkreatinin und/oder eGFR) eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2 HUS-Schweregrade und Behandlungsleitlinien

| HUS-Schweregrad | Dosisanpassung von Lumoxiti |
|--|---|
| Grad 2 Nachweis zerstörter roter Blutkörperchen (Schistozyten) und leichter Niereninsuffizienz ohne klinische Konsequenzen | Behandlung mit Lumoxiti bis zum Abklingen der Hämolyse und Rückgang des Serumkreatinins auf Grad 1 oder den Ausgangswert aussetzen. Bei Wiederauftreten Lumoxiti dauerhaft absetzen. |
| Grad 3 Laborbefunde mit klinischen Konsequenzen (z. B. Hämolyse mit fortschreitender Niereninsuffizienz, Petechien) | Lumoxiti dauerhaft absetzen. |
| Grad 4 Lebensbedrohliche Konsequenzen (z. B. ZNS-Blutung, Thrombose/Embolie oder Nierenversagen) | |

Schweregrade der Nebenwirkungen gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* des *National Cancer Institute (NCI)*, Version 4.03.

Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS)

Patienten mit einem CLS des Grads 2 oder höher sollten entsprechende unterstützende Maßnahmen erhalten, einschließlich einer Behandlung mit peroral oder intravenös angewendeten Kortikosteroiden. Das Gewicht, die Albuminwerte und der Blutdruck sind bis zum Abklingen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3 CLS-Schweregrade und Behandlungsleitlinien

| CLS-Schweregrad | Dosisanpassung von Lumoxiti |
|--|--|
| Grad 2 Symptomatisch, Intervention erforderlich | Behandlung bis zum Abklingen der Symptome aussetzen. |
| Grad 3 Schwere Symptome, Intervention erforderlich | Lumoxiti dauerhaft absetzen. |
| Grad 4 Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention erforderlich | |

Schweregrade der Nebenwirkungen gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* des *National Cancer Institute (NCI)*, Version 4.03.

Kreatininerhöhung

Bei Patienten mit Serumkreatininwerten im Normbereich zu Beginn der Behandlung sollte bei Kreatininerhöhungen des Grads 2 oder höher (über dem 1,5-fachen Wert des Ausgangswerts oder der Obergrenze des Normbereichs) die Behandlung ausgesetzt werden. Bei einem Abklingen auf mindestens Grad 1 (dem 1,0 bis 1,5-fachen Wert des Ausgangswerts oder zwischen der Obergrenze des Normbereichs und dem 1,5-fachen Wert der Obergrenze des Normbereichs) kann die Behandlung mit Lumoxiti wiederaufgenommen werden.

Bei Patienten mit Serumkreatinin-Erhöhungen des Grads 1 oder 2 zu Beginn der Behandlung ist die Behandlung mit Lumoxiti bei Kreatininerhöhungen auf Grad 3 oder höher (über dem 3-fachen Wert des Ausgangswerts oder der Obergrenze des Normbereichs) auszusetzen. Bei einem Abklingen auf den Ausgangswert oder darunter kann die Behandlung mit Lumoxiti wiederaufgenommen werden.

Weitere Informationen zur Überwachung und Bewertung, siehe Abschnitt 4.4.

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) erforderlich (siehe Überwachung der Nierenfunktion in Abschnitt 4.4 und Angaben zu älteren Patienten in den Abschnitten 4.8 und 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Lumoxiti empfohlen. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Moxetumomab-Pasudotox bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung vor. Moxetumomab-Pasudotox wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Überwachung der Nierenfunktion in Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Lumoxiti empfohlen. Moxetumomab-Pasudotox wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet der HCL keinen relevanten Nutzen von Lumoxiti bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren.

Art der Anwendung

Lumoxiti ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Die verdünnte Lösung wird über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös gegeben. Die Infusion sollte über einen Infusionsschlauch mit einem sterilen 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit niedriger Protein-Bindungskapazität erfolgen.

Nach der Infusion wird der Infusionsschlauch mit 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) in derselben Geschwindigkeit wie die Infusion gespült. Dadurch wird sichergestellt, dass die vollständige Lumoxiti-Dosis gegeben wird.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Bei Patienten, die mit Lumoxiti behandelt wurden, wurde über das Auftreten eines HUS berichtet, das durch die Trias mikroangiopathische hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und fortschreitendes Nierenversagen gekennzeichnet ist (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit schwerer thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) oder HUS in der Anamnese sollte eine Behandlung mit Lumoxiti vermieden werden. Eine prophylaktische Flüssigkeitssubstitution während der Behandlung mit Lumoxiti wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). In Studie 1053 erhielten Patienten mit einer Thrombozytenzahl $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ an Tag 1 bis 8 jedes 28-tägigen Zyklus niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur Vorbeugung einer Niereninsuffizienz.

Die klinischen Blutparameter und das große Blutbild sollten vor jeder Dosis und wie klinisch angezeigt, während der Behandlung kontrolliert werden. Eine Kontrolle nach der Hälfte jedes Zyklus wird ebenfalls empfohlen. Die Diagnose eines HUS sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die eine hämolytische Anämie, Verschlechterung oder ein plötzliches Auftreten einer Thrombozytopenie, Verschlechterung der Nierenfunktion oder eine Bilirubin- und/oder LDH-Erhöhung entwickeln und bei denen Schistozyten im peripheren Blutausschlag auf eine Hämolyse hinweisen (siehe Abschnitt 4.2).

Ein HUS kann lebensbedrohlich sein, wenn sich dessen Behandlung verzögert, einhergehend mit einem erhöhten Risiko für eine fortschreitende dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Bei Verdacht auf ein HUS sollten entsprechende unterstützende Maßnahmen, einschließlich Flüssigkeitssubstitution und hämodynamischer Überwachung, eingeleitet und bei entsprechender klinischer Indikation ein Krankenhausaufenthalt in Betracht gezogen werden. Bei einem HUS des Grads 2 sollte die Behandlung mit Lumoxiti bis zum Abklingen vorübergehend ausgesetzt und bei einem HUS des Grads ≥ 3 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kapillarlecksyndrom (CLS)

Bei mit Lumoxiti behandelten Patienten wurde über das Auftreten eines CLS berichtet, das durch Hypoalbuminämie, Hypotonie, Symptome einer Hyperhydratation und Hämokonzentration gekennzeichnet ist (siehe Abschnitt 4.8).

Vor jeder Lumoxiti-Infusion und je nach klinischer Indikation während der Behandlung sollten Gewicht und Blutdruck des Patienten überwacht werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines CLS untersucht werden, einschließlich Gewichtszunahme ($\geq 10\%$ ab Tag 1 des aktuellen Zyklus), Hypotonie, peripheren Ödemen, Atemnot oder Husten sowie pulmonaler Ödeme und/oder seröse Ergüsse. Außerdem könnten Veränderungen der folgenden Laborwerte bei der Diagnose eines CLS hilfreich sein: Hypoalbuminämie, Erhöhung des Hämatokriten, Leukozytose und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.2).

