

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lumoxiti 1 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre pour solution à diluer contient 1 mg de moxétumomab pasudotox.

La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables aboutit à une concentration finale de moxétumomab pasudotox de 1 mg/mL.

Le moxétumomab pasudotox est produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.

Poudre pour solution à diluer : poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.

Solution (stabilisant) : solution limpide, incolore à légèrement jaune, de pH 6,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lumoxiti est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie à tricholeucocytes (LT) en rechute ou réfractaire après avoir reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, dont un traitement par analogue nucléosidique purique (ANP).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de Lumoxiti est de 0,04 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1, 3 et 5 de chaque cycle de 28 jours. Les patients doivent poursuivre leur traitement jusqu'à un maximum de 6 cycles, ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le traitement peut être arrêté à la discrétion du médecin si une réponse complète (RC) sans maladie résiduelle minimale (MRD) est obtenue avant 6 cycles.

Hydratation

Chez les patients pesant plus de 50 kg, 1 L de solution isotonique (p. ex. solution injectable de glucose à 50 mg/mL [5 %] et de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %] ou à 4,5 mg/mL [0,45 %]) doit être

administré par voie intraveineuse sur une durée de 2 à 4 heures avant et après chaque perfusion de Lumoxiti. Les patients pesant moins de 50 kg doivent recevoir 0,5 L.

Les patients doivent être correctement hydratés. Il leur est conseillé de boire 3 L de liquide par 24 heures les jours 1 à 8 de chaque cycle de 28 jours. Chez les patients pesant moins de 50 kg, il est recommandé de boire 2 L par jour.

L'équilibre hydrique doit être surveillé afin d'éviter une surcharge hydrique (voir rubrique 4.4).

Prémédication

Une prémédication est requise 30 à 90 minutes avant chaque perfusion de Lumoxiti, avec un antihistaminique par voie orale (p. ex. hydroxyzine ou diphenhydramine), un antipyrétique (p. ex. paracétamol) et un antagoniste des récepteurs histaminergiques H2 (p. ex. ranitidine, famotidine ou cimétidine).

En cas de réaction sévère liée à la perfusion, voir rubrique 4.4 pour plus d'informations.

Ajustements posologiques

Le traitement par Lumoxiti doit être différé et/ou arrêté pour prendre en charge les effets indésirables de la manière décrite ci-dessous.

Un syndrome hémolytique et urémique (SHU) et un syndrome de fuite capillaire (SFC) sont identifiés sur la base du tableau clinique (voir Tableau 1).

Tableau 1 Diagnostic et suivi d'un SHU et d'un SFC

	SHU	SFC
Paramètres à surveiller	Avant chaque perfusion, vérifier les paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'hémoglobine • Numération plaquettaire • Créatininémie • LDH • Bilirubine indirecte 	Avant chaque perfusion, vérifier les paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Poids • Pression artérielle • Albumine
Évaluation	Envisager un diagnostic de SHU dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'hémoglobine de 1 g/dL ou numération plaquettaire < 25 000/mm³ sans lien avec la maladie sous-jacente, et • Augmentation de la créatinine de grade 2 (1,5 à 3 fois la valeur initiale ou la limite supérieure de la normale) En cas de suspicion de SHU sur la base des éléments ci-dessus, vérifier immédiatement le taux sanguin de LDH, la bilirubine indirecte et la présence de schistocytes sur frottis sanguin afin de mettre en évidence une hémolyse.	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'augmentation du poids $\geq 10\%$ par rapport au jour 1 du cycle et d'hypotension, rechercher immédiatement un œdème périphérique, une hypoalbuminémie et des symptômes respiratoires, notamment un essoufflement et une toux. • En cas de suspicion de SFC, rechercher une diminution de la saturation du sang en oxygène et des signes d'œdème pulmonaire et/ou d'épanchements séreux.

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Les patients présentant un SHU de grade 2 ou plus doivent bénéficier de mesures symptomatiques appropriées et d'une réhydratation, avec surveillance de la biochimie sanguine, de la numération formule sanguine et de la fonction rénale (notamment surveillance de la créatininémie et/ou du DFGe) jusqu'à résolution (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 Gradation du SHU et recommandations de prise en charge

grade du SHU	administration de Lumoxiti
Grade 2 Signes de destruction des globules rouges (schistocytose) et d'insuffisance rénale légère sans conséquence clinique	Différer l'administration jusqu'à résolution de l'hémolyse et retour de la créatininémie au grade 1 ou au niveau initial. Arrêter le traitement par Lumoxiti en cas de récurrence.
Grade 3 Anomalies biologiques avec conséquences cliniques (p. ex. hémolyse avec insuffisance rénale progressive, pétéchies)	Arrêter le traitement par Lumoxiti.
Grade 4 Mise en jeu du pronostic vital (p. ex. thrombose/embolie ou hémorragie au niveau du SNC ou insuffisance rénale)	

Gradation des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Syndrome de fuite capillaire (SFC)

Les patients présentant un SFC de grade 2 ou plus doivent bénéficier de mesures symptomatiques appropriées, notamment d'une corticothérapie par voie orale ou intraveineuse, avec surveillance du poids, du taux d'albumine et de la pression artérielle jusqu'à résolution (voir rubrique 4.4).

Tableau 3 Gradation du SFC et recommandations de prise en charge

grade du SFC	administration de Lumoxiti
Grade 2 Symptomatique ; nécessitant une prise en charge	Différer l'administration jusqu'à résolution des symptômes.
Grade 3 Symptômes sévères ; nécessitant une prise en charge	Arrêter le traitement par Lumoxiti.
Grade 4 Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	

Gradation des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Augmentation de la créatinine

Pour les patients présentant une créatininémie initiale dans les limites de la normale, l'administration doit être différée pour des augmentations de la créatinine de grade 2 ou plus (plus de 1,5 fois la valeur initiale ou la limite supérieure de la normale). Le traitement par Lumoxiti doit être repris lors du retour au moins au grade 1 (1,0 à 1,5 fois la valeur initiale, ou entre la limite supérieure de la normale et 1,5 fois la limite supérieure de la normale).

Pour les patients présentant une créatininémie initiale de grade 1 ou 2, l'administration doit être différée pour des augmentations de la créatinine de grade 3 ou plus (plus de 3 fois la valeur initiale ou la limite supérieure de la normale). Le traitement par Lumoxiti doit être repris lors du retour au grade initial ou à un grade inférieur.

