

▼ 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

Pixuvri 29 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient une dose de dimaléate de pixantrone équivalente à 29 mg de pixantrone.

Après reconstitution, chaque ml de solution concentrée contient une quantité de dimaléate de pixantrone équivalente à 5,8 mg de pixantrone.

Excipient à effet notoire:

Un flacon contient 39 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre bleu foncé lyophilisée.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pixuvri est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pixuvri doit être administré par des médecins familiarisés avec l'utilisation d'agents antinéoplasiques et qui disposent des installations permettant d'assurer une surveillance régulière des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques pendant et après le traitement (voir rubrique 6.6).

Posologie

La dose recommandée est de 50 mg/m² de pixantrone administrée aux jours 1, 8, et 15 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à 6 cycles.

À noter :

Dans l'UE, la dose recommandée se rapporte à la base de la substance active (pixantrone). Le calcul de la dose individuelle à administrer à un patient doit être basé sur la concentration réelle de la solution reconstituée contenant 5,8 mg/ml de pixantrone et la dose recommandée de 50 mg/m². Dans certaines études ou publications, la dose recommandée est exprimée en pixantrone sous forme de sel (dimaléate de pixantrone).

La dose doit cependant être ajustée avant le début de chaque cycle, en fonction de la formule sanguine au nadir ou de la toxicité maximale observée au cours du cycle de traitement précédent. La quantité en milligrammes de Pixuvri à administrer à un patient sera déterminée en fonction de la surface corporelle (SC) du patient. La SC doit être déterminée en utilisant la norme institutionnelle de calcul de la SC et à partir du poids du patient mesuré le 1^{er} jour de chaque cycle.

Une certaine prudence est recommandée chez les patients obèses, dans la mesure où les données disponibles sur la posologie en fonction de la SC sont très limitées pour ce groupe.

Recommandations concernant la modification de la dose

La modification de la dose et le rythme d'administration des doses suivantes doivent être déterminés sur la base de critères cliniques, en fonction du degré et de la durée de la myélosuppression. Pour les traitements ultérieurs, la dose précédente peut en général être répétée, si les nombres de globules blancs et de plaquettes sont revenus à des niveaux acceptables.

Si au jour 1 de chaque cycle le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est $< 1,0 \times 10^9/l$ ou si le nombre de plaquettes est $< 75 \times 10^9/l$, il est recommandé de différer le traitement jusqu'à ce que le NAN revienne à $\geq 1,0 \times 10^9/l$ et le nombre de plaquettes à $\geq 75 \times 10^9/l$.

Il est recommandé d'utiliser les tableaux 1 et 2 comme guides pour les ajustements de la dose pour les jours 8 et 15 des cycles de 28 jours.

Tableau 1			
Modifications de la dose des jours 8 et 15 de chaque cycle, pour raison de toxicité hématologique			
Grade	Nombre de plaquettes	NAN	Modification de la dose
1-2	LIN * – $50 \times 10^9/l$	LIN – $1,0 \times 10^9/l$	Pas de modification de la dose ni du rythme d'administration.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Différer le traitement jusqu'au retour à un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ et un NAN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Différer le traitement jusqu'au retour à un nombre $\geq 50 \times 10^9/l$ et un NAN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Réduire la dose de 20 %.
* LIN: limite inférieure de la normale			
** NAN: nombre absolu de neutrophiles			

Tableau 2	
Modifications du traitement pour raison de toxicité non hématologique	
Toxicité	Modification
Toute toxicité non cardiaque de grade 3 ou 4, liée au médicament, autre que nausées et vomissements	Différer le traitement jusqu'au retour à une toxicité de grade 1. Réduire la dose de 20 %.
Toute toxicité cardiovasculaire de classe 3 ou 4 de la NYHA* ou baisse persistante de la FEVG**	Différer le traitement et surveiller le patient jusqu'au retour à la normale. Envisager l'interruption en cas d'une baisse persistante de la FEVG** ≥ 15 % de la valeur de la ligne de base.
* NYHA: <i>New York Heart Association</i>	
** FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche	

*Populations spéciales**Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Pixuvri chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Aucun ajustement particulier de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés (65 ans ou plus).

Patients insuffisants rénaux

La sécurité et l'efficacité de Pixuvri n'ont pas été établies chez les patients insuffisants rénaux. Les patients dont le taux de créatinine sérique était $> 1,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus de l'étude randomisée. Pixuvri doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Patients insuffisants hépatiques

La sécurité et l'efficacité de Pixuvri n'ont pas été établies chez les patients insuffisants hépatiques. Pixuvri doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de Pixuvri n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance sévère de la fonction excrétrice du foie (voir rubrique 4.3).

Patients présentant un indice de performance bas

Il n'y a actuellement pas d'informations sur la sécurité et l'efficacité des patients présentant un indice de performance bas (ECOG > 2). Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients.

Mode d'administration

Pixuvri est exclusivement réservé à une utilisation par voie intraveineuse. La sécurité de l'utilisation par voie intrathécale n'a pas été établie.