Ein CLS kann lebensbedrohlich oder tödlich sein, wenn sich dessen Behandlung verzögert. Patienten sollte geraten werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CLS auftreten. Patienten, die ein CLS entwickeln, sollten entsprechende unterstützende Maßnahmen erhalten, einschließlich der begleitenden peroralen oder intravenösen Gabe von Kortikosteroiden, und bei entsprechender klinischer Indikation stationär aufgenommen werden. Bei einem CLS des Grads 2 sollte die Behandlung mit Lumoxiti bis zum Abklingen vorübergehend ausgesetzt und bei einem CLS des Grads ≥ 3 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überwachung der Nierenfunktion

Patienten mit HUS, Patienten im Alter ≥ 65 Jahren oder Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung könnten nach einer Behandlung mit Lumoxiti ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufweisen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Behandlung mit Lumoxiti wird bei Patienten mit vorbestehender schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $\leq 29\ \text{ml/min}$) nicht empfohlen.

Die Nierenfunktion sollte vor jeder Lumoxiti-Infusion und je nach klinischer Indikation während der gesamten Behandlung überwacht werden. Bei Patienten mit Kreatininerhöhungen des Grads ≥ 3 oder einer Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert um 2 oder mehr Grade sollte die Behandlung mit Lumoxiti ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsbezogene Reaktionen

Im Fall einer schweren infusionsbezogenen Reaktion sollte die Lumoxiti-Infusion unterbrochen und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden. Etwa 30 Minuten vor der Wiederaufnahme der Infusion oder vor der/den nächsten Lumoxiti-Infusion(en) sollte peroral oder intravenös ein Kortikosteroid gegeben werden. Siehe Abschnitt 4.2 für weitere Informationen hinsichtlich Prämedikation zur Reduktion des Risikos einer infusionsbezogenen Reaktion.

Lumoxiti enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Moxetumomab-Pasudotox ist ein rekombinantes Immuntoxin, das spezifisch an CD22-positive B-Zellen bindet. In Anbetracht des Wirkmechanismus von Moxetumomab-Pasudotox sind keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis von Moxetumomab-Pasudotox eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus Untersuchungen an Menschen oder Tieren zur Bewertung des Risikos einer Anwendung von Moxetumomab-Pasudotox während der Schwangerschaft vor. In Anbetracht des Wirkmechanismus und der beobachteten unerwünschten Ereignisse von Moxetumomab-Pasudotox bei nicht trächtigen weiblichen Affen, einschließlich Körpergewichtsverlust, kann davon ausgegangen werden, dass Moxetumomab-Pasudotox bei Gabe an schwangere Frauen zu Toxizitäten bei der Mutter und des Embryos/Fötus führt. Moxetumomab-Pasudotox sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen darüber vor, ob Moxetumomab-Pasudotox beim Menschen in die Muttermilch übergeht, ob es vom gestillten Kind aufgenommen wird und Auswirkungen auf das gestillte Kind oder die Milchproduktion hat. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Behandlung mit Lumoxiti abgesetzt werden sollte, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Behandlung für die Mutter abgewogen werden muss.

Fertilität

Nach Verabreichung von Moxetumomab-Pasudotox an geschlechtsreife Affen wurden keine nachteiligen Befunde bezogen auf das Gewicht oder die Histopathologie der Fortpflanzungsorgane beobachtet. Es liegen keine Daten vor, die unmittelbaren Aufschluss über mögliche Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen geben können (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lumoxiti hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Lumoxiti basiert auf Daten von 80 Patienten aus der Studie 1053 (einer Phase-3-Studie).

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) jeglichen Grades waren Ödeme (52,5 %), Übelkeit (35,0 %), infusionsbezogene Reaktionen (25,0 %), Hypoalbuminämie (21,3 %) und erhöhte Transaminasen (21,3 %). Die häufigste Nebenwirkung des Grads 3 oder 4 war HUS (6,3 %).

Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen von Lumoxiti führten, traten bei 10,0 % der Patienten auf. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von Lumoxiti führte, war HUS (5,0 %). Die Nebenwirkung, die am häufigsten zum Aussetzen der Behandlung führte, war erhöhtes Serumkreatinin (2,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen (*System Organ Class, SOC*) aufgeführt. Innerhalb jeder SOC sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit gelistet, innerhalb jeder Häufigkeitskategorie dann nach abnehmendem Schweregrad. Die Häufigkeitskategorien pro Nebenwirkung sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4 Nebenwirkungen bei mit Lumoxiti behandelten HCL-Patienten (n = 80)

| Systemorganklasse | Nebenwirkungen | Häufigkeitskategorie |
|--|---|----------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Hämolytisch-urämisches Syndrom | Häufig |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hypoalbuminämie ^a | Sehr häufig |
| Gefäßerkrankungen | Kapillarlecksyndrom | Häufig |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit | Sehr häufig |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Ödem ^b | Sehr häufig |
| Untersuchungen | Transaminasen erhöht ^c | Sehr häufig |
| | Kreatinin im Blut erhöht | Sehr häufig |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Infusionsbezogene Reaktion ^d | Sehr häufig |

^a Hypoalbuminämie: umfasst bevorzugte Begriffe (*preferred terms, PTs*) „Hypoalbuminämie“ und „Albumin im Blut erniedrigt“

^b Ödem: umfasst PTs „peripheres Ödem“, „Ödem“, „lokalisiertes Ödem“, „Gesichtsödem“, „Periorbitalödem“ und „periphere Schwellung“

^c Transaminasen erhöht: umfasst „Aspartataminotransferase erhöht“ und/oder „Alaninaminotransferase erhöht“

^d Infusionsbedingte Reaktion: umfasst alle Ereignisse, ungeachtet ihres Zusammenhangs, wie vom Prüfarzt berichtet oder retrospektiv definiert durch das gleichzeitige Auftreten von 2 oder mehr der folgenden Ereignisse: Kopfschmerzen, Schwindel, Hypotonie, Myalgie, Pyrexie, Schüttelfrost, Übelkeit und/oder Erbrechen am Tag der Infusion der Studienmedikation

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

HUS

In der Studie 1053 mit HCL-Patienten, die mit Lumoxiti behandelt wurden, trat bei 8,8 % der Patienten ein HUS auf, davon bei 5,0 % ein HUS des Grads 3 und bei 1,3 % ein HUS des Grads 4.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines HUS betrug 33 Tage (Bereich: 9–92) und kann in jedem beliebigen Zyklus der Behandlung mit Lumoxiti auftreten. Die meisten Fälle eines HUS wurden in den ersten 9 Tagen (Bereich: 1–16) eines Behandlungszyklus beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Abklingen eines HUS betrug 23,5 Tage (Bereich: 2–44). Das HUS bildete sich in allen Fällen zurück, einschließlich in jenen Fällen, in denen Lumoxiti abgesetzt wurde.