Voir la rubrique 4.4 pour plus d'informations sur la surveillance et l'évaluation.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés (≥ 65 ans) (voir paragraphe « Surveillance de la fonction rénale » rubrique 4.4, et paragraphe « Sujets âgés » rubriques 4.8 et 5.1).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de Lumoxiti n'est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Les données soutenant l'utilisation du moxétumomab pasudotox en cas d'insuffisance rénale modérée sont limitées. Le moxétumomab pasudotox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir paragraphe « Surveillance de la fonction rénale » rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de Lumoxiti n'est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Le moxétumomab pasudotox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Lumoxiti chez les enfants âgés de 0 à 18 ans dans le traitement de la LT.

Mode d'administration

Lumoxiti doit être administré par voie intraveineuse.

La solution diluée est administrée par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Un perfuseur équipé d'un filtre intégré de 0,22 micron stérile et à faible fixation protéique doit être utilisé.

Après la perfusion, la ligne d'administration intraveineuse doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à la même vitesse que la perfusion. Cela permet de garantir que l'intégralité de la dose de Lumoxiti est délivrée.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Des cas de SHU ont été rapportés chez des patients traités par Lumoxiti. Ce syndrome est caractérisé par la triade qui associe une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie et une insuffisance rénale progressive (voir rubrique 4.8).

Lumoxiti doit être évité chez les patients présentant des antécédents de microangiopathie thrombotique (MAT) sévère ou de SHU. L'administration prophylactique de solutés est recommandée pendant le traitement par Lumoxiti (voir rubrique 4.2). Dans l'étude 1053, les patients présentant une numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ont reçu de l'acide acétylsalicylique à faible dose les jours 1 à 8 de chaque cycle de 28 jours en prévention d'une insuffisance rénale.

La biochimie sanguine et la numération formule sanguine doivent être surveillées avant chaque dose et en fonction du tableau clinique pendant le traitement. Une surveillance en milieu de cycle est également recommandée. Un diagnostic de SHU doit être envisagé en cas de survenue d'une anémie hémolytique, d'aggravation ou d'apparition brutale d'une thrombopénie, de détérioration de la fonction rénale, d'élévation de la bilirubine et/ou de la LDH, et de mise en évidence d'une hémolyse sur la base de la présence de schistocytes sur le frottis sanguin (voir rubrique 4.2).

Les événements de type SHU peuvent mettre en jeu le pronostic vital si le traitement est retardé, avec un risque accru d'insuffisance rénale progressive nécessitant une dialyse. En cas de suspicion de SHU, il convient d'instaurer des mesures symptomatiques appropriées, avec une réhydratation et une surveillance hémodynamique, et une hospitalisation doit être envisagée en fonction du tableau clinique. Pour un SHU de grade 2, le traitement par Lumoxiti doit être différé jusqu'à résolution, et définitivement arrêté en cas de SHU de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.2).

Syndrome de fuite capillaire (SFC)

Des cas de SFC ont été rapportés chez des patients traités par Lumoxiti. Ce syndrome est caractérisé par une hypoalbuminémie, une hypotension, des symptômes de surcharge hydrique et une hémococoncentration (voir rubrique 4.8).

Le poids et la pression artérielle du patient doivent être surveillés avant chaque perfusion de Lumoxiti et en fonction du tableau clinique pendant le traitement. La survenue de signes et symptômes de SFC chez le patient doit être surveillée, incluant notamment la survenue d'une prise de poids ($\geq 10\%$ par rapport au jour 1 du cycle en cours), d'une hypotension, d'un œdème périphérique, d'un essoufflement ou d'une toux, et d'un œdème pulmonaire et/ou des épanchements séreux. En outre, les anomalies suivantes des paramètres biologiques peuvent aider à identifier un SFC : hypoalbuminémie, élévation de l'hématocrite, leucocytose et thrombocytose (voir rubrique 4.2).

Un SFC peut mettre en jeu le pronostic vital ou être fatal si le traitement est retardé. En cas d'apparition de signes ou de symptômes de SFC, les patients doivent immédiatement consulter un médecin, quel que soit le moment d'apparition des symptômes. Les patients qui développent un SFC doivent bénéficier de mesures symptomatiques appropriées, notamment d'une corticothérapie concomitante par voie orale ou intraveineuse, et être hospitalisés en fonction du tableau clinique. Pour un SFC de grade 2, le traitement par Lumoxiti doit être différé jusqu'à résolution, et définitivement arrêté en cas de SFC de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.2).

Surveillance de la fonction rénale

Les patients atteints d'un SHU, ceux âgés de ≥ 65 ans ou ceux atteints initialement d'insuffisance rénale peuvent présenter un risque accru de détérioration de la fonction rénale après le traitement par Lumoxiti (voir rubrique 4.8). Le traitement par Lumoxiti n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 29 mL/min) préexistante.

La fonction rénale doit être surveillée avant chaque perfusion de Lumoxiti et en fonction du tableau clinique pendant le traitement. L'administration de Lumoxiti doit être différée chez les patients présentant des élévations de la créatinine de grade ≥ 3 , ou en cas d'aggravation par rapport à la valeur initiale de 2 grades ou plus (voir rubrique 4.2).

Réactions liées à la perfusion

Si une réaction sévère liée à la perfusion survient, la perfusion de Lumoxiti doit être interrompue et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée. Un corticostéroïde par voie orale ou intraveineuse doit être administré environ 30 minutes avant la reprise de Lumoxiti, ou avant la ou les prochaines perfusions de Lumoxiti. Voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur la prémédication afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion.

Lumoxiti contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le moxétumomab pasudotox est une immunotoxine recombinante qui se lie spécifiquement aux lymphocytes B CD22+. Compte tenu du mécanisme d'action du moxétumomab pasudotox, aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par moxétumomab pasudotox et pendant au moins 30 jours après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données chez l'être humain ni chez l'animal permettant d'évaluer le risque associé à l'utilisation du moxétumomab pasudotox pendant la grossesse. Compte tenu de son mécanisme d'action et des effets indésirables observés chez des singes femelles non gravides, notamment une perte de poids, le moxétumomab pasudotox pourrait provoquer une toxicité maternelle et embryofœtale en cas d'administration à une femme enceinte. Le moxétumomab pasudotox ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence du moxétumomab pasudotox dans le lait maternel, son absorption et ses effets sur l'enfant allaité, ni sur ses effets sur la production de lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Lumoxiti, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la patiente.