Pixuvri est destiné à une administration par perfusion intraveineuse lente (pendant au moins 60 minutes), avec utilisation d'un filtre en ligne, uniquement après reconstitution avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et après une seconde dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'à un volume final de 250 ml.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au dimaléate de pixantrone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Immunisation par des vaccins à virus vivants
- Myélosuppression profonde
- Dysfonctionnement hépatique sévère

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tout traitement initial par Pixuvri doit être précédé d'une évaluation minutieuse des valeurs initiales de la formule sanguine, des taux sériques de la bilirubine totale et de la créatinine totale et de l'évaluation de la fonction cardiaque, telle que mesurée par la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

Myélosuppression

Une myélosuppression sévère peut survenir. Les patients traités par Pixuvri sont susceptibles de développer une myélosuppression (neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie et lymphopénie), la manifestation prédominante étant une neutropénie. À la dose et au rythme d'administration recommandés, la neutropénie est généralement passagère, le nadir se situant aux jours 15 à 22 après une administration aux jours 1, 8 et 15 et la guérison intervenant habituellement au jour 28.

Une surveillance minutieuse de la formule sanguine est requise, incluant la détermination des nombres de leucocytes, de globules rouges, de plaquettes et du nombre absolu de neutrophiles. Les facteurs de croissance hématopoïétique recombinants peuvent être utilisés conformément aux directives de l'établissement ou aux recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO, *European Society for Medical Oncology*). Il convient d'envisager des modifications de la dose (voir rubrique 4.2).

Cardiotoxicité

Des modifications de la fonction cardiaque, notamment une diminution de la FEVG ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) fatale peuvent survenir pendant ou après le traitement par Pixuvri.

Une maladie cardiovasculaire active ou latente, un traitement antérieur par des anthracyclines ou des anthracènediones, une radiothérapie antérieure ou concomitante appliquée à la région médiastinale ou une utilisation concomitante d'autres médicaments cardiotoxiques peuvent augmenter le risque de toxicité cardiaque. Pixuvri peut provoquer une toxicité cardiaque en présence ou en l'absence de facteurs de risques.

Les patients présentant une maladie cardiaque ou des facteurs de risques, tels qu'une valeur de FEVG initiale < 45 %, déterminée par ventriculographie radio-isotopique (MUGA), des anomalies cardiovasculaires cliniquement importantes (de classe 3 ou 4 de la NYHA [*New York Heart Association*]), un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, une arythmie sévère, une hypertension non contrôlée, une angine de poitrine non contrôlée ou une administration antérieure de doses cumulées de doxorubicine ou d'une substance équivalente dépassant 450 mg/m², doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse du rapport bénéfique/risque avant de recevoir un traitement par Pixuvri.

La fonction cardiaque doit être surveillée avant l'instauration du traitement par Pixuvri et périodiquement par la suite. Si une toxicité cardiaque est démontrée en cours de traitement, il convient d'évaluer le rapport bénéfique/risque de la poursuite du traitement par Pixuvri.

Cancer secondaire

Le développement d'hémopathies malignes, notamment leucémie myéloïde aiguë (LMA) secondaire ou syndrome myélodysplasique (SMD), est un risque connu associé au traitement par les anthracyclines et d'autres inhibiteurs de la topo-isomérase II. La survenue de cancers secondaires, notamment LMA et SMD, peut se produire pendant ou après le traitement par Pixuvri.

Infection

Des infections, notamment des pneumonies, cellulites, bronchites et sepsis, ont été rapportées au cours des essais cliniques (voir rubrique 4.8). Des infections ont conduit à des hospitalisations, des chocs septiques et des décès. Les patients atteints de neutropénie sont plus sensibles aux infections, bien qu'il n'y ait pas eu d'augmentation de l'incidence des infections atypiques, difficiles à traiter, telles que des infections mycosiques systémiques ou des infections par des organismes opportunistes (comme *Pneumocystis jiroveci*) au cours des études cliniques.

Pixuvri ne doit pas être administré aux patients présentant une infection active grave, ni aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques récurrentes ou des maladies sous-jacentes pouvant les prédisposer davantage à une infection grave.

Syndrome de lyse tumorale

La pixantrone peut induire une hyperuricémie résultant du catabolisme intense des purines accompagnant la lyse rapide de cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) provoquée par le médicament et entraînant des déséquilibres électrolytiques, susceptibles d'endommager les reins. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine doivent être évalués après le traitement chez les patients présentant un risque élevé de lyse tumorale (taux élevé de LDH, volume tumoral important, taux élevés d'acide urique ou de phosphate sérique avant le début du traitement). Des mesures d'hydratation, d'alcalinisation des urines et de prophylaxie à l'aide d'allopurinol ou d'autres agents de prévention de l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Vaccination

La vaccination peut s'avérer inefficace lorsqu'elle est pratiquée pendant le traitement par Pixuvri. L'immunisation par des vaccins à virus vivants est contre-indiquée, en raison de l'immunosuppression associée au traitement par Pixuvri (voir rubrique 4.3).

Extravasation

S'il se produit une extravasation, l'administration doit être arrêtée immédiatement et reprise dans une autre veine. Les propriétés non vésicantes de Pixuvri minimisent le risque de réaction locale après une extravasation.

Prévention des réactions de photosensibilisation

La photosensibilisation est un risque potentiel fondé sur des données non cliniques *in vitro* et *in vivo* et aucun cas confirmé n'a été signalé dans le programme d'essais cliniques. Par mesure de précaution, il convient de conseiller aux patients d'adopter des stratégies de protection contre le rayonnement solaire, notamment le port de vêtements protégeant du soleil et l'utilisation d'un écran solaire. Comme la majorité des réactions de photosensibilisation induites par des médicaments sont dues aux longueurs d'onde de la gamme des UVA, il est recommandé d'utiliser une protection solaire qui absorbe fortement le rayonnement UVA.