Der Medianwert der Kreatinin-Clearance (geschätzt nach Cockcroft-Gault) am Ende der Behandlung bei Patienten ohne ein HUS war höher (89 ml/min, Bereich: 42–195) als bei Patienten mit einem HUS (76 ml/min, Bereich: 19–96).

Zum klinischen Management des HUS siehe Abschnitt 4.4.

CLS

In der Studie 1053 mit HCL-Patienten, die mit Lumoxiti behandelt wurden, trat bei 8,8 % der Patienten ein CLS auf. In den meisten Fällen handelte es sich um ein CLS des Grads 2. 2,5 % waren Ereignisse des Grads 4.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines CLS betrug 37 Tage (Bereich: 5–92) und kann in jedem beliebigen Behandlungszyklus auftreten. Die meisten Fälle eines CLS wurden in den ersten 9 Tagen (Bereich: 1–24) eines Behandlungszyklus beobachtet. Sämtliche CLS-Fälle bildeten sich innerhalb einer medianen Zeit von 36 Tagen (Bereich: 10–53) zurück.

Zum klinischen Management des CLS siehe Abschnitt 4.4.

Serumkreatinin-Erhöhung

In Studie 1053 wurden Kreatininerhöhungen auf maximal das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs bei 11,3 % der Patienten beobachtet. Am Ende der Behandlung lagen die Serumkreatininwerte bei den meisten Patienten (82,5 %) innerhalb des Normbereichs. Bei 5 % der Patienten blieben die Serumkreatininwerte über Grad 2 erhöht, zwei dieser Patienten hatten ein HUS des Grads 3 oder 4.

Infusionsbezogene Reaktionen

Infusionsbezogene Reaktionen, vom Prüfarzt berichtet oder retrospektiv definiert durch das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr der folgenden Symptome: Kopfschmerzen, Schwindel, Hypotonie, Myalgie, Pyrexie, Schüttelfrost, Übelkeit und/oder Erbrechen am Tag der Behandlung mit der Prüfmedikation. Diese traten bei 25 % der Patienten auf, einschließlich Reaktionen des Grads 3 bei 2,5 % der Patienten. Infusionsbezogene Reaktionen können in jedem beliebigen Behandlungszyklus mit Lumoxiti auftreten (siehe Abschnitt 4.2).

Besondere Populationen

Ältere Patienten

In Studie 1053 waren 39 % der mit Lumoxiti behandelten Patienten 65 Jahre alt oder älter. Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren wiesen vor Behandlungsbeginn und am Ende der Behandlung eine niedrigere mediane Kreatinin-Clearance auf als Patienten im Alter von < 65 Jahren (78 ml/min bzw. 69 ml/min vs. 114 ml/min bzw. 98 ml/min).

Immunogenität

In der Studie 1053 wurden 88 % (70/80) der Patienten positiv auf Antikörper gegen das Arzneimittel (*anti-drug antibodies*, ADAs) getestet (vor oder nach der Behandlung). Achtundfünfzig Prozent (45/77) der Patienten wurden bereits vor jeglicher Behandlung mit Moxetumomab-Pasudotox positiv auf ADAs getestet und 66 % (49/74) der Patienten wurden während der Behandlung positiv getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Moxetumomab-Pasudotox wurden bei 84 % der Patienten (67/80)

zu beliebiger Zeit ermittelt. Es wurden keine klinisch relevanten Effekte von ADA auf die Sicherheit identifiziert. Siehe Abschnitt 5.2, Immunogenität.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung nach einer Überdosierung mit Moxetumomab-Pasudotox ist nicht verfügbar. Bei einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und eine entsprechende symptomatische Behandlung sollte umgehend eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XC34

Wirkmechanismus

Moxetumomab-Pasudotox ist ein gegen CD22 vermittelndes Immuntoxin, das die Wirkung des zytotoxischen Fragments des *Pseudomonas*-Exotoxins auf Zellen richtet, die den CD22-Rezeptor exprimieren. CD22 ist ein B-Lymphozyt-spezifisches Transmembranprotein mit ähnlicher oder höherer Rezeptordichte auf HCL-Zellen im Vergleich zu normalen B-Zellen. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass die Antitumoraktivität von Moxetumomab-Pasudotox auf einer Bindung des Immuntoxins an CD22-exprimierende Tumorzellen beruht, wobei der Lumoxiti-CD22-Komplex nach der Bindung in die Zelle internalisiert und anschließend das aktive PE38-Exotoxin freigesetzt wird. Nach Translokation des Exotoxins in das Zytosol wird der Elongationsfaktor-2 (EF-2) inaktiviert, was zu einer Hemmung der Proteinsynthese und zur anschließenden Einleitung des apoptotischen Zelltods führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei HCL-Patienten führte eine Behandlung mit Lumoxiti zu einer Verringerung der zirkulierenden CD19-positiven B-Zellen. In Studie 1053 verringerten sich die zirkulierenden CD19-positiven B-Zellen nach den ersten drei Lumoxiti-Infusionen um 89 % im Vergleich zum Ausgangswert. Diese Verringerung hielt für mindestens einen Monat nach der Behandlung an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumoxiti wurde in Studie 1053 untersucht, einer multizentrischen, einarmigen Phase-3-Studie an Patienten mit rezidiviertem/refraktärem HCL. Studie 1053 wurde an Patienten mit histologisch bestätigter HCL oder einer HCL-Variante durchgeführt, die zuvor bereits mindestens 2 systemische Therapien erhalten hatten, darunter eine mit PNA, und bei denen eine Therapie basierend auf mindestens einem der folgenden Kriterien erforderlich war: neutrophile Granulozyten $< 1,0 \times 10^9/l$, Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$, Hämoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ oder symptomatische Splenomegalie.

Aus der Studie ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem geplanten Behandlungsbeginn eine Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie erhalten hatten, sowie Patienten mit vorhergehender allogener Knochenmarktransplantation, bekannten Hirnmetastasen, Ablösung der Retina oder Chorioidea oder einer unkontrollierten Erkrankung, einschließlich einer unkontrollierten Infektion. Weitere Ausschlusskriterien waren Thromboembolie in der Anamnese, bekannte

kongenitale Hyperkoagulopathien, thrombotische Mikroangiopathien/HUS oder der klinische Nachweis einer schweren disseminierten intravasalen Koagulopathie.

