

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 mars 2015

### PIXUVRI 29 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 583 972 40)

Laboratoires SERVIER

DCI	pixantrone
Code ATC (2012)	L01DB11 (anthracyclines et apparentés)
Motif de l'examen	<b>Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure centralisée)	AMM conditionnelle : 10 mai 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier, Prescription réservée aux spécialistes et services hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant traitement.
Conditions actuelles de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Collectivités

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit de modifications du RCP sans impact sur l'évaluation par la Commission.  
De plus, Les Laboratoires Servier ont été ajoutés en tant que représentant local en France dans la notice (notification de l'EMA du 20/10/2014).

## 03 MODIFICATIONS APORTEES

---

Les modifications du RCP concernent les paragraphes suivants (cf annexe) :

- ▶ 4.2 Posologie et mode d'administration
- ▶ 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- ▶ 4.8 Effets indésirables

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.**

ANNEXE : Modifications du RCP PIXUVRI

<p>• <b>RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (novembre 2012)</b></p>	<p>• <b>RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (novembre 2014)</b></p>
	<p>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.</p>
<p><b>1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT</b> Pixuvri 29 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Un flacon contient 29 mg de pixantrone (sous forme de dimaléate).</p> <p>Après reconstitution, chaque ml de solution concentrée contient 5,8 mg de pixantrone.</p> <p><u>Excipient à effet notoire:</u> Un flacon contient 39 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b> Poudre à diluer pour solution pour perfusion. Poudre bleu foncé lyophilisée.</p>	<p><b>1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT</b> Pixuvri 29 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Un flacon contient <b>une dose de dimaléate</b> de pixantrone <b>équivalente à 29 mg</b> de pixantrone (<del>sous forme de dimaléate</del>).</p> <p>Après reconstitution, chaque ml de solution concentrée contient <b>une quantité de dimaléate de pixantrone équivalente à 5,8 mg</b> de pixantrone.</p> <p><u>Excipient à effet notoire:</u> Un flacon contient 39 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b> Poudre <b>pour solution</b> à diluer pour <del>solution pour</del> perfusion. Poudre bleu foncé lyophilisée.</p>
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> 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).</p> <p><u>Posologie</u> La dose recommandée est de 50 mg/m<sup>2</sup> de pixantrone base administrée aux jours 1, 8, et 15 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à 6 cycles. 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<sup>er</sup> jour de chaque cycle.</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> 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).</p> <p><u>Posologie</u> La dose recommandée est de 50 mg/m<sup>2</sup> de pixantrone <del>base</del> administrée aux jours 1, 8, et 15 de <del>La dose doit cependant être ajustée avant le début de</del> chaque cycle de 28 jours, jusqu'à 6 cycles. <b>À noter :</b> <b>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/m<sup>2</sup>. Dans certaines études ou publications, la dose recommandée est exprimée en pixantrone sous forme de sel (dimaléate de pixantrone).</b> <b>La dose doit cependant être ajustée avant le début de</b> chaque cycle, en fonction de la formule sanguine au nadir ou de la toxicité maximale observée au cours du cycle de traitement précédent. La</p>