Patients suivant un régime hyposodé

Ce médicament contient environ 1000 mg (43 mmol) de sodium par dose après dilution. Les patients qui suivent un régime contrôlé en sodium doivent en tenir compte.

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

Aucune interaction entre des médicaments n'a été signalée chez des sujets humains et aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

Études d'inhibition *in vitro*

Des études *in vitro* menées avec les isoformes humaines les plus fréquentes du cytochrome P450 (notamment CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4) ont montré une possible inhibition de type mixte du CYP1A2 et du CYP2C8 pouvant revêtir une importance clinique. Aucune autre interaction cliniquement importante avec les cytochromes CYP450 n'a été observée.

Théophylline: la coadministration de théophylline, un médicament à index thérapeutique étroit, qui est essentiellement métabolisé par le cytochrome CYP1A2, peut donc, en théorie, induire une augmentation de la concentration entraînant une toxicité de la théophylline. Les taux de cette dernière doivent être soigneusement surveillés dans les semaines qui suivent immédiatement l'instauration du traitement concomitant par Pixuvri.

La *warfarine* est métabolisée en partie par le cytochrome CYP1A2, ce qui suscite en théorie une crainte concernant la coadministration de ce médicament et l'effet que l'inhibition de son métabolisme pourrait avoir sur l'action recherchée. Les paramètres de coagulation, en particulier le rapport international normalisé (INR, *International Normalised Ratio*), doivent être surveillés durant les jours qui suivent immédiatement l'instauration du traitement concomitant par Pixuvri.

L'amitriptyline, l'halopéridol, la clozapine, l'ondansétron et le propranolol sont métabolisés par le cytochrome CYP1A2; la coadministration de Pixuvri peut donc faire craindre, en théorie, une augmentation de la concentration sanguine de ces médicaments.

Bien qu'un risque d'inhibition du cytochrome CYP2C8 par la pixantrone n'ait pu être établi, il convient d'être prudent lors de la coadministration de substances métabolisées essentiellement via le cytochrome CYP2C8, comme *le répaglinide, la rosiglitazone ou le paclitaxel*, par exemple en surveillant soigneusement la survenue d'effets indésirables.

Selon des études *in vitro*, la pixantrone est un substrat des protéines de transport membranaires, P-gp /BRCP et OCT1, et les agents qui inhibent ces transporteurs ont la capacité de diminuer l'efficacité d'absorption et d'excrétion de la pixantrone par le foie. Les numérations sanguines doivent être étroitement surveillées, lors de la coadministration avec des molécules inhibant ces transporteurs comme la cyclosporine A ou le tacrolimus, fréquemment utilisés pour contrôler la maladie chronique du greffon contre l'hôte, et les médicaments anti-VIH comme le ritonavir, le saquinavir ou le nelfinavir.

De plus, il convient de prendre des précautions lorsque la pixantrone est coadministrée en continu avec des inducteurs du transport d'efflux, tels que la rifampicine, la carbamazépine et les glucocorticoïdes, car l'excrétion de la pixantrone pourrait être augmentée, d'où une diminution de l'exposition systémique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer et à leurs partenaires d'éviter les grossesses.

Les femmes et les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la pixantrone chez les

femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Pixuvri n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la pixantrone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Pixuvri.

Fertilité

Après des administrations répétées de Pixuvri à des doses aussi faibles que 0,1 mg/kg/jour, une atrophie testiculaire dose-dépendante a été détectée chez le chien. Cet effet n'a pas été évalué chez l'homme. Comme avec d'autres agents de la classe générale des agents endommageant l'acide désoxyribonucléique (ADN), Pixuvri peut être associé à une baisse de la fécondité. Alors que cet effet sur la fécondité n'a pas été établi, une mesure de précaution consistera à recommander aux patients masculins d'utiliser des méthodes de contraception (de préférence de type barrière) pendant le traitement et pour une période de 6 mois après le traitement, afin de permettre la maturation de nouveaux spermatozoïdes. Pour prévenir le risque d'infertilité à long terme, il convient d'envisager un dépôt de sperme dans une banque de sperme.

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

L'effet de Pixuvri sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est inconnu.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Pixuvri a été évaluée chez 407 patients.

La toxicité la plus fréquente est la myélosuppression et plus particulièrement la suppression de la lignée des neutrophiles. Bien que l'incidence d'une myélosuppression sévère avec conséquences cliniques soit relativement faible, les patients traités par Pixuvri ont été étroitement surveillés par de fréquentes numérations sanguines, pour détecter notamment une éventuelle neutropénie. L'incidence d'infections sévères a été faible et il n'a été observé aucune infection opportuniste associée à l'immunodépression. Même si la survenue d'une toxicité cardiaque se manifestant par une ICC semble être plus faible que celle prévue avec des médicaments apparentés, tels que les anthracyclines, la surveillance de la FEVG par ventriculographie MUGA ou par échocardiographie est recommandée pour évaluer la cardiotoxicité infraclinique. L'expérience avec la pixantrone se limite aux patients présentant une FEVG $\geq 45\%$, les valeurs de la plupart des patients étant $\geq 50\%$. L'expérience en matière d'administration de Pixuvri à des patients atteints d'une insuffisance cardiaque plus importante est limitée et ne doit être entreprise que dans le cadre d'un essai clinique. D'autres toxicités, telles que des nausées, des vomissements et de la diarrhée, ont été en général peu fréquentes, légères, réversibles, faciles à gérer et attendues chez des patients traités par des agents cytotoxiques. Les effets sur la fonction hépatique ou rénale ont été minimes ou inexistants.