Fertilité

Aucun effet indésirable n'a été observé sur le poids ou l'histopathologie des organes génitaux après l'administration de moxétumomab pasudotox à des singes sexuellement matures. Il n'y a pas de données disponibles permettant de déterminer directement les effets potentiels sur la fertilité humaine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lumoxiti n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance global de Lumoxiti est basé sur les données de 80 patients de l'étude 1053 (une étude de phase III).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) de tout grade étaient : œdème (52,5 %), nausées (35,0 %), réactions liées à la perfusion (25,0 %), hypoalbuminémie (21,3 %), et augmentation des transaminases (21,3 %). L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent était le SHU (6,3 %).

Des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement par Lumoxiti sont survenus chez 10,0 % des patients. L'effet indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement par Lumoxiti le plus fréquent était le SHU (5,0 %). L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné des reports d'administration était l'augmentation de la créatininémie (2,5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La catégorie de fréquence pour chaque effet indésirable est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 Effets indésirables chez les patients atteints de LT et traités par Lumoxiti (n = 80)

SOC	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Syndrome hémolytique et urémique	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoalbuminémie ^a	Très fréquent
Affections vasculaires	Syndrome de fuite capillaire	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème ^b	Très fréquent
Investigations	Augmentation des transaminases ^c	Très fréquent
	Augmentation de la créatininémie	Très fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réaction liée à la perfusion ^d	Très fréquent

^a Hypoalbuminémie : inclut les termes préférentiels (PT) « hypoalbuminémie » et « albumine sanguine diminuée »

^b Œdème : inclut tous les PT « œdème périphérique », « œdème », « œdème localisé », « œdème de la face », « œdème périorbitaire » et « gonflement périphérique »

^c Augmentation des transaminases : inclut « aspartate aminotransférase augmentée » et/ou « alanine aminotransférase augmentée »

^d Réactions liées à la perfusion : inclut tous les événements, quel que soit le lien de causalité, rapportés par l'investigateur ou définis rétrospectivement par la co-occurrence d'au moins 2 événements de type céphalées, sensation vertigineuse, hypotension, myalgie, fièvre, frissons, nausées et/ou vomissements le jour de la perfusion du médicament à l'étude

Description d'effets indésirables particuliers

SHU

Dans l'étude 1053 chez les patients atteints de LT et traités par Lumoxiti, des cas de SHU sont survenus chez 8,8 % des patients, avec des cas de grade 3 chez 5,0 % et de grade 4 chez 1,3 %.

Le délai médian d'apparition d'un SHU était de 33 jours (min-max : 9-92), ce type d'événement pouvant survenir au cours de tout cycle de traitement par Lumoxiti. La plupart des cas de SHU sont survenus dans les 9 premiers jours (min-max : 1-16) d'un cycle de traitement. Le délai médian de résolution du SHU était de 23,5 jours (min-max : 2-44). Tous les cas se sont résolus, y compris chez les patients ayant arrêté leur traitement par Lumoxiti.

La clairance de la créatinine médiane en fin de traitement (estimée par la formule de Cockcroft-Gault) était plus élevée chez les patients sans SHU (89 mL/min, min-max : 42-195) que chez les patients avec SHU (76 mL/min, min-max : 19-96).

Pour plus d'informations sur la prise en charge clinique du SHU, voir rubrique 4.4.

SFC

Dans l'étude 1053 chez les patients atteints de LT et traités par Lumoxiti, des cas de SFC sont survenus chez 8,8 % des patients, la majorité des cas étant de grade 2. Des événements de grade 4 ont été observés chez 2,5 % des patients.

Le délai médian d'apparition d'un SFC était de 37 jours (min-max : 5-92), ce type d'événement pouvant survenir au cours de tout cycle de traitement. La plupart des cas de SFC sont survenus dans les 9 premiers jours (min-max : 1-24) d'un cycle de traitement. Tous les cas de SFC se sont résolus, avec un délai médian de résolution de 36 jours (min-max : 10-53).

Pour plus d'informations sur la prise en charge clinique du SFC, voir rubrique 4.4.

Augmentation de la créatininémie

Dans l'étude 1053, des augmentations de la créatinine allant jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 11,3 % des patients. À la fin du traitement, la créatininémie était dans les limites de la normale pour la majorité des patients (82,5 %). La créatininémie est restée élevée, au-dessus du grade 2 chez 5 % des patients, deux de ces patients présentant un SHU de grade 3 ou 4.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion rapportées par l'investigateur ou définies rétrospectivement par la présence d'au moins deux symptômes de type céphalées, sensation vertigineuse, hypotension, myalgie, fièvre, frissons, nausées et/ou vomissements le jour du traitement par le médicament à l'étude sont survenues chez 25 % des patients, avec des cas de grade 3 chez 2,5 % des patients. Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir pendant tout cycle de traitement par Lumoxiti (voir rubrique 4.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Dans l'étude 1053, 39 % des patients traités par Lumoxiti étaient âgés de 65 ans ou plus. À l'inclusion et à la fin du traitement, les patients âgés de ≥ 65 ans avaient une clairance de la créatinine médiane plus faible que les patients âgés de < 65 ans (78 et 69 mL/min versus 114 et 98 mL/min, respectivement).

Immunogénicité

Dans l'étude 1053, 88 % (70/80) des patients étaient positifs au test des anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADAs) (avant ou après le traitement). Cinquante-huit pourcent (45/77) des patients ont eu un résultat positif au test des ADAs avant tout traitement par moxétumomab pasudotox, et 66 % (49/74) des patients ont eu un résultat positif au test des ADAs au cours du traitement. Des anticorps neutralisants contre le moxétumomab pasudotox ont été détectés chez 84 % des patients (67/80) à tout moment. Aucun effet cliniquement pertinent des ADAs sur la sécurité n'a été identifié. Voir paragraphe « Immunogénicité » rubrique 5.2.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage avec moxétumomab pasudotox. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes ou de symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, autres antinéoplasiques, Code ATC : L01XC34