<p>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.</p> <p>Les précédentes expériences des essais cliniques étaient basées sur une dose de 85 mg/m<sup>2</sup> de dimaléate de pixantrone, équivalente à 50 mg/m<sup>2</sup> de pixantrone base. (...)</p>	<p>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<sup>er</sup> jour de chaque cycle.</p> <p>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.</p> <p><del>Les précédentes expériences des essais cliniques étaient basées sur une dose de 85 mg/m<sup>2</sup> de dimaléate de pixantrone, équivalente à 50 mg/m<sup>2</sup> de pixantrone base. (...)</del></p>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>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).</p> <p><u>Myélosuppression</u></p> <p>Une myélosuppression sévère peut survenir. Les patients traités par Pixuvri sont susceptibles de développer une myélosuppression (neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopenie 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.</p> <p>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, <i>European Society for Medical Oncology</i>). Il convient d'envisager des modifications de la dose (voir rubrique 4.2).</p> <p><u>Cardiotoxicité</u></p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>Les patients présentant une maladie cardiaque ou des facteurs de risques, tels qu'une valeur de FEVG initiale &lt; 45 %, déterminée par ventriculographie radio-isotopique (MUGA), des anomalies cardiovasculaires cliniquement importantes (de classe 3 ou 4 de la NYHA [<i>New York Heart Association</i>]), un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, une arythmie sévère, une</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>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).</p> <p><u>Myélosuppression</u></p> <p>Une myélosuppression sévère peut survenir. Les patients traités par Pixuvri sont susceptibles de développer une myélosuppression (neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopenie 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.</p> <p>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, <i>European Society for Medical Oncology</i>). Il convient d'envisager des modifications de la dose (voir rubrique 4.2).</p> <p><u>Cardiotoxicité</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Les patients présentant une maladie cardiaque ou des facteurs de risques, tels qu'une valeur de FEVG initiale &lt; 45 %, déterminée par ventriculographie radio-isotopique (MUGA), des anomalies cardiovasculaires cliniquement importantes (de classe 3 ou 4 de la NYHA [<i>New York Heart Association</i>]), 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</p>

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/m<sup>2</sup>, doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/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 bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Pixuvri.

#### Cancer secondaire

L'apparition d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) secondaire ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD) est une complication bien décrite des traitements de chimiothérapie incluant des anthracyclines et d'autres inhibiteurs de la topoisomérase II

#### Infection

Des infections, notamment des pneumonies, cellulites, bronchites et septicémies, ont été signalées 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 entraîner 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

doses cumulées de doxorubicine ou d'une substance équivalente dépassant 450 mg/m<sup>2</sup>, doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/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 bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Pixuvri.

#### Cancer secondaire

~~L'apparition d'une~~ Le développement d'hémopathies malignes, notamment leucémie myéloïde aiguë (LMA) secondaire ou ~~d'un~~ syndrome myélodysplasique (SMD) est ~~une complication bien décrite des traitements de chimiothérapie incluant des~~ un risque connu associé au traitement par les anthracyclines et d'autres inhibiteurs de la ~~topoisomérase~~ topoisomérase 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 septicémies, ont été signalées 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 entraîner 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

<p>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.</p> <p><u>Prévention des réactions de photosensibilisation</u> La photosensibilisation est un risque théorique fondé sur des données <i>in vitro</i> 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 un écran solaire qui absorbe fortement le rayonnement UVA.</p> <p><u>Patients suivant un régime hyposodé</u> 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.</p>	<p>autre veine. Les propriétés non vésicantes de Pixuvri minimisent le risque de réaction locale après une extravasation.</p> <p><u>Prévention des réactions de photosensibilisation</u> La photosensibilisation est un risque <b>théorique-potentiel</b> fondé sur des données <b>non cliniques <i>in vitro et in vivo</i></b> 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 un écran solaire qui absorbe fortement le rayonnement UVA.</p> <p><u>Patients suivant un régime hyposodé</u> 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</p>
<p><b>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</b> <u>Femmes en âge de procréer</u> 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.</p> <p><u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données 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.</p> <p><u>Allaitement</u> On ignore si Pixuvri ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Pixuvri.</p> <p><u>Fécondité</u> 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</p>	<p><b>4.6 Fécondité-Fertilité, grossesse et allaitement</b> <u>Femmes en âge de procréer</u> 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.</p> <p><u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données 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.</p> <p><u>Allaitement</u> On ignore si Pixuvri ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Pixuvri.</p> <p><u>Fécondité Fertilité</u> 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</p>

dépôt de sperme dans une banque de sperme.

#### 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 inexistantes.

##### 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 au médicament 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
	<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

dépôt de sperme dans une banque de sperme.