Tableau présentant la liste des effets indésirables

Les effets indésirables (EI) décrits avec Pixuvri sont tirés des données finales de l'ensemble des études terminées. Les EI sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la base de données MedDRA et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). À l'intérieur de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3		
Effets indésirables décrits comme étant liés à Pixuvri dans les études terminées, classés par fréquence		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	<i>Fréquent</i>	Infection neutropénique, infection des voies respiratoires, infection, sepsis
	<i>Peu fréquent</i>	Bronchite, candidose, cellulite, zona, méningite, infection des ongles, infection buccale fongique, herpès buccal, pneumonie, gastroentérite à salmonelles, choc septique
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	<i>Peu fréquent</i>	Progression tumorale Affections malignes secondaires (dont signalements de LMA et de SMD)
Affections hématologiques et du système lymphatique*	<i>Très fréquent</i>	Neutropénie, leucopénie, lymphopénie, anémie, Thrombocytopénie
	<i>Fréquent</i>	Neutropénie fébrile, trouble sanguin
	<i>Peu fréquent</i>	Dépression de la moelle osseuse, éosinophilie
Affections du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i>	Hypersensibilité au médicament
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Fréquent</i>	Anorexie, hypophosphatémie
	<i>Peu fréquent</i>	Hyperuricémie, hypocalcémie, hyponatrémie,
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i>	Anxiété, insomnie, trouble du sommeil
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i>	Troubles du goût, paresthésie, céphalées, somnolence
	<i>Peu fréquent</i>	Sensation de vertige, léthargie
Affections oculaires	<i>Fréquent</i>	Conjonctivite
	<i>Peu fréquent</i>	Sécheresse oculaire, kératite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Peu fréquent</i>	Vertiges
Affections cardiaques*	<i>Fréquent</i>	Dysfonction ventriculaire gauche, trouble cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, bloc de branche, tachycardie
	<i>Peu fréquent</i>	Arythmie
Affections vasculaires	<i>Fréquent</i>	Pâleur, décoloration des veines, hypotension
	<i>Peu fréquent</i>	Trouble veineux

Tableau 3		
Effets indésirables décrits comme étant liés à Pixuvri dans les études terminées, classés par fréquence		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Fréquent</i>	Dyspnée, toux
	<i>Peu fréquent</i>	Épanchement pleural, pneumonite, rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i>	Nausées, vomissements
	<i>Fréquent</i>	Stomatite, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, dyspepsie
	<i>Peu fréquent</i>	Œsophagite, paresthésie buccale, hémorragie rectale
Affections hépatobiliaires	<i>Peu fréquent</i>	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané*	<i>Très fréquent</i>	Dyschromie cutanée, alopecie
	<i>Fréquent</i>	Érythème, affection des ongles, prurit
	<i>Peu fréquent</i>	Sueurs nocturnes, pétéchies, éruption maculaire, ulcère cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Fréquent</i>	Douleurs osseuses
	<i>Peu fréquent</i>	Arthralgie, arthrite, douleurs dorsales, faiblesse musculaire, douleurs musculosquelettiques dans la poitrine, raideur musculosquelettique, douleurs cervicales, douleurs aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Très fréquent</i>	Chromaturie
	<i>Fréquent</i>	Protéinurie, hématurie
	<i>Peu fréquent</i>	Oligurie
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Peu fréquent</i>	Érection spontanée du pénis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i>	Asthénie
	<i>Fréquent</i>	Fatigue, inflammation des muqueuses, fièvre, douleurs dans la poitrine, œdème
	<i>Peu fréquent</i>	Frissons, sensation de froid au niveau du site d'injection, réaction locale
Investigations	<i>Fréquent</i>	Augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la phosphatase alcaline sanguine et de la créatinine sanguine
	<i>Peu fréquent</i>	Bilirubinurie, augmentation du phosphore sanguin, de l'urée sanguine, de la gamma-glutamyltransférase, du nombre de neutrophiles, diminution du poids

* *El discutés ci-dessous*

Description de quelques réactions indésirables

Toxicités hématologiques et complications de la neutropénie

Les toxicités hématologiques ont représenté la toxicité la plus fréquemment observée, mais en général elles ont pu être gérées facilement à l'aide d'immunostimulants associés si besoin à une transfusion. Alors que dans l'essai randomisé une neutropénie de grade 3 à 4 est survenue plus fréquemment chez les receveurs de Pixuvri, elle est restée non compliquée dans la majorité des cas, non cumulative et associée à une faible incidence de neutropénie fébrile ou d'infections. Fait important, le soutien par les facteurs de croissance n'a pas été systématiquement nécessaire et les transfusions de globules rouges et de plaquettes ont été peu fréquentes (voir rubrique 4.4).