Insgesamt wurden 80 Patienten eingeschlossen, 77 mit klassischer HCL und 3 mit einer HCL-Variante. Bei der Primäranalyse lag das mediane Alter bei 60 Jahren (Bereich: 34–84 Jahre), 79 % der Patienten waren männlich und 94 % Kaukasier. Bei Studienbeginn hatten 98 % der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapien betrug 3 (Bereich: 2–11). Alle Patienten hatten zuvor eine PNA-Therapie erhalten, 29 % von ihnen in Kombination mit Rituximab. Die häufigsten anderen vorangegangenen Therapien waren Rituximab-Monotherapie (51 %), Interferon-alpha (25 %) und BRAF-Inhibitor (18 %). Bei Studienbeginn hatten 33 % der Patienten (26/80) niedrige Hämoglobinwerte (< 10 g/dl), 68 % (54/80) hatten eine Neutropenie ($< 1,0 \times 10^9/l$) und 84 % (67/80) hatten eine Ausgangs-Thrombozytenzahl von $< 100 \times 10^9/l$. Fast die Hälfte der Patienten (48 %) wies bei Studienbeginn eine vergrößerte Milz auf. Während des Screenings hatten 23,8 % der Patienten eine bestehende Infektion, die vor Therapiebeginn ausreichend kontrolliert oder abgeklungen war.

Die Patienten erhielten Lumoxiti 0,04 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1, 3 und 5 jedes 28-tägigen Zyklus für maximal 6 Zyklen oder bis zur Dokumentation eines vollständigen Ansprechens der Behandlung (*complete response*, CR), bis zur Krankheitsprogression, bis zur Einleitung einer anderen Behandlung oder bis zu inakzeptabler Toxizität. Bei etwa 63 % der Patienten wurden 6 Behandlungszyklen abgeschlossen. Bei 15 % der Patienten wurde die Behandlung nach weniger als 6 Zyklen im Rahmen der Dokumentation eines MRD-negativen CR (CR ohne minimale Resterkrankung, *minimal residual disease*) abgeschlossen. Ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) bewertete die Wirksamkeit anhand von Blut- und Knochenmarkproben sowie Bildgebungsbefunden anhand adaptierter Kriterien aus vorhergehenden HCL-Studien und Konsensleitlinien.

Wichtigstes Wirksamkeitsergebnis der Studie 1053 war ein dauerhaftes CR, bestätigt anhand der Aufrechterhaltung einer hämatologischen Remission (Hämoglobin $\geq 11,0$ g/dl, Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ ohne Transfusionen oder Gabe von Wachstumsfaktoren für mindestens 4 Wochen) mehr als 180 Tage nach Feststellung des CR durch das IRC.

Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse (Stichtag: 29. April 2019) betrug das *Follow-up* im Median 24,6 Monate (Bereich: 1–72). Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie 1053 sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse bei HCL-Patienten in Studie 1053

| | Abschlussanalyse |
|---|------------------|
| | IRC (N = 80) |
| Dauerhaftes CR, CR mit HR, Dauer der HR | |
| Dauerhaftes CR (%) [95%-KI] | 36 [26; 48] |
| CR mit HR ≥ 360 Tage, (%) [95%-KI] | 33 [22; 44] |
| Dauer der HR ab Beginn des CR, Medianwert in Monaten [95%-KI] | 63 [36; 63] |
| CR und Zeit bis zum CR | |
| CR ^a (%) [95%-KI] | 41 [30; 53] |
| Zeit bis zum CR, Medianwert in Monaten [95%-KI] | 6 [5,7; 6,2] |
| Dauer des CR, Medianwert in Monaten [95%-KI] | 63 [36; 63] |
| HR, Dauer der HR und Zeit bis zur HR | |
| HR-Rate [95%-KI] | 80 [70; 88] |
| Zeit bis zur HR, Medianwert in Monaten [95%-KI] | 1 [1,0; 1,2] |
| Dauer der HR ab Beginn der HR, Medianwert in Monaten [95%-KI] | 46 [26; 72] |
| OR, Zeit bis zum OR, Dauer des OR | |

| | |
|--|--------------|
| OR-Rate [95%-KI] | 75 [64; 84] |
| Zeit bis zum OR, Medianwert in Monaten [95%-KI] | 6 [5,7; 5,9] |
| Dauer des OR, Medianwert in Monaten [95%-KI] | 67 [25; 67] |
| Partielles Ansprechen (<i>partial response</i> , PR) ^b (%) | 34 |
| Stabile Erkrankung (<i>stable disease</i> , SD) ^c (%) | 15 |

IRC = Beurteilung durch unabhängiges Bewertungsgremium, HR = hämatologische Remission, KI = Konfidenzintervall, CR = vollständiges Ansprechen (*complete response*), OR = Gesamtansprechen (*overall response*).

^a CR definiert als Fehlen erkennbarer Haarzellen im Knochenmark in der routinemäßigen Hämatoxylin-Eosin-Färbung, fehlende Anzeichen einer vorbestehenden Lymphadenopathie und/oder Organomegalie in der Bildgebung sowie hämatologische Remission

^b PR definiert als Verringerung um ≥ 50 % oder Normalisierung ($< 500/\text{mm}^3$) der Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut, Verringerung einer vorbestehenden Lymphadenopathie und/oder Organomegalie sowie hämatologische Remission

^c SD definiert als Verringerung um ≥ 50 % der Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut, Verringerung einer vorbestehenden Lymphadenopathie und/oder Organomegalie sowie hämatologische Remission oder Verbesserung hämatologischer Parameter um 50 % gegenüber dem Ausgangswert bei Nichterfüllen der Kriterien für eine hämatologische Remission

Das MRD wurde vom IRC anhand immunhistochemischer Untersuchungen von Knochenmarkbiopsien beurteilt. Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse waren von den 33 Patienten, die gemäß IRC-Beurteilung ein CR erreicht hatten, 82 % (27/33) MRD-negativ und 26 der 29 Patienten (89,7 %) mit dauerhaftem CR waren MRD-negativ. Die mediane Dauer des CR betrug bei MRD-positiven Patienten (n = 6) 12,0 Monate und bei MRD-negativen Patienten (n = 27) 62,8 Monate.

Für die ITT-Population wurden vordefinierte Subgruppenanalysen der primären und sekundären Endpunkte durchgeführt, darunter Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Zustand der Milz bei Studienbeginn (Splenektomie, < 14 cm, ≥ 14 cm), Anzahl vorhergehender PNA-Behandlungen (1, 2, > 2) und HCL-Histologie (klassisch, Variante) durchgeführt. In den Analysen zeigte sich, dass die Rate des dauerhaften CR und die Rate des CR über die Mehrzahl der untersuchten Subgruppen hinweg mit den Ergebnissen in der ITT-Population übereinstimmten. Bei Patienten ≥ 65 Jahre betrug die Rate des dauerhaften CR 19 % (95%-KI: 8 %, 38 %), die CR-Rate gemäß Beurteilung durch das IRC betrug 26 % (95%-KI: 12 %, 47 %). Für die Subgruppen mit Splenektomie und der HCL-Variante liegen begrenzte Daten vor. Es wurden keine CR berichtet. 2 von 4 Patienten in der Splenektomie-Subgruppe und 1 von 3 Patienten in der Subgruppe mit der HCL-Variante erreichten ein PR.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lumoxiti eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei HCL gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Weitere Information

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Moxetumomab-Pasudotox wurde bei 68 Patienten mit HCL in einer Dosierung von 0,04 mg/kg untersucht. Dafür wurde das Arzneimittel intravenös über 30 Minuten an Tag 1, 3 und 5 jedes 28-tägigen Zyklus gegeben. Die PK-Exposition erhöhte sich bei nachfolgenden Infusionen im Vergleich zur ersten Infusion. Dies ist wahrscheinlich auf die Verringerung maligner B-Zellen nach der Behandlung mit Moxetumomab-Pasudotox und der nachfolgenden Verringerung von

CD22 zurückzuführen. Alle Talspiegel-Konzentrationen waren vernachlässigbar, was auf eine fehlende systemische Akkumulation von Moxetumomab-Pasudotox hinweist.