Mécanisme d'action

Le moxétumomab pasudotox est une immunotoxine ciblant le cluster de différenciation CD22, conçue pour diriger l'action cytotoxique de l'exotoxine de *Pseudomonas* tronquée sur les cellules qui expriment le récepteur CD22. CD22 est une protéine transmembranaire spécifique des lymphocytes B dont la densité est similaire ou plus importante dans les cellules de LT par rapport aux lymphocytes B normaux. Les données non cliniques indiquent que l'activité anticancéreuse du moxétumomab pasudotox est due à la liaison de l'immunotoxine aux cellules tumorales exprimant CD22, suivie de

l'internalisation du complexe Lumoxiti-CD22 et du processus de libération de l'exotoxine PE38 active. L'exotoxine est transloquée vers le cytosol où elle inactive le facteur d'élongation de type 2 (EF-2), causant ainsi l'inhibition de la synthèse des protéines, ce qui conduit à la mort cellulaire par apoptose.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de LT, le traitement par Lumoxiti a entraîné une réduction des lymphocytes B CD19+ circulants. Dans l'étude 1053, les lymphocytes B CD19+ circulants ont été réduits de 89 % par rapport à l'inclusion après les trois premières perfusions de Lumoxiti. Cette réduction s'est maintenue pendant au moins un mois après le traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la tolérance de Lumoxiti ont été évaluées dans l'étude 1053, une étude de phase III multicentrique et monobras, chez des patients atteints de LT en rechute/réfractaire. L'étude 1053 a été conduite chez des patients présentant une LT ou une LT variante confirmée histologiquement, ayant reçu au moins 2 traitements systémiques antérieurs, dont 1 ANP, et nécessitant un traitement sur la base d'au moins un des critères suivants : neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$, plaquettes $< 100 \times 10^9/L$, hémoglobine $< 10 \text{ g/dL}$ ou splénomégalie symptomatique.

Les patients ayant reçu une chimiothérapie, une immunothérapie ou une radiothérapie dans les 4 semaines précédant le début du traitement, les patients ayant reçu une allogreffe de moelle osseuse, les patients présentant des métastases cérébrales connues, un décollement rétinien ou choroïdien ou une maladie non contrôlée telle qu'une infection non contrôlée, ont été exclus de l'étude. Les autres critères d'exclusion étaient des antécédents de thrombo-embolie, d'hypercoagulabilité congénitale connue, de microangiopathie thrombotique/SHU ou des signes cliniques de coagulation intravasculaire disséminée sévère.

Au total, 80 patients ont été inclus ; 77 présentaient une LT classique et 3 une LT variante. L'âge médian était de 60 (min-max : 34-84) ans, 79 % des patients étaient des hommes et 94 % étaient des Caucasiens lors de l'analyse principale. À l'inclusion, 98 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (min-max : 2-11) ; tous les patients avaient déjà reçu un traitement par ANP, dont 29 % en association avec le rituximab. Les autres traitements antérieurs les plus fréquents étaient le rituximab en monothérapie (51 %), l'interféron alpha (25 %) et un inhibiteur de BRAF (18 %). À l'inclusion, 33 % des patients (26/80) présentaient un faible taux d'hémoglobine ($< 10 \text{ g/dL}$), 68 % des patients (54/80) présentaient une neutropénie ($< 1,0 \times 10^9/L$) et 84 % des patients (67/80) avaient une numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$. Près de la moitié des patients (48 %) présentaient une splénomégalie à l'inclusion. Pendant la sélection, 23,8 % des patients avaient une infection en cours, qui a été correctement contrôlée ou résolue avant le début du traitement.

Les patients ont reçu Lumoxiti à raison de 0,04 mg/kg en perfusion intraveineuse sur 30 minutes les jours 1, 3 et 5 de chaque cycle de 28 jours pendant un maximum de 6 cycles ou jusqu'à la documentation d'une réponse complète (RC), la progression de la maladie, l'initiation d'un autre traitement ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Environ 63 % des patients sont parvenus au terme de 6 cycles et 15 % des patients ont terminé le traitement avant 6 cycles avec documentation d'une RC sans maladie résiduelle minimale (MRD). Un comité de revue indépendant (*independent review committee*, IRC) a réalisé les évaluations d'efficacité à l'aide de critères sanguins, médullaires et d'imagerie adaptés des études antérieures sur la LT et des recommandations de consensus.

Le critère de jugement principal de l'efficacité de l'étude 1053 était une RC durable, confirmée par le maintien de la rémission hématologique (hémoglobine $\geq 11,0 \text{ g/dL}$, neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ sans transfusions ni facteur de croissance pendant au moins 4 semaines) plus de 180 jours après la RC évaluée par l'IRC.

Au moment de l'analyse finale (date de point 29 avril 2019), le suivi médian était de 24,6 mois (min-max : 1-72). Les résultats d'efficacité de l'étude 1053 sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LT dans l'étude 1053

	Analyse finale
	IRC (N=80)
RC durable, RC avec RH, durée de la RH	
RC durable (%) [IC 95 %]	36 [26, 48]
RC avec RH \geq 360 jours, (%) [IC 95 %]	33 [22, 44]
Durée de la RH à partir du début de la RC, médiane en mois [min-max]	63 [36, 63]
RC et délai d'obtention de la RC	
RC ^a (%) [IC 95 %]	41 [30, 53]
Délai d'obtention de la RC, médiane en mois [min-max]	6 [5.7, 6.2]
Durée de la RC, médiane en mois [min-max]	63 [36, 63]
RH, durée de la RH et délai d'obtention de la RH	
Taux de RH (%) [IC 95 %]	80 [70, 88]
Délai d'obtention de la RH, médiane en mois [min-max]	1 [1.0, 1.2]
Durée de la RH à partir du début de la RH, médiane en mois [min-max]	46 [26, 72]
RG, délai d'obtention de la RG, durée de la RG	
Taux de RG (%) [IC 95 %]	75 [64, 84]
Délai d'obtention de la RG, médiane en mois [min-max]	6 [5.7, 5.9]
Durée de la RG, médiane en mois [min-max]	67 [25, 67]
Réponse partielle (RP) ^b (%)	34
Maladie stable (MS) ^c (%)	15

IRC = évalué par le comité de revue indépendant ; RH = rémission hématologique ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RG = réponse globale.

^a Une RC est définie comme la disparition des tricholeucocytes de la moelle osseuse évaluée par coloration de routine à l'hématoxyline et à l'éosine, la résolution radiologique de la lymphadénopathie et/ou de l'organomégalie préexistante, et la rémission hématologique.

^b Une RP est définie comme une diminution de \geq 50 % ou une normalisation ($<$ 500/mm³) du nombre de lymphocytes dans le sang périphérique, une réduction de la lymphadénopathie et/ou de l'organomégalie préexistante, et la rémission hématologique.