Toxicité cardiaque

Dans l'étude PIX 301, une diminution de la fraction d'éjection a été observée chez 13 patients (19,1 %) dans le groupe Pixuvri. Chez 11 patients recevant Pixuvri, ces événements ont été de grade 1 à 2 et chez 2 patients, ils ont été de grade 3; ces événements ont été passagers et indépendants de la dose de Pixuvri. Des événements d'insuffisance cardiaque (termes «insuffisance cardiaque» et «insuffisance cardiaque congestive» du système de classification MedDRA) sont survenus chez 6 patients (8,8 %) recevant Pixuvri (événements de grade 1 à 2 chez 2 patients, de grade 3 chez 1 patient et de grade 5 chez 3 patients). Trois patients recevant Pixuvri (4,4 %) ont présenté une tachycardie, une arythmie, une tachycardie sinusale ou une bradycardie.

Une évaluation initiale des valeurs cardiaques par ventriculographie radio-isotopique MUGA ou échographie est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque d'augmentation de la toxicité cardiaque. Des mesures répétées de la FEVG par ventriculographie MUGA ou par échographie doivent être envisagées chez les patients présentant des facteurs de risque, tels qu'une forte exposition cumulative antérieure aux anthracyclines ou une maladie cardiaque préexistante importante (voir rubrique 4.4).

Autres toxicités fréquentes

Un changement de couleur de la peau et une chromaturie sont des effets connus liés à l'administration de Pixuvri, en raison de la couleur du composé (bleu). Le changement de couleur de la peau disparaît en général en quelques jours ou semaines, au fur et à mesure de l'élimination du médicament.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Aucun surdosage n'a été signalé avec Pixuvri.

Des doses uniques de pixantrone allant jusqu'à 158 mg/m² ont été administrées dans des essais cliniques de titration à doses croissantes, sans mettre en évidence de toxicité liée à la dose.

Dans l'éventualité d'un surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, anthracyclines et substances apparentées. Code ATC: L01DB11

Mécanisme d'action

Le principe actif de Pixuvri est la pixantrone, qui est une aza-anthracènedione cytotoxique.

Contrairement aux anthracyclines (doxorubicine et autres) et aux anthracènediones (mitoxantrone) approuvées, la pixantrone n'est qu'un inhibiteur faible de la topoisomérase II. De plus, contrairement aux anthracyclines ou aux anthracènediones, la pixantrone réalise directement l'alkylation de l'ADN formant des adduits d'ADN stables et des cassures double-brin. Par ailleurs, du fait qu'elle incorpore un hétéroatome d'azote dans la structure en anneau et qu'elle ne possède pas de groupement cétone, la pixantrone a une capacité réduite de générer des espèces d'oxygène réactives, de fixer le fer et de former des métabolites alcool, qui sont supposés être la cause de la toxicité cardiaque des anthracyclines. En raison de cette structure unique, la pixantrone a induit une cardiotoxicité minimale dans les modèles animaux, par comparaison avec la doxorubicine ou la mitoxantrone.

Une analyse complète, rétrospective, des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de

population d'essais de phase 1 et de traitements combinés (phase 1/2) a démontré que la survie sans progression et la neutropénie de grade 2 à 3 étaient liées à l'exposition à Pixuvri.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité clinique de Pixuvri utilisé en monothérapie ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée et avec contrôle actif chez des patients atteints de LNH agressif, en rechute ou réfractaire, et ayant reçu au moins deux traitements antérieurs (PIX301). Cette étude incluait 140 patients randomisés (1/1) en deux groupes pour recevoir soit un traitement par Pixuvri, soit une monochimiothérapie choisie par l'investigateur pour le bras témoin. À l'inclusion, les caractéristiques démographiques et les maladies des patients étaient réparties de façon équilibrée entre les deux groupes de traitement et aucune différence statistiquement significative n'a été notée. Pour l'ensemble de l'étude, l'âge moyen des patients était de 59 ans, 61 % d'entre eux étaient des hommes, 64 % étaient de type caucasien, 76 % présentaient à l'inclusion une maladie de stade III/IV dans la classification de Ann Arbor, 74 % avaient à l'inclusion un score ≥ 2 pour l'index pronostique international (IPI) et 60 % avaient reçu au moins 3 chimiothérapies antérieures. Des patients atteints de lymphome à cellules du manteau n'ont pas été inclus dans l'étude pivot. Les patients de l'étude PIX 301 devaient avoir été sensibles à un précédent traitement par des anthracyclines (réponse complète [RC] confirmée ou non confirmée [nc], ou partielle [RP]).

Les données sont limitées pour les patients précédemment traités par le rituximab (38 patients dans le bras Pixuvri et 39 patients dans le bras témoin).

La réponse tumorale a été évaluée sous insu par un comité d'examen indépendant central selon les recommandations de l'Atelier international de normalisation des critères de réponse pour le LNH. Les patients traités par Pixuvri présentaient un taux significativement plus élevé de réponses complètes et de réponses complètes non confirmées (RC/RCnc) et un taux plus élevé de réponse globale (ORR, *objective response rate*), par rapport au groupe témoin (voir Tableau 4).

	À la fin du traitement			À la fin de l'étude		
	Pixuvri (n = 70)	Traitement comparateur (n = 70)	<i>p</i>	Pixuvri (n = 70)	Traitement comparateur (n = 70)	<i>p</i>
RC/RCnc	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
RC	8 (11,4 %)	0 (0 %)		11 (15,7 %)	0 (0,0 %)	
RCnc	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)		6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
ORR (RC, RCnc et RP)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001
Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les pourcentages dans les groupes Pixuvri et chimiothérapie de comparaison.						