Verteilung

Basierend auf der nicht-kompartimentellen PK-Analyse und übereinstimmend mit der Beschränkung auf extrazelluläre Flüssigkeit, betrug das mittlere Verteilungsvolumen an Tag 5 des Zyklus 1 6,06 l mit einer interindividuellen Variabilität (*coefficient of variation, CV*) von 46,3 %.

Biotransformation

Der genaue Stoffwechselweg von Moxetumomab-Pasudotox ist nicht bekannt. Wie bei anderen Proteintherapeutika wird auch bei Moxetumomab-Pasudotox ein proteolytischer Abbau in kleine Peptide und Aminosäuren über katabole Stoffwechselwege angenommen.

Elimination

Basierend auf den Ergebnissen nicht-kompartimenteller PK-Analysen beträgt die im Zyklus 1, Tag 5 geschätzte mittlere systemische Clearance (*CV %*) von Moxetumomab-Pasudotox 4,8 l/Std. (82,3 %) sowie die mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) 2,32 Stunden (Bereich: 0,17 bis 57,4). Die Eliminationshalbwertszeit nach der ersten Dosis (Zyklus 1, Tag 1) konnte nur in 6 von 68 Patienten bestimmt werden (mittlere $t_{1/2}$ = 0,98 Stunden).

Die primären Eliminationswege von Moxetumomab-Pasudotox schließen vermutlich die CD22-vermittelte Internalisierung sowie Proteolyse oder Katabolismus ein. Die renale Ausscheidung von Moxetumomab-Pasudotox wurde nicht untersucht. Daten von ähnlichen Vorgängersubstanzen weisen darauf hin, dass intaktes Protein in den Urin abgesondert wird. Aufgrund der Molekülgröße wird allerdings nicht erwartet, dass es sich bei der renalen Ausscheidung um den Haupteliminierungsweg handelt.

Besondere Populationen

Alter (34 bis 84 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, leichte Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > ULN bis 1,5 x ULN oder AST > ULN, n = 7) oder leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 60–89 ml/min, n = 19) hatten keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die PK von Moxetumomab-Pasudotox, basierend auf einer Analyse der Kovariaten der nicht-kompartimentellen PK-Daten. Bei der Dosierung anhand des Körpergewichts wurde eine Tendenz einer erhöhten Exposition bei erhöhtem Körpergewicht beobachtet. Bei den genannten demografischen Eigenschaften werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 ULN oder AST = beliebiger Wert) oder mit mittelschweren oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min) wurde Moxetumomab-Pasudotox nicht untersucht.

Immunogenität

Es gibt die Tendenz einer reduzierten C_{max} mit erhöhtem ADA-Titer bei späteren Behandlungszyklen (Zyklus 3 und spätere); dennoch sind diese Ergebnisse nicht beweiskräftig in Bezug auf die Limitierung der bioanalytischen Methode für Moxetumomab-Pasudotox bei hohen ADA-Titern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenes Potenzial und Mutagenität

Es wurden keine Studien zur Untersuchung des kanzerogenen oder genotoxischen Potenzials von Moxetumomab-Pasudotox durchgeführt.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Moxetumomab-Pasudotox wurde über einen Zeitraum von 13 Wochen bei Javaner-Affen untersucht. Bei Dosierungen, die ≥ 10-mal höher waren als die für den Menschen empfohlene Dosis, wurde eine minimale bis mittelschwere Degeneration des Herzwesens mikroskopisch nachgewiesen, ohne dass es zu entsprechenden Änderungen im EKG kam. Bei Dosierungen, die etwa dem 34-Fachen der für

den Menschen empfohlenen Dosis entsprachen, wurden mikroskopisch Gliosen im Gehirn und Axon-Degenerationen im Rückenmark nachgewiesen, die mit Tremor des Körpers einhergingen.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien zur Fertilität unter Moxetumomab-Pasudotox wurden nicht durchgeführt. In einer 3-monatigen Studie mit wiederholter Dosis zur Toxizität an geschlechtsreifen Javaner-Affen wurden bei Dosen, die ungefähr dem 34-Fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis entsprachen, keine unerwünschten Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat

Sucrose

Glycin

Polysorbat 80

Natriumhydroxid

Lösung (Stabilisator)

Citronensäure-Monohydrat

Natriumcitrat

Polysorbat 80

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Lumoxiti und 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin beobachtet.

Andere Arzneimittel dürfen nicht durch den gleichen Infusionsschlauch gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Lumoxiti-Konzentrat (d. h. rekonstituiertes Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats)

Das Lumoxiti-Konzentrat sollte sofort weiter verdünnt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko für mikrobielle Kontaminationen aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen Ablauffristen und Lagerbedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Lumoxiti-Lösung (d. h. verdünntes Lumoxiti-Konzentrat im zubereitetem Infusionsbeutel)

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C oder 4 Stunden bei Raumtemperatur bis zu 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen Ablauffristen und Lagerbedingungen in der Verantwortung des Anwenders

und betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise zu Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lumoxiti 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats wird in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem elastomeren Stopfen und dunkelblauen *Flip-Off*-Verschluss aus Aluminium zur Verfügung gestellt.

Die 1-ml-Lösung (Stabilisator) wird in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem elastomeren Stopfen und dunkelgrauen *Flip-Off*-Verschluss aus Aluminium zur Verfügung gestellt.

Jede Lumoxiti-Packung enthält:

- 2 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator) oder
- 3 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats ist von einer medizinischen Fachkraft unter aseptischen Bedingungen zu rekonstituieren und zu verdünnen.