^c Une MS est définie comme une diminution de \geq 50 % du nombre de lymphocytes dans le sang périphérique, une réduction de la lymphadénopathie et/ou de l'organomégalie préexistante, et la rémission hématologique ou une amélioration de 50 % par rapport à la valeur initiale des paramètres hématologiques si les critères de la rémission hématologique ne sont pas remplis.

La MRD a été évaluée par l'IRC par analyse immunohistochimique des biopsies de moelle osseuse. Au moment de l'analyse finale, sur les 33 patients ayant obtenu une RC évaluée par l'IRC, 82 % (27/33) étaient MRD-négatifs et 26 des 29 patients (89,7 %) ayant obtenu une RC durable étaient MRD-négatifs. La durée médiane de la RC était de 12,0 mois pour les patients MRD-positifs (n = 6) et de 62,8 mois pour les patients MRD-négatifs (n = 27).

Des analyses en sous-groupes préspecifiées des critères d'évaluation principal et secondaires ont été réalisées pour la population ITT, en fonction de l'âge ($<$ 65 ans, \geq 65 ans), du sexe, du statut splénique initial (splénectomie, $<$ 14 cm, \geq 14 cm), du nombre de traitements antérieurs par ANP (1, 2, $>$ 2) et de l'histologie de la LT (classique, variante). Les analyses ont montré que l'effet sur le taux de RC durable et le taux de RC dans la majorité des sous-groupes évalués était en adéquation avec les résultats obtenus pour la population ITT. Pour les patients âgés de \geq 65 ans, le taux de RC durable était de 19 % (IC 95 % : 8 %, 38 %) et le taux de RC évalué par l'IRC était de 26 % (IC 95 % : 12 %, 47 %). Les données sont limitées pour les sous-groupes splénectomie et LT variante. Aucune RC n'a été rapportée ; 2 patients sur 4 dans le sous-groupe splénectomie et 1 patient sur 3 dans le sous-groupe LT variante ont obtenu une RP.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lumoxiti dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la LT (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autre information

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du moxétumomab pasudotox a été étudiée chez 68 patients atteints de LT à des doses de 0,04 mg/kg administrées par voie intraveineuse sur 30 minutes les jours 1, 3 et 5 d'un cycle de 28 jours. L'exposition PK a augmenté après les perfusions ultérieures par rapport à la première perfusion, ce qui est probablement lié à la déplétion des lymphocytes B malins après le traitement par moxétumomab pasudotox et à la réduction résultante de l'effet de puits de CD22. Toutes les concentrations résiduelles étaient négligeables, ce qui indique l'absence d'accumulation systémique de moxétumomab pasudotox.

Distribution

D'après une analyse PK non compartimentale et conforme avec la restriction au liquide extracellulaire, le volume de distribution moyen du premier cycle au jour 5 était de 6,06 L, avec une variabilité interindividuelle (CV) de 46,3 %.

Biotransformation

La voie exacte du métabolisme du moxétumomab pasudotox n'a pas été caractérisée. Comme les autres protéines thérapeutiques, le moxétumomab pasudotox devrait subir une dégradation protéolytique en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques.

Élimination

D'après une analyse PK non compartimentale, la moyenne estimée (CV %) de la clairance systémique du premier cycle au jour 5 de moxétumomab pasudotox était de 4,8 L/h (82,3 %) et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne était de 2,32 heures (0,17-57,4 heures). La demi-vie d'élimination après la première dose (cycle 1 jour 1) n'a pu être estimée que chez 6 patients sur 68 ($t_{1/2}$ moyen = 0,98 heure).

Les principales voies d'élimination du moxétumomab pasudotox sont supposées inclure l'internalisation médiée par CD22 et la protéolyse ou le catabolisme. L'excrétion rénale n'a pas été étudiée pour le moxétumomab pasudotox. Les données d'un composé précurseur similaire indiquent que la protéine intacte est excrétée dans l'urine. Cependant, l'excrétion rénale ne devrait pas être une voie d'élimination majeure en raison de la taille moléculaire.

Populations particulières

L'âge (34 à 84 ans), le sexe, l'origine ethnique, l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > LSN à 1,5 x LSN ou ASAT > LSN ; n = 7) et l'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 60-89 mL/min ; n = 19) n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la PK du moxétumomab pasudotox, d'après une analyse des données PK non compartimentales par co-variables. Avec la dose dépendante du poids corporel, une tendance à l'augmentation de l'exposition a été observée avec l'augmentation du poids. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de ces caractéristiques démographiques.

Le moxétumomab pasudotox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (bilirubine totale > 1,5 fois la LSN, ASAT = quelle que soit la valeur) et d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine \leq 60 mL/min).

Immunogénicité

On observe une tendance à une réduction de la C_{max} avec une augmentation du titre d'ADA lors des cycles de traitement ultérieurs (cycle 3 et suivants) ; toutefois, ces résultats ne sont pas concluants en

raison des limites de la méthode bioanalytique pour le moxétumomab pasudotox à des titres d'ADA élevés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude n'a été conduite afin d'évaluer le potentiel carcinogène ou génotoxique du moxétumomab pasudotox.

Toxicité en administration répétée

Le moxétumomab pasudotox a été étudié chez le singe cynomolgus pendant 13 semaines. Aux doses ≥ 10 fois la dose recommandée chez l'être humain, une dégénérescence minimale à modérée du tissu cardiaque a été observée au microscope, sans modification correspondante à l'ECG. Aux doses correspondant à environ 34 fois la dose recommandée chez l'être humain, des signes microscopiques de gliose et de dégénérescence axonale ont été observés dans le cerveau et la moelle épinière, respectivement, avec des observations de tremblements corporels.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de fertilité n'a été conduite chez l'animal avec le moxétumomab pasudotox. Dans une étude de toxicité en administration répétée de 3 mois conduite chez des singes cynomolgus sexuellement matures, aucune observation défavorable sur les organes génitaux des mâles ou des femelles n'a été observé à des doses correspondant à environ 34 fois la dose recommandée chez l'être humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution à diluer

Phosphate monosodique monohydraté

Saccharose

Glycine

Polysorbate 80

Hydroxyde de sodium

Solution (stabilisant)

Acide citrique monohydraté

Citrate de sodium

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Lumoxiti et le chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans des poches de perfusion intraveineuse en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.

Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Concentré de Lumoxiti (c'est-à-dire la poudre de Lumoxiti reconstituée pour le concentré)

Le concentré de Lumoxiti doit être dilué immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de reconstitution permet d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après reconstitution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Solution de Lumoxiti (c'est-à-dire le concentré de Lumoxiti dilué dans la poche de perfusion préparée)

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou pendant 4 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lumoxiti 1 mg poudre pour solution à diluer se présente dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'une capsule en aluminium de type flip-off bleu foncé.

La solution (stabilisant) de 1 mL se présente dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'une capsule en aluminium de type flip-off gris foncé.

Chaque boîte contient :

- 2 flacons de poudre pour solution à diluer et 1 flacon de solution (stabilisant) ou
- 3 flacons de poudre pour solution à diluer et 1 flacon de solution (stabilisant)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A usage unique seulement. La poudre pour solution à diluer Lumoxiti doit être reconstituée et diluée par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique.

Étape 1 : Calculer la dose

- Calculer la dose (mg) et le nombre de flacons de poudre pour solution à diluer Lumoxiti (1 mg/flacon) à reconstituer.

Nombre de flacons de poudre pour solution à diluer Lumoxiti = $\frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{poids du patient (kg)}}{1 \text{ mg/flacon}}$

- Ne pas arrondir à l'unité inférieure pour des flacons partiels. Par exemple, une personne pesant 55 kg aura besoin de 3 flacons de poudre pour solution à diluer Lumoxiti.
- Personnaliser la posologie en fonction du poids du patient avant la première dose du premier cycle de traitement.

- Une modification de dose ne doit être faite entre deux cycles que si une variation du poids de plus de 10 % est observée par rapport au poids utilisé pour calculer la première dose du premier cycle de traitement. Aucune modification de dose ne doit être faite en cours de cycle.

Étape 2 : Reconstituer les flacons de Lumoxiti

La poudre pour solution à diluer Lumoxiti doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables. L'eau pour préparations injectables n'est pas fournie dans l'emballage.

Une solution (stabilisant) est fournie dans la boîte de Lumoxiti et est ajoutée à la poche de perfusion avant l'ajout de la poudre pour solution à diluer reconstituée. **Ne pas utiliser cette solution (stabilisant) pour la reconstitution de la poudre pour solution à diluer.**

- Reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer Lumoxiti avec 1,1 mL d'eau pour préparations injectables.
 - Diriger l'eau pour préparations injectables vers les parois du flacon, et pas directement sur la poudre lyophilisée.
 - La concentration finale dans le flacon de la poudre de Lumoxiti reconstituée pour le concentré (c'est-à-dire le concentré de Lumoxiti) est de 1 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète. Retourner le flacon pour s'assurer que l'intégralité de la poudre dans le flacon est dissoute. Ne pas agiter.
- Inspecter visuellement pour s'assurer que le concentré de Lumoxiti est limpide à légèrement opalescent, incolore à légèrement jaune, et exempt de particules visibles. Ne pas utiliser si la solution est trouble, de couleur anormale ou si elle contient des particules.

Après la reconstitution, procéder immédiatement à l'opération de dilution décrite aux étapes 3 et 4. Ne pas stocker le Lumoxiti concentré.

Étape 3 : Préparer la poche de perfusion

La solution (stabilisant) doit être ajoutée à la poche de perfusion uniquement. La solution (stabilisant) doit être ajoutée à la poche de perfusion avant l'ajout du concentré de Lumoxiti. Un seul flacon de solution (stabilisant) doit être utilisé par poche de perfusion. Tout flacon supplémentaire de solution (stabilisant) doit être jeté.

- Prendre une poche de perfusion de 50 mL contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Ajouter 1 mL de solution (stabilisant) à la poche de perfusion.
 - Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.

Étape 4 : Ajouter le concentré de Lumoxiti à la poche de perfusion

Prélever le volume requis (calculé à l'étape 1) du concentré de Lumoxiti du ou des flacon(s) reconstitué(s).

- Injecter le concentré de Lumoxiti du ou des flacons reconstitué(s) dans la poche de perfusion contenant 50 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection et 1 mL de solution (stabilisant).
- Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Inspecter visuellement le concentré de Lumoxiti dilué (c'est-à-dire la solution de Lumoxiti). Ne pas utiliser si cette solution est trouble ou contient des particules.

Après cette étape de dilution, perfuser la solution de Lumoxiti (à partir de la poche de perfusion finale) immédiatement (Étape 5).

Étape 5 : Administrer Lumoxiti

- Administrer immédiatement la solution de Lumoxiti par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Utiliser un perfuseur équipé d'un filtre intégré de 0,22 micron stérile et à faible fixation protéique.
- Ne pas mélanger Lumoxiti ni le perfuser avec d'autres médicaments.
- Après la perfusion, rincer la ligne d'administration intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à la même vitesse que la perfusion. Cela permet de garantir que l'intégralité de la dose de Lumoxiti est délivrée.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr, Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienne
Autriche

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
PASS non interventionnelle : Afin d'évaluer plus en détails la sécurité et l'efficacité du moxétumomab pasudotox en pratique clinique courante pour le traitement des patients atteints de LT en rechute ou réfractaire (qui ont reçu au moins 2 thérapies systémiques préalables, y compris un traitement préalable par un ANP), le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'une étude basée sur les données d'un registre de maladies chez les patients atteints de LT selon un protocole convenu.	Chaque année, dans le cadre de la réévaluation annuelle

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lumoxiti 1 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
moxétumomab pasudotox

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 1 mg de moxétumomab pasudotox.
Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, chaque flacon contient 1 mg/mL de moxétumomab pasudotox.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre pour solution à diluer
Phosphate monosodique monohydraté
Saccharose
Glycine
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium

Solution (stabilisant)
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
2 flacons de poudre pour solution à diluer
3 flacons de poudre pour solution à diluer
1 flacon de solution (stabilisant) - à ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lumoxiti 1 mg poudre pour solution à diluer
moxétumomab pasudotox
Voie IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

AstraZeneca

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE SOLUTION (STABILISANT)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solution (stabilisant)
Lumoxiti

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

À ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium
AstraZeneca

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient

Lumoxiti 1 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion moxétumomab pasudotox

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lumoxiti et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Lumoxiti
3. Comment Lumoxiti sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lumoxiti
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lumoxiti et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lumoxiti ?

Lumoxiti contient la substance active moxétumomab pasudotox.

Dans quels cas Lumoxiti est-il utilisé ?