#### 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 inexistantes.

##### 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 au médicament 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
	<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 <b>Affections malignes secondaires (notamment comptes rendus de LMA et de SMD)</b>

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>	Dysfonctionnement du ventricule 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

\* *El discutés ci-dessous*

#### Description de quelques réactions indésirables

##### *Toxicités hématologiques et complications de la neutropénie*

Les toxicités hématologiques ont constitué la toxicité la plus fréquente ayant été 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*

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>	Dysfonctionnement du ventricule 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

\* *El discutés ci-dessous*

#### Description de quelques réactions indésirables

##### *Toxicités hématologiques et complications de la neutropénie*

Les toxicités hématologiques ont constitué la toxicité la plus fréquente ayant été 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*

<p>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.</p> <p>Une évaluation des valeurs cardiaques par ventriculographie radio-isotopique 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 cumulée aux anthracyclines antérieures ou une maladie cardiaque préexistante importante (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Autres toxicités fréquentes</i></p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>Une évaluation des valeurs cardiaques par ventriculographie radio-isotopique 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 cumulée aux anthracyclines antérieures ou une maladie cardiaque préexistante importante (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Autres toxicités fréquentes</i></p> <p>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.</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b>  <b>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 <a href="#">le système national de déclaration – voir Annexe V</a></b></p>
<p><b>4.9 Surdosage</b> Aucun surdosage n'a été signalé avec Pixuvri.</p> <p>Des doses uniques de pixantrone base allant jusqu'à 158 mg/m<sup>2</sup> 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.</p>	<p><b>4.9 Surdosage</b> Aucun surdosage n'a été signalé avec Pixuvri.</p> <p>Des doses uniques de pixantrone <b>base</b> allant jusqu'à 158 mg/m<sup>2</sup> 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.</p>
<p><b>5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b>  <b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>  Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, anthracyclines et substances apparentées.  Code ATC: L01DB11</p> <p><u>Mécanisme d'action</u>  Le principe actif de Pixuvri est la pixantrone base, 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</p>	<p><b>5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b>  <b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>  Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, anthracyclines et substances apparentées.  Code ATC: L01DB11</p> <p><u>Mécanisme d'action</u>  Le principe actif de Pixuvri est la pixantrone <b>base</b>, 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</p>

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  $\geq 2$  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] ou partielle [RP] confirmée [c] ou non confirmée [nc]).

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 sensiblement plus élevé de réponses complètes et de réponses complètes non confirmées (RC/RCnc) et un taux plus élevé de réponse objective (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) <sup>c</sup>	Traitement comparateur (n = 70)	p	Pixuvri (n = 70) <sup>c</sup>	Traitement comparateur (n = 70)	p
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 %)	

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  $\geq 2$  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] ou partielle [RP] confirmée [c] ou non confirmée [nc]).

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 sensiblement plus élevé de réponses complètes et de réponses complètes non confirmées (RC/RCnc) et un taux plus élevé de réponse objective (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) <sup>c</sup>	Traitement comparateur (n = 70)	p	Pixuvri (n = 70) <sup>c</sup>	Traitement comparateur (n = 70)	p
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 comparaison avec celle des patients traités par des médicaments de comparaison, 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 comparaison avec celle des patients traités par un médicament de comparaison (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 – PIX301 – Survie globale à la fin de l'étude**

Les résultats obtenus chez les patients prétraités par le rituximab montraient également un bénéfice du traitement supérieur avec Pixuvri par rapport au comparateur en termes de réponse globale (31,6 % avec Pixuvri contre 17,9 % avec le traitement comparateur) et de la survie sans progression (3,3 mois avec Pixuvri contre 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 supérieure 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 base 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/m<sup>2</sup> et 105 mg/m<sup>2</sup> 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 :

<b>Dose de Pixuvri (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>ASC (0 - 24 h) (ng.h/ml)</b>
---	---------------------------	---------------------------------

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						

Les résultats des patients traités par Pixuvri ont démontré une amélioration de 40 % de la survie sans progression (SSP), par comparaison avec celle des patients traités par des médicaments de comparaison, 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 comparaison avec celle des patients traités par un médicament de comparaison (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 – PIX301 – Survie globale à la fin de l'étude**