Schritt 1: Berechnung der Dosis

- Berechnen Sie die Dosis (mg) und die Anzahl an zu rekonstituierenden Lumoxiti-Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats (1 mg/Durchstechflasche).

$$\text{Anzahl von Durchstechflaschen mit Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats} \\ = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)}}{1 \text{ mg/Durchstechflasche}}$$

- Runden Sie bei unvollständig benötigten Durchstechflaschen nicht ab. Beispielsweise werden für eine Person mit einem Körpergewicht von 55 kg 3 Durchstechflaschen Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats benötigt.
- Bestimmen Sie die individuelle Dosis basierend auf dem konkreten Körpergewicht des Patienten vor der ersten Dosis des ersten Behandlungszyklus.
 - Eine Dosisanpassung sollte nur zwischen Zyklen vorgenommen werden, wenn eine Änderung des Gewichts von mehr als 10 % gegenüber dem Gewicht, das zur Berechnung der ersten Dosis des ersten Behandlungszyklus verwendet wurde, beobachtet wird. Während eines laufenden Behandlungszyklus sollte keine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Schritt 2: Rekonstitution des Lumoxiti-Pulvers in Durchstechflaschen

Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Wasser für Injektionszwecke ist in der Packung nicht enthalten. In dem Lumoxiti-Umkarton ist eine Lösung (Stabilisator) enthalten, die dem Infusionsbeutel vor dem Zusatz von rekonstituiertem Pulver zur Herstellung eines Konzentrats hinzuzufügen ist. **Verwenden Sie diese Lösung (Stabilisator) nicht zur Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung des Konzentrats.**

- Rekonstituieren Sie den Inhalt jeder Durchstechflasche Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke.
 - Bringen Sie das Wasser für Injektionszwecke vorsichtig gegen die Wand der Durchstechflasche ein und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver.
 - Die Endkonzentration in der Durchstechflasche des rekonstituierten Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats (d. h. des Lumoxiti-Konzentrats) beträgt 1 mg/ml.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf, um sicherzustellen, dass das Pulver in der Durchstechflasche vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
- Prüfen Sie visuell, ob das Lumoxiti-Konzentrat klar bis leicht opaleszierend, farblos bis blassgelb und frei von sichtbaren Partikeln ist. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Nach der Rekonstitution fahren Sie unverzüglich mit dem Verdünnungsprozess in Schritt 3 und 4 fort. Bewahren Sie das Lumoxiti-Konzentrat nicht auf.

Schritt 3: Vorbereitung des Infusionsbeutels

Die Lösung (Stabilisator) darf ausschließlich dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden. Die Lösung (Stabilisator) muss dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden, bevor das Lumoxiti-Konzentrat hinzugefügt wird. Für jeden Infusionsbeutel darf jeweils nur 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator) verwendet werden. Alle überzähligen Durchstechflaschen mit Lösung (Stabilisator) sollten entsorgt werden.

- Nehmen Sie einen Infusionsbeutel, der 50 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthält.
- Geben Sie 1 ml Lösung (Stabilisator) in den Infusionsbeutel.
 - Drehen Sie den Beutel vorsichtig auf den Kopf, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.

Schritt 4: Fügen Sie Lumoxiti-Konzentrat dem Infusionsbeutel zu

Entnehmen Sie das benötigte Volumen an Lumoxiti-Konzentrat, das in Schritt 1 berechnet wurde, der/den Durchstechflasche(n) mit dem rekonstituierten Konzentrat.

- Injizieren Sie das Lumoxiti-Konzentrat aus den rekonstituierten Durchstechflaschen in den Infusionsbeutel, der bereits 50 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke sowie 1 ml der Stabilisator-Lösung enthält.
- Drehen Sie den Beutel vorsichtig auf den Kopf, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Prüfen Sie visuell das verdünnte Lumoxiti-Konzentrat (d. h. die Lumoxiti-Lösung). Verwenden Sie diese Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder Partikel enthält.

Nach dem Verdünnungsschritt ist die verdünnte Lumoxiti-Lösung (aus dem zubereiteten Infusionsbeutel) unverzüglich zu infundieren (Schritt 5).

Schritt 5: Anwendung von Lumoxiti

- Geben Sie die Lumoxiti-Lösung unverzüglich intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten. Verwenden Sie dabei ein Infusionsset mit einem sterilen 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit niedriger Protein-Bindungskapazität.

- Mischen Sie Lumoxiti nicht mit anderen Arzneimitteln. Geben Sie Lumoxiti nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in einer Infusion.
- Spülen Sie den Infusionsschlauch nach der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in derselben Geschwindigkeit wie die Infusion. Dadurch wird sichergestellt, dass die vollständige Lumoxiti-Dosis gegeben wird.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokal geltenden Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1522/001 2 Durchstechflaschen + 1 Durchstechflasche
EU/1/20/1522/002 3 Durchstechflaschen + 1 Durchstechflasche

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER BESONDEREN BEDINGUNGEN**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte [periodic safety update reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*marketing authorisation holder*, MAH) legt den ersten PSUR innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargestellten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktivitäten des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|---|
| Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (<i>post-authorisation safety study</i> , PASS): Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Moxetumomab-Pasudotox im Rahmen der klinischen Routine-Anwendung zur Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer HCL (die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, darunter eine Behandlung mit einem PNA) weiter zu untersuchen, sollte der MAH eine Studie basierend auf den Daten eines Krankheits-Registers mit HCL-Patienten gemäß eines vereinbarten Protokolls durchführen und die Ergebnisse vorlegen. | jährlich als Teil der jährlichen Neubewertung |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lumoxiti 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
Moxetumomab-Pasudotox

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1 mg Moxetumomab-Pasudotox.
Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 1 mg/ml Moxetumomab-Pasudotox.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Bestandteile:

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Sucrose
Glycin
Polysorbat 80
Natriumhydroxid

Lösung (Stabilisator)
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
2 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
3 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator) – nur dem Natriumchlorid-Infusionsbeutel hinzufügen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1522/001 2 Durchstechflaschen + 1 Durchstechflasche
EU/1/20/1522/002 3 Durchstechflaschen + 1 Durchstechflasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lumoxiti 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Moxetumomab-Pasudotox
i.v. nach Rekonstitution und Verdünnung

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

LÖSUNG (STABILISATOR) DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösung (Stabilisator)
Lumoxiti

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Nur dem Natriumchlorid-Infusionsbeutel hinzufügen
AstraZeneca

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lumoxiti 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung Moxetumomab-Pasudotox

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder an das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder an das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lumoxiti und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lumoxiti beachten?
3. Wie ist Lumoxiti anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lumoxiti aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lumoxiti und wofür wird es angewendet?

Was ist Lumoxiti?

Lumoxiti enthält den Wirkstoff Moxetumomab-Pasudotox.

Wofür wird Lumoxiti angewendet?

Lumoxiti wird als alleinige Behandlung einer seltenen Krebserkrankung, der sogenannten Haarzellleukämie (*hairy cell leukaemia*, HCL), angewendet, bei der das Knochenmark abnormale weiße Blutzellen produziert. Es ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten bestimmt, wenn:

- der Krebs erneut aufgetreten ist oder
 - die vorherige Behandlung nicht angesprochen hat.
- Lumoxiti wird bei Patienten angewendet, die mindestens 2 andere Therapien zur Behandlung ihrer HCL durchlaufen haben, darunter eine mit einem Purin-Nukleosidanalogen.