Lumoxiti est utilisé seul pour traiter un cancer rare appelé leucémie à tricholeucocytes (LT) dans lequel la moelle osseuse produit des globules blancs anormaux. Il est destiné à être utilisé chez les adultes lorsque :

- le cancer est réapparu ou
- le traitement précédent n'a pas fonctionné.

Lumoxiti est destiné aux patients qui ont reçu au moins 2 autres traitements pour leur LT, dont un type de médicament appelé analogue nucléosidique purique.

Comment agit Lumoxiti ?

Lumoxiti agit en se liant aux cellules qui sont porteuses d'une protéine appelée CD22. Les cellules de LT possèdent cette protéine. Une fois lié aux cellules de LT, ce médicament délivre une substance dans les cellules qui entraîne leur mort.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Lumoxiti

N'utilisez jamais Lumoxiti :

- si vous êtes allergique au moxétumomab pasudotox ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Lumoxiti si vous :

- Avez eu une maladie des vaisseaux sanguins et des reins appelée syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le SHU est un effet indésirable grave de Lumoxiti (voir rubrique 4).
- Avez eu des caillots qui se sont formés dans de petits vaisseaux sanguins dû à une pathologie appelée microangiopathie thrombotique sévère (MAT).
- Avez vécu une situation dans laquelle du liquide s'échappe de vos petits vaisseaux sanguins pour aller dans votre corps, appelée syndrome de fuite capillaire (SFC). Le SFC est un effet indésirable grave de Lumoxiti (voir rubrique 4).
- Avez des problèmes rénaux.

Les patients qui ont déjà présenté l'une des conditions ci-dessus peuvent être plus à risque de les ressentir à nouveau pendant le traitement par Lumoxiti. Si vous pensez que l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

Examens et contrôles

Avant et pendant le traitement par Lumoxiti, votre médecin pourra vérifier votre tension artérielle ainsi que votre poids, et réaliser certains examens. Par exemple, des analyses de sang et d'urine peuvent être nécessaires pour vérifier le bon fonctionnement de vos reins.

Enfants et adolescents

Lumoxiti ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents car il n'a pas été étudié chez les patients atteints de LT âgés de moins de 18 ans en raison de l'extrême rareté des LT dans ces groupes d'âge.

Autres médicaments et Lumoxiti

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Contraception, grossesse et allaitement

Contraception

Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Lumoxiti et au moins 30 jours après votre dernière dose. Adressez-vous à votre médecin pour déterminer les méthodes de contraception les plus appropriées.

Grossesse

Informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse. En effet, Lumoxiti pourrait nuire à votre enfant à naître.

- N'utilisez pas Lumoxiti pendant la grossesse, à moins que vous et votre médecin conveniez qu'il s'agit du médicament le plus approprié pour vous.
- Si vous tombez enceinte pendant le traitement par Lumoxiti, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si Lumoxiti passe dans le lait maternel.

- Vous et votre médecin devrez décider ce qui est le mieux pour vous et votre bébé.
- Cela signifie que vous ne devrez pas allaiter pour recevoir Lumoxiti ou que vous pourrez allaiter mais pas recevoir Lumoxiti.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lumoxiti ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si vous pensez ne pas pouvoir vous concentrer suffisamment et réagir rapidement, vous devez faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

Lumoxiti contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Lumoxiti

Ce médicament doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé. Lumoxiti vous sera administré dans un hôpital ou une clinique, par un médecin ou par un(e) infirmier/ère expérimenté(e).

Le médecin déterminera la dose qui vous sera administrée en fonction de votre poids.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera Lumoxiti par perfusion (goutte à goutte) dans une veine (intraveineuse) sur 30 minutes les jours 1, 3 et 5 de chaque cycle de traitement de 28 jours. Vous pourrez recevoir jusqu'à 6 cycles de traitement. Votre médecin décidera de combien de cycles de traitement vous avez besoin.

Avant chaque perfusion de Lumoxiti, on vous donnera d'autres médicaments pour aider à diminuer les effets indésirables, incluant les réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4).

On vous administrera des solutés par perfusion avant et après chaque perfusion de Lumoxiti pour aider à prévenir la survenue d'un SHU. Le SHU est un effet indésirable grave de ce médicament (voir rubrique 4). Il est important de boire 2 à 3 litres de liquide par jour pendant les 8 premiers jours de chaque cycle de 28 jours, conformément aux recommandations de votre médecin.

Si vous oubliez un rendez-vous pour recevoir Lumoxiti

Appelez immédiatement votre médecin pour programmer un nouveau rendez-vous. Il est très important que vous receviez toutes les perfusions prévues.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lumoxiti peut provoquer des effets indésirables graves. Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants car ils devront peut-être être traités et votre traitement par Lumoxiti devra peut-être être différé ou arrêté :

- Diarrhée sanglante, douleurs à l'estomac, vomissements, fièvre, sensation de fatigue, confusion, diminution de la quantité d'urines ou urines foncées ou saignements inhabituels ou bleus. Il peut s'agir des symptômes d'une maladie des vaisseaux sanguins et des reins appelée syndrome hémolytique et urémique (SHU) (**fréquent**, peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- Prise rapide de poids, baisse de la pression artérielle, étourdissements ou vertiges, gonflement au niveau des bras ou des jambes, essoufflement ou toux. Il peut s'agir de symptômes d'une fuite de liquide des petits vaisseaux sanguins dans votre corps, appelé syndrome de fuite capillaire (SFC) (**fréquent**, peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- Des réactions au cours de la perfusion peuvent survenir à tout moment pendant la perfusion et pendant tout cycle de traitement (**très fréquent**, peut affecter plus d'1 personne sur 10). Les

symptômes peuvent être des maux de tête, des vertiges, une baisse de la pression artérielle, des douleurs musculaires, de la fièvre, des frissons, des nausées ou des vomissements.

Autres effets indésirables :

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- gonflement au niveau du visage, des yeux, des bras et des jambes (oedèmes)
- diminution de la quantité de protéine appelée albumine dans le sang
- augmentation du taux d'enzymes hépatiques
- augmentation du taux de créatinine dans le sang
- nausées

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lumoxiti

Lumoxiti vous sera administré dans un hôpital ou dans une clinique et le professionnel de santé sera responsable de sa conservation. Les détails des conditions de conservation sont les suivants :

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :

- À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
- À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lumoxiti

- La substance active est le moxétumomab pasudotox. Chaque flacon de poudre contient 1 mg de moxétumomab pasudotox. Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, chaque flacon contient 1 mg/mL de moxétumomab pasudotox.
- Les autres composants de la poudre sont : phosphate monosodique monohydraté, saccharose, glycine, polysorbate 80 et hydroxyde de sodium (voir rubrique 2, paragraphe « Lumoxiti contient du sodium »).
- La solution (stabilisant) contient : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Lumoxiti et contenu de l'emballage extérieur

Lumoxiti est une poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.