Les résultats obtenus chez les patients prétraités par le rituximab montraient également un bénéfice du traitement supérieur avec Pixuvri par rapport au comparateur en termes de réponse globale (31,6 % avec Pixuvri contre 17,9 % avec le traitement comparateur) et de la survie sans progression (3,3 mois avec Pixuvri contre 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 supérieure 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 **base** 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/m<sup>2</sup> et 105 mg/m<sup>2</sup> 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 :

<b>Dose de Pixuvri (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>ASC (0 - 24 h) (ng.h/ml)</b>
---	---------------------------	---------------------------------

33	3	982 ±115 982 ± 115	33	3	982 ±115 982 ± 115
49	6	1727 ± 474	49	6	1727 ± 474
88	2	3811	88	2	3811
<p>D'après une analyse des données pharmacocinétiques de population, pour une dose cible enregistrée de 50 mg/m<sup>2</sup> de pixantrone base, 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. (...)</p>			<p>D'après une analyse des données pharmacocinétiques de population, pour une dose cible enregistrée de 50 mg/m<sup>2</sup> de pixantrone <del>base</del>, 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. (...)</p>		
<p><b>6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.1 Liste des excipients</b> Chlorure de sodium Lactose monohydraté Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)</p>			<p><b>6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.1 Liste des excipients</b> Chlorure de sodium Lactose monohydraté Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)</p>		
<p><b>6.2 Incompatibilités</b> Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.</p> <p><b>6.3 Durée de conservation</b> <u>Flacon non ouvert</u> 3 ans <u>Solution reconstituée et diluée</u> 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.</p>			<p><b>6.2 Incompatibilités</b> Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.</p> <p><b>6.3 Durée de conservation</b> <u>Flacon non ouvert</u> <del>3</del> 5 ans <u>Solution reconstituée et diluée</u> 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.</p>		
<p><b>6.4 Précautions particulières de conservation</b> 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.</p>			<p><b>6.4 Précautions particulières de conservation</b> 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.</p>		
<p><b>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</b> 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 50 mg de dimaléate de pixantrone (équivalent à 29 mg de pixantrone). Boîte de 1 flacon.</p> <p><b>6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation</b></p>			<p><b>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</b> 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 <del>une quantité de</del> 50 mg de dimaléate de pixantrone (<del>équivalente</del> à 29 mg de pixantrone). Boîte de 1 flacon.</p> <p><b>Précautions particulières d'élimination et manipulation</b></p>		

<p><u>Reconstitution et dilution</u>  Avant de procéder à la reconstitution, vérifier visuellement que la poudre lyophilisée ne présente pas de défaut, par exemple une apparence craquelée, fondue ou vitreuse. 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 base 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 base 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, acrylique ou acétate de cellulose 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.</p> <p><u>Précautions particulières d'élimination</u>  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.</p>	<p><u>Reconstitution et dilution</u>  Avant de procéder à la reconstitution, vérifier visuellement que la poudre lyophilisée ne présente pas de défaut, par exemple une apparence craquelée, fondue ou vitreuse. 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 <del>base</del> 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 <del>base</del> 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, <del>acrylique ou acétate de cellulose</del> 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.</p> <p><u>Précautions particulières d'élimination</u>  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.</p>
<p><b>7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>  CTI Life Sciences Limited BioPark, Broadwater Road Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AX Royaume-Uni</p> <p><b>8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>  EU/1/12/764/001</p> <p><b>9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b>  10/05/2012</p>	<p><b>7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>  CTI Life Sciences Limited  <del>BioPark, Broadwater Road Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AX Royaume-Uni</del>  Highlands House  Basingstoke Road  Spencers Wood, Reading  Berkshire RG7 1NT  Royaume-Uni</p> <p><b>8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>  EU/1/12/764/001</p> <p><b>9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b>  Date de première autorisation : 10/05/2012  Renouvellement de l'autorisation : 10/04/2014</p>