Wie Lumoxiti wirkt

Lumoxiti wirkt, indem es an Zellen mit einem Protein namens CD22 bindet. HCL-Zellen weisen dieses Protein auf. Nach der Bindung an die HCL-Zellen gibt das Arzneimittel eine Substanz in die Zellen ab, die die HCL-Zellen zum Absterben veranlasst.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lumoxiti beachten?

Lumoxiti darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Moxetumomab-Pasudotox oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Lumoxiti bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie:

- eine Nieren- und Blutgefäßerkrankung, ein sogenanntes hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), gehabt haben. Ein HUS ist eine schwerwiegende Nebenwirkung von Lumoxiti (siehe Abschnitt 4).
- Bildungen von Blutgerinnseln in den kleinen Blutgefäßen aufgrund eines Zustands einer sogenannten schweren thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) gehabt haben.
- eine Krankheit gehabt haben, bei der Flüssigkeit aus den kleinen Blutgefäßen in den Körper ausgetreten ist. Dieses wird als Kapillarlecksyndrom bezeichnet. Ein Kapillarlecksyndrom ist eine schwerwiegende Nebenwirkung von Lumoxiti (siehe Abschnitt 4).
- Nierenprobleme haben.

Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine der zuvor genannten Erkrankungen aufgetreten ist, besitzen ein erhöhtes Risiko, dass diese während der Behandlung mit Lumoxiti erneut auftreten. Wenn Sie meinen, dass einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Untersuchungen und Kontrollen

Vor und während der Behandlung mit Lumoxiti wird der Arzt möglicherweise Ihren Blutdruck und Ihr Gewicht kontrollieren und einige Untersuchungen durchführen. Zum Beispiel können Blutuntersuchungen und Urinproben erforderlich sein, um zu kontrollieren, wie gut Ihre Nieren funktionieren.

Kinder und Jugendliche

Lumoxiti sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da es bei Patienten mit HCL unter 18 Jahren aufgrund der extremen Seltenheit von HCL in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Lumoxiti zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Verhütung, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit Lumoxiti eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Sie müssen die Empfängnisverhütung auch noch mindestens 30 Tage nach Ihrer letzten Dosis weiterführen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt die am besten geeigneten Verhütungsmethoden.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Der Grund dafür ist, dass Lumoxiti Ihrem ungeborenen Baby schaden könnte.

- Wenden Sie Lumoxiti nicht während der Schwangerschaft an – es sei denn, Sie und Ihr Arzt stimmen darüber überein, dass dies die beste Option ist.
- Sollten Sie während der Anwendung von Lumoxiti schwanger werden – informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Es ist nicht bekannt, ob Lumoxiti in die Muttermilch übergeht.

- Sie und Ihr Arzt müssen entscheiden, was das Beste für Sie und Ihr Baby ist.
- Das kann bedeuten, dass Sie entweder nicht stillen und Lumoxiti erhalten oder dass Sie stillen und Lumoxiti nicht erhalten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lumoxiti hat wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Sollten Sie jedoch merken, dass Sie sich nicht gut genug konzentrieren oder nicht schnell reagieren können, müssen Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Lumoxiti enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Lumoxiti anzuwenden?

Dieses Arzneimittel muss vom medizinischen Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt werden. Lumoxiti wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis von einem erfahrenen Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben.

Der Arzt wird die für Sie richtige Dosis anhand Ihres Gewichtes ermitteln.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen Lumoxiti über einen Zeitraum von 30 Minuten mittels einer Infusion (Tropf) in Ihre Vene (intravenös) an Tag 1, 3 und 5 jedes 28-Tage-Behandlungszyklus geben. Sie können bis zu 6 Behandlungszyklen erhalten. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungszyklen Sie benötigen.

Vor jeder Lumoxiti-Infusion erhalten Sie weitere Arzneimittel, die dabei helfen, Nebenwirkungen, einschließlich Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Infusion auftreten können, zu verringern (siehe Abschnitt 4).

Vor und nach jeder Infusion erhalten Sie über eine Infusion weitere Flüssigkeiten, um einem HUS vorzubeugen. Ein HUS ist eine schwerwiegende Nebenwirkung dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 4). Es ist wichtig, dass Sie 2 bis 3 Liter Flüssigkeit an den ersten 8 Tagen eines jeden 28-Tage-Behandlungszyklus trinken, wie von Ihrem Arzt empfohlen.

Falls Sie einen Termin versäumen, um Lumoxiti zu erhalten

Rufen Sie Ihren Arzt unverzüglich an, um einen neuen Termin zu vereinbaren. Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels versäumen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Lumoxiti kann einige schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt, weil diese behandlungsbedürftig sein könnte und Ihre Behandlung mit Lumoxiti möglicherweise ausgesetzt oder beendet werden muss:

- Blutige Durchfälle, Bauchschmerzen, Erbrechen, Fieber, Gefühl von Müdigkeit, Verwirrtheit, eine verminderte Urinmenge oder dunkler Urin oder ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse. Dieses können Symptome einer Erkrankung der Blutgefäße und der Niere sein, ein sogenanntes hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) (**häufig**, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

- Schnelle Gewichtszunahme, niedriger Blutdruck, Schwindel oder ein Gefühl der Benommenheit, Schwellungen an den Armen oder Beinen, Atemnot oder Husten. Dies können Symptome eines Austritts von Flüssigkeit aus kleinen Blutgefäßen in den Körper sein, ein sogenanntes Kapillarlecksyndrom (**häufig**, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Reaktionen während der Infusion können zu einem beliebigen Zeitpunkt während Ihrer Infusion und während eines beliebigen Behandlungszyklus auftreten (**sehr häufig**, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen). Symptome können Kopfschmerzen, Schwindel, niedriger Blutdruck, Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit oder Erbrechen sein.

Weitere Nebenwirkungen umfassen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwellung von Gesicht, Augen, Armen und Beinen (Ödeme)
- Verringerte Proteinmenge, sogenanntes Albumin, im Blut
- Erhöhte Leberenzymwerte
- Erhöhte Kreatininwerte im Blut
- Übelkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lumoxiti aufzubewahren?

Die Gabe von Lumoxiti erfolgt ambulant oder in einem Krankenhaus. Das medizinische Fachpersonal ist verantwortlich für die Lagerung. Die Lagerungsbedingungen sind wie folgt:

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht mehr nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ aufgedruckten Verfalldatum. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:

- Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nicht einfrieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lumoxiti enthält

- Der Wirkstoff ist Moxetumomab-Pasudotox. Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 1 mg Moxetumomab-Pasudotox. Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke enthält die Durchstechflasche eine Konzentration von 1 mg/ml Moxetumomab-Pasudotox.
- Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Sucrose, Glycin, Polysorbat 80 und Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2 „Lumoxiti enthält Natrium“).
- Die Lösung (Stabilisator) enthält Citronensäuremonohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Lumoxiti aussieht und Inhalt der Packung

Lumoxiti ist ein Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

- Das Pulver ist weiß bis gebrochen weiß.
- Die Lösung (Stabilisator) ist eine farblose bis leicht gelbliche, klare Lösung.