- La poudre est blanche à blanc cassé.
- La solution (stabilisant) est une solution limpide incolore à légèrement jaune.

Chaque boîte de Lumoxiti contient soit :

- 2 flacons de poudre pour solution à diluer et 1 flacon de solution (stabilisant) ou
- 3 flacons de poudre pour solution à diluer et 1 flacon de solution (stabilisant)

La poudre pour solution à diluer et la solution (stabilisant) se présentent dans des flacons séparés en verre munis d'un bouchon et d'une capsule en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen
6545CG
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

Portugal

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d'administration

Lumoxiti doit être administré par voie intraveineuse.

Lumoxiti poudre pour solution à diluer doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique.

Étape 1 : Calculer la dose

- Calculer la dose (mg) et le nombre de flacons de poudre pour solution à diluer Lumoxiti (1 mg/flacon) à reconstituer.

$$\text{Nombre de flacons de poudre pour solution à diluer Lumoxiti} = \frac{0,04 \text{ mg/kg} \times \text{poids du patient (kg)}}{1 \text{ mg/flacon}}$$

- Ne pas arrondir à l'unité inférieure pour des flacons partiels. Par exemple, une personne pesant 55 kg aura besoin de 3 flacons de poudre pour solution à diluer Lumoxiti.
- Personnaliser la posologie en fonction du poids du patient avant la première dose du premier cycle de traitement.
 - Une modification de dose ne doit être faite entre deux cycles que si une variation du poids de plus de 10 % est observée par rapport au poids utilisé pour calculer la première dose du premier cycle de traitement. Aucune modification de dose ne doit être faite en cours de cycle.

Étape 2 : Reconstituer les flacons de Lumoxiti

La poudre pour solution à diluer Lumoxiti doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables. L'eau pour préparations injectables n'est pas fournie dans l'emballage.

Une solution (stabilisant) est fournie dans la boîte de Lumoxiti et est ajoutée à la poche de perfusion avant l'ajout de la poudre pour solution à diluer reconstituée. **Ne pas utiliser cette solution (stabilisant) pour la reconstitution de la poudre pour solution à diluer.**

- Reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer Lumoxiti avec 1,1 mL d'eau pour préparations injectables.
 - Diriger l'eau pour préparations injectables vers les parois du flacon, et pas directement sur la poudre lyophilisée.
 - La concentration finale dans le flacon de la poudre de Lumoxiti reconstituée pour le concentré (c'est-à-dire le concentré de Lumoxiti) est de 1 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète. Retourner le flacon pour s'assurer que l'intégralité de la poudre dans le flacon est dissoute. Ne pas agiter.
- Inspecter visuellement pour s'assurer que le concentré de Lumoxiti est limpide à légèrement opalescent, incolore à légèrement jaune, et exempt de particules visibles. Ne pas utiliser si la solution est trouble, de couleur anormale ou si elle contient des particules.

Après la reconstitution, procéder immédiatement à l'opération de dilution décrite à l'Étape 3. Ne pas stocker le concentré de Lumoxiti.

Étape 3 : Préparer la poche de perfusion

La solution (stabilisant) doit être ajoutée à la poche de perfusion uniquement. La solution (stabilisant) doit être ajoutée à la poche de perfusion avant l'ajout du concentré de Lumoxiti. Un seul flacon de solution (stabilisant) doit être utilisé par poche de perfusion. Tout flacon supplémentaire de solution (stabilisant) doit être jeté.

- Prendre une poche de perfusion de 50 mL contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Ajouter 1 mL de solution (stabilisant) à la poche de perfusion.
 - Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.

Étape 4 : Ajouter le concentré de Lumoxiti à la poche de perfusion

Prélever le volume requis (calculé à l'étape 1) du concentré de Lumoxiti du ou des flacon(s) reconstitué(s).

- Injecter le concentré de Lumoxiti du ou des flacons reconstitué(s) dans la poche de perfusion contenant 50 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection et 1 mL de solution (stabilisant).
- Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Inspecter visuellement le concentré de Lumoxiti dilué (c'est-à-dire la solution de Lumoxiti). Ne pas utiliser si cette solution est trouble ou contient des particules.

Après cette étape de dilution, perfuser la solution de Lumoxiti (à partir de la poche de perfusion finale) immédiatement (Étape 5).

Étape 5 : Administrer Lumoxiti

Lumoxiti doit être administré par voie intraveineuse.

- Administrer immédiatement la solution de Lumoxiti par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Utiliser un perfuseur équipé d'un filtre intégré de 0,22 micron stérile et à faible fixation protéique.
- Ne pas mélanger Lumoxiti ni le perfuser avec d'autres médicaments.
- Après la perfusion, rincer la ligne d'administration intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à la même vitesse que la perfusion. Cela permet de garantir que l'intégralité de la dose de Lumoxiti est délivrée.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Conditions de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir la section ci-dessous sur la durée de conservation.

Durée de conservation

Lumoxiti est réservé à un usage unique.

Flacon non ouvert :

- 4 ans.

Concentré de Lumoxiti (c'est-à-dire la poudre de Lumoxiti reconstituée pour le concentré) :

- Le concentré de Lumoxiti doit être dilué immédiatement.
- D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de reconstitution permet d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après reconstitution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Solution de Lumoxiti (c'est-à-dire le concentré de Lumoxiti dilué dans la poche de perfusion préparée) :

- Après la dilution du concentré de Lumoxiti, perfuser la solution de Lumoxiti (dans la poche de perfusion finale) immédiatement.
- La durée totale écoulée entre la reconstitution initiale du flacon de poudre pour solution à diluer Lumoxiti et le début de la perfusion ne doit pas dépasser 4 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C).
- Si la poche de perfusion n'est pas utilisée immédiatement, conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et utiliser dans les 24 heures suivant la première perforation du flacon de poudre pour solution à diluer Lumoxiti. Ne pas congeler ni agiter.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES, PRÉSENTÉES PAR
L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.

Ce médicament n'est plus autorisé