Les résultats des patients traités par Pixuvri ont démontré une amélioration de 40 % de la survie sans progression (SSP), par rapport aux patients traités par les comparateurs, avec un allongement de 2,7 mois de la SSP médiane (rapport de risque [RR] = 0,60; test du log-rank $p = 0,005$) (voir Figure 1 ci-dessous).

La survie globale médiane des patients traités par Pixuvri a été allongée de 2,6 mois, par rapport à celle des patients traités par un comparateur (RR = 0,79; test du log-rank $p = 0,25$) (voir Figure 2 ci-dessous).

Figure 1
PIX301 Survie sans progression - à la fin de l'étude

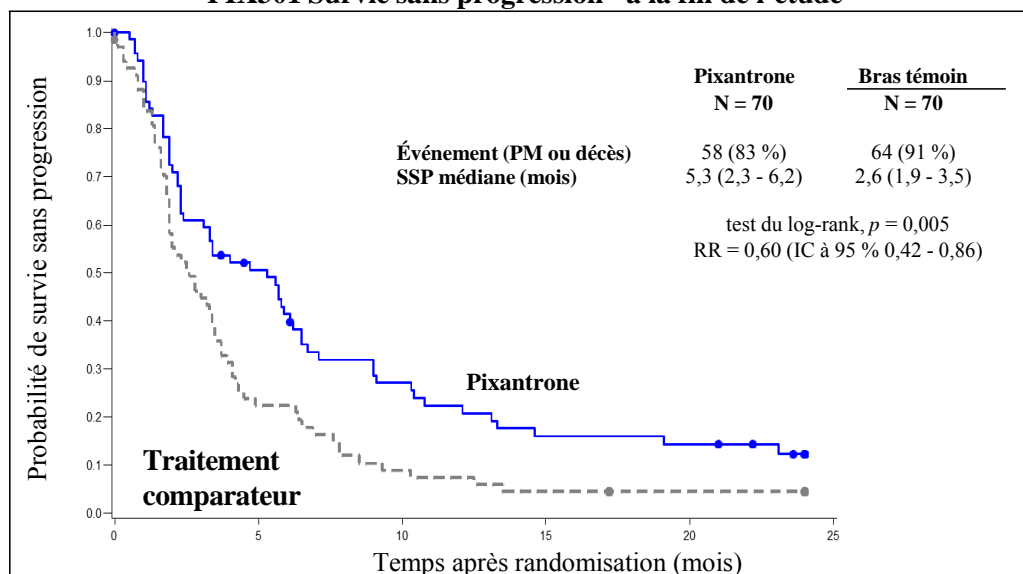
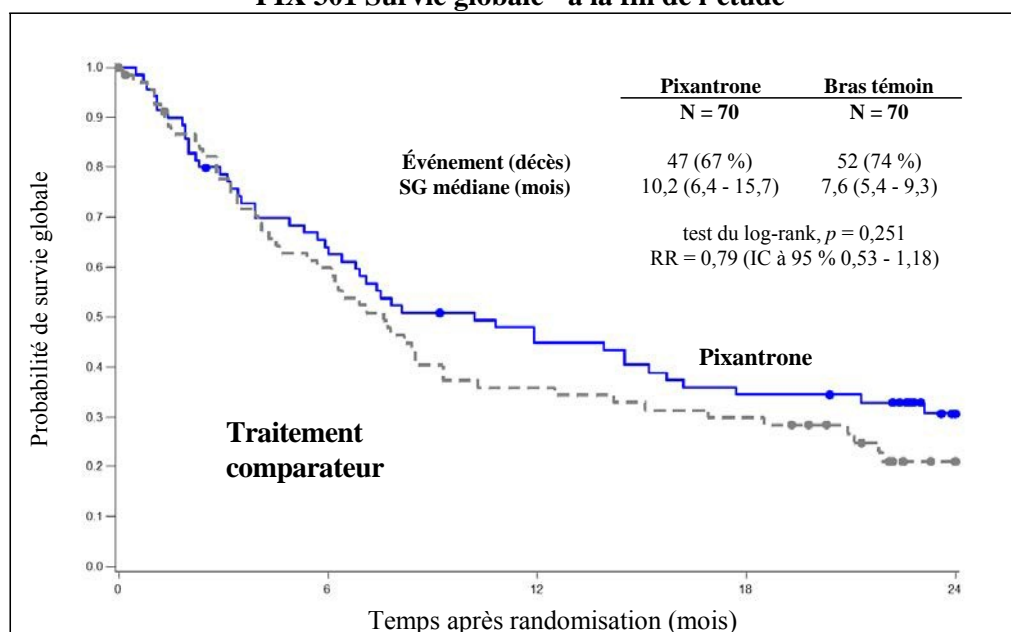


Figure 2
PIX 301 Survie globale - à la fin de l'étude



Les résultats obtenus chez les patients prétraités par le rituximab montraient également un bénéfice supérieur du traitement avec Pixuvri par rapport au comparateur en termes de réponse globale (31,6 % avec Pixuvri versus 17,9 % avec le traitement comparateur) et de la survie sans progression (3,3 mois avec Pixuvri versus 2,5 mois avec le traitement comparateur). Cependant, le bénéfice de Pixuvri n'a pas été établi lorsqu'il a été utilisé en traitement de cinquième ligne ou plus chez les patients réfractaires au dernier traitement et les données disponibles pour ce groupe de patients sont très limitées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pixuvri chez les nourrissons de la naissance à moins de 6 mois, au motif que le LNH ne survient pas dans ce sous-groupe pédiatrique particulier.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pixuvri chez les patients âgés de 6 mois à moins de 18 ans atteints de LNH (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration par voie intraveineuse, les concentrations plasmatiques de pixantrone atteignent leurs valeurs maximales à la fin de la perfusion, puis diminuent en suivant une courbe poly-exponentielle. Les propriétés pharmacocinétiques de Pixuvri sont dose-dépendantes entre 3 mg/m² et 105 mg/m² et aucune différence substantielle n'a été observée lorsque le médicament a été utilisé en monothérapie ou en association au cours des études. Les expositions moyennes en monothérapie ont été les suivantes:

Dose de Pixuvri (mg/m ²)	Nombre de patients	ASC (0 - 24 h) (ng.h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

D'après une analyse des données pharmacocinétiques de population, pour une dose cible enregistrée de 50 mg/m² de pixantrone, l'exposition moyenne au cours d'un cycle de 28 jours a été de 6320 ng.h/ml (IC à 90 %: 5990 - 6800 ng.h/ml), pour 3 doses/cycle de 4 semaines.

Distribution

Pixuvri présente un grand volume de distribution de 25,8 l et son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %.

Biotransformation

Des métabolites acétylés représentent les principaux produits de la biotransformation de la pixantrone. Cependant, *in vitro*, la conversion de la pixantrone en métabolites acétylés, par la N-acétyltransférase NAT1 ou NAT2, était très limitée. Dans l'urine humaine, le composé était essentiellement excrété sous forme inchangée et de très petites quantités de métabolites acétylés de phase I et de phase II ont été détectées. Le métabolisme ne semble donc pas constituer une voie importante d'élimination de la pixantrone. Les métabolites acétylés ne présentent pas d'activité pharmacologique et sont métaboliquement stables.

Élimination

La pixantrone présente une clairance plasmatique totale modérée à élevée de 72,7 l/h et une faible excrétion rénale représentant moins de 10 % de la dose administrée en 0 à 24 heures. La demi-vie terminale varie entre 14,5 et 44,8 h, avec une médiane de 23,3 ± 8,0 (n = 14, CV = 34 %) et une médiane de 21,2 h. Du fait de la contribution limitée de la clairance rénale, la clairance plasmatique est essentiellement non rénale. Pixuvri peut être métabolisé dans le foie et/ou excrété dans la bile. Le métabolisme paraissant limité, l'excrétion biliaire de la pixantrone inchangée pourrait être la voie d'élimination principale. La clairance hépatique est à peu près égale au flux plasmatique hépatique, ce qui suggère un taux d'extraction hépatique élevé et, par conséquent, une élimination efficace de la substance active mère. Il est possible que l'absorption hépatique de la pixantrone ait pour médiateurs des transporteurs OCT1 actifs et l'excrétion biliaire les transporteurs P-gp et BCRP.

La pixantrone n'a qu'une capacité faible ou nulle d'inhibition du mécanisme de transport par P-gp, BCRP et BSEP *in vitro*.

La pixantrone n'inhibe pas le transport de la metformine ayant pour médiateur OCT1 *in vitro*, mais elle n'est pas censée inhiber OTC1 *in vivo* à des concentrations cliniquement pertinentes.

La pixantrone est un faible inhibiteur des transporteurs d'absorption OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro*.

Linéarité/non-linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques de la pixantrone se sont avérées linéaires pour une large gamme de doses, allant de 3 mg/m² à 105 mg/m².

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il a été constaté une relation entre l'exposition plasmatique à la pixantrone et le nombre de neutrophiles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après une administration intraveineuse unique de Pixuvri à des doses de 29 mg/kg et 38 mg/kg, des décès immédiats ont été observés chez les souris (114 mg/m², DL10). Des diminutions des nombres de globules blancs et de globules rouges et des changements dans la moelle osseuse, la rate, les reins et les testicules ont été observés. Des résultats similaires ont été décrits chez les rats et à la dose de 116 mg/m² chez les chiens. Chez ces derniers, une tachycardie et des modifications électrocardiographiques (ECG) sont apparues immédiatement après le traitement.

Dans des études de doses répétées menées chez la souris, le rat et le chien, les principaux résultats ont été une myélotoxicité, une néphrotoxicité (sauf chez le chien) et une atteinte des testicules.

Chez le chien, Pixuvri administré à raison de 0,5 à 0,9 mg/kg pendant six cycles n'a provoqué ni mortalité ni signes cliniques graves, notamment de modifications de l'ECG ou du poids corporel. Les mâles ont été plus sensibles au traitement, en ce qui concerne la diminution des nombres des globules blancs et des plaquettes (réversible) et la déplétion lymphoïde (rate et thymus), ainsi que la toxicité marquée pour les organes de reproduction, comme prévu pour un agent cytotoxique. Mis à part une augmentation passagère de l'exposition chez les femelles après le troisième cycle, il n'y a pas eu de différence sensible concernant les paramètres pharmacocinétiques. Les mâles ont présenté toutefois une exposition légèrement supérieure à celle des femelles.

Chez le chien, le cœur n'a pas été affecté par le traitement, aucune modification de l'ECG n'ayant été observée à différents moments du traitement; il n'a pas non plus été détecté de modification clinique ou histopathologique. De même, la fonction et l'histologie rénales n'ont pas été modifiées, tant dans les études de 4 semaines que dans celles de 26 semaines.