Jede Lumoxiti-Packung enthält:

- 2 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator) oder
- 3 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator).

Das Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und die Lösung (Stabilisator) sind jeweils in separaten Durchstechflaschen aus Glas mit einem Stopfen und einem Aluminium-Verschluss enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Art der Anwendung

Lumoxiti ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats ist von einer medizinischen Fachkraft unter aseptischen Bedingungen zu rekonstituieren und zu verdünnen.

Schritt 1: Berechnung der Dosis

- Berechnen Sie die Dosis (mg) und die Anzahl an zu rekonstituierenden Lumoxiti-Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats (1 mg/Durchstechflasche).

$$\text{Anzahl von Durchstechflaschen mit Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats} \\ = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)}}{1 \text{ mg/Durchstechflasche}}$$

- Runden Sie bei unvollständig benötigten Durchstechflaschen nicht ab. Beispielsweise werden für eine Person mit einem Körpergewicht von 55 kg 3 Durchstechflaschen Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats benötigt.
- Bestimmen Sie die individuelle Dosis basierend auf dem konkreten Körpergewicht des Patienten vor der ersten Dosis des ersten Behandlungszyklus.
 - Eine Dosisanpassung sollte nur zwischen Zyklen vorgenommen werden, wenn eine Änderung des Gewichts von mehr als 10 % gegenüber dem Gewicht, das zur Berechnung der ersten Dosis des ersten Behandlungszyklus verwendet wurde, beobachtet wird. Während eines laufenden Behandlungszyklus sollte keine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Schritt 2: Rekonstitution des Lumoxiti-Pulvers in Durchstechflaschen

Lumoxiti-Pulver zur Herstellung eines Konzentrats muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Wasser für Injektionszwecke ist in der Packung nicht enthalten.

In dem Lumoxiti-Umkarton ist eine Lösung (Stabilisator) enthalten, die dem Infusionsbeutel vor dem Zusatz von rekonstituiertem Pulver zur Herstellung eines Konzentrats hinzuzufügen ist. **Verwenden Sie diese Lösung (Stabilisator) nicht zur Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung des Konzentrats.**

- Rekonstituieren Sie den Inhalt jeder Durchstechflasche mit Lumoxiti-Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke.
 - Bringen Sie das Wasser für Injektionszwecke vorsichtig gegen die Wand der Durchstechflasche ein und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver.
 - Die Endkonzentration in der Durchstechflasche des rekonstituierten Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats (d. h. des Lumoxiti-Konzentrats) beträgt 1 mg/ml.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf, um sicherzustellen, dass das Pulver in der Durchstechflasche vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
- Prüfen Sie visuell, ob das Lumoxiti-Konzentrat klar bis leicht opaleszierend, farblos bis blassgelb und frei von sichtbaren Partikeln ist. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Nach der Rekonstitution fahren Sie unverzüglich mit dem Verdünnungsprozess in Schritt 3 und 4 fort. Bewahren Sie das Lumoxiti-Konzentrat nicht auf.

Schritt 3: Vorbereitung des Infusionsbeutels

Die Lösung (Stabilisator) darf ausschließlich dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden. Die Lösung (Stabilisator) muss dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden, bevor das Lumoxiti-Konzentrat

hinzugefügt wird. Für jeden Infusionsbeutel darf jeweils nur 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator) verwendet werden. Alle überzähligen Durchstechflaschen mit Lösung (Stabilisator) sollten entsorgt werden.

- Nehmen Sie einen Infusionsbeutel, der 50 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthält.
- Geben Sie 1 ml Lösung (Stabilisator) in den Infusionsbeutel.
 - Drehen Sie den Beutel vorsichtig auf den Kopf, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.

Schritt 4: Fügen Sie das Lumoxiti-Konzentrat dem Infusionsbeutel zu

Entnehmen Sie das benötigte Volumen an Lumoxiti-Konzentrat, das in Schritt 1 berechnet wurde, der/den Durchstechflasche/n mit der rekonstituierten Lösung.

- Injizieren Sie das Lumoxiti-Konzentrat aus den rekonstituierten Durchstechflaschen in den Infusionsbeutel, der bereits 50 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung sowie 1 ml der Stabilisator-Lösung enthält.
- Drehen Sie den Beutel vorsichtig auf den Kopf, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Prüfen Sie visuell das verdünnte Lumoxiti-Konzentrat (d. h. die Lumoxiti-Lösung). Verwenden Sie diese Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder Partikel enthält.

Nach dem Verdünnungsschritt ist die verdünnte Lumoxiti-Lösung (aus dem zubereiteten Infusionsbeutel) unverzüglich zu infundieren (Schritt 5).

Schritt 5: Anwendung von Lumoxiti

Lumoxiti ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

- Geben Sie die Lumoxiti-Lösung unverzüglich intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten. Verwenden Sie dabei ein Infusionsset mit einem sterilen 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit niedriger Protein-Bindungskapazität.
- Mischen Sie Lumoxiti nicht mit anderen Arzneimitteln. Geben Sie Lumoxiti nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in einer Infusion.
- Spülen Sie den Infusionsschlauch nach der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in derselben Geschwindigkeit wie die Infusion. Dadurch wird sichergestellt, dass die vollständige Lumoxiti-Dosis gegeben wird.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokal geltenden Anforderungen zu entsorgen.

Lagerungsbedingungen

- Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C)
- Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe folgenden Abschnitt zur Haltbarkeit.

Haltbarkeit

Lumoxiti ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Ungeöffnete Durchstechflasche:

- 4 Jahre

Lumoxiti-Konzentrat (d. h. rekonstituiertes Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats):

- Das Lumoxiti-Konzentrat sollte sofort weiter verdünnt werden.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung unverzüglich verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko für mikrobielle Kontaminationen aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen Aufbrauchfristen und Lagerbedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Lumoxiti-Lösung (d. h. verdünntes Lumoxiti-Konzentrat im zubereiteten Infusionsbeutel):

- Nach der Verdünnung des Lumoxiti-Konzentrats ist die Lumoxiti-Lösung (aus dem zubereiteten Infusionsbeutel) unverzüglich zu infundieren.
- Die Gesamtzeit ab dem Beginn der Rekonstitution des Lumoxiti Pulver zur Herstellung eines Konzentrats bis zum Beginn der Infusion darf bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) nicht mehr als 4 Stunden betragen.
- Wenn der Infusionsbeutel nicht sofort verwendet wird, lagern Sie ihn in einem Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C und verwenden sie ihn innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution der ersten Lumoxiti-Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Nicht einfrieren oder schütteln.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.