Le potentiel cardiotoxique de Pixuvri a été évalué par comparaison à celui de doses équiactives de doxorubicine et de mitoxantrone chez des souris naïves de traitement et chez des souris prétraitées par la doxorubicine. Le dimaléate de pixantrone administré jusqu'à la dose de 27 mg/kg deux fois par semaine pendant 4 semaines n'a induit aucun effet cardiotoxique, alors que la mitoxantrone a été, comme prévu, cardiotoxique à toutes les doses testées (0,6, 1,6 et 1,5 mg/kg). Pixuvri a induit une légère néphropathie. Une cardiotoxicité minimale de Pixuvri a été démontrée également en administrant des cycles de traitement répétés aux mêmes doses.

Des études de génotoxicité ont confirmé la possibilité d'effets clastogènes dans les cellules de mammifères, *in vitro* et *in vivo*. Pixuvri a été mutagène au test d'Ames, a augmenté le nombre d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et la fréquence des micronoyaux *in vivo*.

Pixuvri a induit une toxicité maternelle et fœtale chez le rat et le lapin, même à une dose aussi faible que 1,8 mg/kg administrée aux jours 9 à 11 de la gestation, des doses plus élevées ayant abouti à l'interruption de la gestation et à la résorption totale des embryons. L'embryotoxicité a été caractérisée par une réduction du poids fœtal moyen, des malformations fœtales et une ossification fœtale incomplète ou tardive. Il n'a pas été réalisé d'études animales de longue durée pour établir le potentiel carcinogène de Pixuvri. Aucune étude de tolérance locale n'a été menée.

Pixuvri exerce des effets phototoxiques sur les cellules 3T3 *in vitro*.

Dans une étude de détermination du nombre d'unités formant colonies menée chez la souris, la myélotoxicité de Pixuvri et de la mitoxantrone, administrés à leur DL10 (38 mg/kg pour le dimaléate de pixantrone et 6,1 mg/kg pour la mitoxantrone), a été similaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Lactose monohydraté
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

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.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
5 ans

Solution reconstituée et diluée

La stabilité physico-chimique dans les conditions d'utilisation a été démontrée pour une durée de 24 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C) et à la lumière du jour dans des poches de perfusion standard en polyéthylène (PE).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si tel n'est pas le cas, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient été effectuées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, afin de le protéger 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

Flacon en verre de type I, muni d'un bouchon gris en caoutchouc butyle scellé par une capsule en aluminium et un capuchon plastique rouge, contenant une quantité de 50 mg de dimaléate de pixantrone équivalente à 29 mg de pixantrone.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution et dilution

Reconstituer aseptiquement chaque flacon de 29 mg avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La poudre lyophilisée doit être complètement dissoute en 60 secondes sous agitation. La solution obtenue est de couleur bleu foncé et sa concentration en pixantrone est de 5,8 mg/ml.

Prélever dans des conditions aseptiques le volume nécessaire pour la dose requise (à partir d'une concentration de 5,8 mg/ml) et le transférer dans une poche de perfusion de 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration finale en pixantrone dans la poche de perfusion doit être inférieure à 580 microgramme/ml après l'ajout de médicament reconstitué. La compatibilité avec d'autres diluants n'a pas été déterminée. Après le transfert, mélanger soigneusement le contenu de la poche de perfusion. Le mélange doit être une solution transparente de couleur bleu foncé.

Il convient d'utiliser des filtres en ligne en polyéthersulfone avec un diamètre de pores de 0,2 µm pendant l'administration de la solution diluée de Pixuvri.

Pixuvri est un agent cytotoxique. Éviter le contact avec les yeux et la peau. Utiliser des gants, des masques et des lunettes de protection lors de la manipulation de Pixuvri et pendant les procédures de décontamination.

Précautions particulières d'élimination

Pixuvri est exclusivement réservé à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet, y compris le matériel utilisé pour la reconstitution, la dilution et l'administration, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur applicable aux agents cytotoxiques.

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

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood , Reading
Berkshire RG7 1NT
Royaume-Uni

8. EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Laboratoires SERVIER
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

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

AMM 34009 583 972 4 0, EU/1/12/764/001 (Boîte de 1 flacon)

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

Date de première autorisation : 10 mai 2012

Date de dernier renouvellement : 23 mars 2018

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2018

12. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Agréé Collectivités.

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

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

Au travers des engagements écrits de sa Direction, Servier s'inscrit dans une démarche Qualité d'amélioration continue de ses pratiques d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments conformément à la Charte signée par le LEEM et le CEPS et à son référentiel de certification émis par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le collaborateur qui vous a remis le présent document exerce ces missions dans le respect des règles de déontologie d'organisation des rencontres avec les professionnels de santé qu'il est à même de vous présenter. Ces règles sont également à votre disposition sur notre site internet <http://servier.fr> rubrique « médicaments ».

Information Médicale et Pharmacovigilance : Servier Affaires Médicales – 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex- Tel. 01 55 72 60 00

Appréciation de la qualité des pratiques d'information promotionnelle de nos délégués médicaux : qualiteVM@servier.com

Dans le cadre des activités d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments LES LABORATOIRES SERVIER, situés au 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, sont amenés à recueillir des données à caractère personnel vous concernant. En application des articles 38 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez demander à accéder, rectifier ou vous opposer au traitement de ces données en nous contactant à l'adresse mail suivante : protectiondesdonnees@servier.com.

18 PX 1898 FF