

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pixuvri 29 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene dimaleato de pixantrona equivalente a 29 mg de pixantrona.

Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene dimaleato de pixantrona equivalente a 5,8 mg de pixantrona.

Excipientes con efecto conocido:

Un vial contiene 39 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color azul oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pixuvri está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos (LNH) de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento. No se ha establecido el beneficio del tratamiento con pixantrona en pacientes cuando se utiliza como quimioterapia de quinta línea o más en pacientes refractarios al tratamiento anterior.

4.2 Posología y forma de administración

Pixuvri debe ser administrado por médicos que estén familiarizados con el uso de agentes antineoplásicos y cuenten con instalaciones para el seguimiento periódico de los parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos durante y después del tratamiento (ver sección 6.6).

Posología

La dosis recomendada es de 50 mg/m² de pixantrona los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta un máximo de 6 ciclos.

Atención:

En la UE la dosis recomendada se refiere al principio activo (pixantrona). El cálculo de la dosis que se debe administrar a un paciente concreto se debe basar en la concentración de la solución reconstituida que contiene 5,8 mg/ml de pixantrona y en la dosis recomendada de 50 mg/m². En algunos ensayos y publicaciones, la dosis recomendada se basó en la sal (dimaleato de pixantrona).

Sin embargo, se debe ajustar la dosis antes del inicio de cada ciclo basándose en los recuentos hematológicos mínimos o en la toxicidad máxima del ciclo de tratamiento anterior. La cantidad de Pixuvri en miligramos que se debe administrar a un paciente se debe determinar sobre la base de la superficie corporal (SC) del paciente. La SC se debe determinar mediante la norma institucional para el cálculo de la SC y se debe utilizar un peso medido el día 1 de cada ciclo.

Se recomienda cierta precaución en pacientes obesos ya que los datos sobre la posología basada en la SC son muy limitados para este grupo.

Pautas para modificar la dosis

La modificación de la dosis y el horario de las dosis subsiguientes se deben determinar basándose en el criterio clínico en función del grado y la duración de la mielodepresión. Para los ciclos posteriores, por lo general se puede repetir la dosis si los recuentos de leucocitos y plaquetas han retornado a niveles aceptables.

Si el día 1 de cualquier ciclo la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) es $<1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$, se recomienda retrasar el tratamiento hasta que la CAN se recupere hasta $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas hasta $\geq 75 \times 10^9/l$.

La tabla 1 y la tabla 2 se recomiendan como guía para ajustar la dosis para los días 8 y 15 de los ciclos de 28 días.

Tabla 1			
Modificaciones de la dosis por toxicidad hematológica los días 8 y 15 de cualquier ciclo			
Grado	Recuento de plaquetas	CAN	Modificación de la dosis
1-2	LIN* – $50 \times 10^9/l$	LIN – $1,0 \times 10^9/l$	Sin cambios en la dosis o pauta.
3	$<50 - 25 \times 10^9/l$	$<1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Retrasar el tratamiento hasta la recuperación de un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ y CAN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$<25 \times 10^9/l$	$<0,5 \times 10^9/l$	Retrasar el tratamiento hasta la recuperación de un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ y CAN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Reducir la dosis en un 20 %.
* LIN: Límite inferior del intervalo normal.			
** CAN: Cifra absoluta de neutrófilos.			

Tabla 2	
Modificaciones del tratamiento para toxicidades no hematológicas	
Toxicidad	Modificación
Cualquier toxicidad no cardíaca de grado 3 o 4 relacionada con el fármaco salvo náuseas o vómitos.	Retrasar el tratamiento hasta la recuperación del grado 1. Reducir la dosis en un 20 %.
Cualquier toxicidad cardiovascular de grado 3 o 4 de la NYHA* o reducción persistente de la FEVI**.	Retrasar el tratamiento y vigilar hasta la recuperación. Contemplar la interrupción por una reducción persistente de la FEVI** ≥ 15 % del valor basal.
* NYHA: New York Heart Association (Asociación de Cardiología de Nueva York).	
** FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Pixuvri en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste específico de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pixuvri en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con creatinina sérica $>1,5$ x límite superior del intervalo normal (LSN) se excluyeron del estudio aleatorizado. Por lo tanto, Pixuvri se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pixuvri en pacientes con insuficiencia hepática. Pixuvri se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática excretora grave (ver sección 4.3).

Pacientes con mal estado funcional

Actualmente no hay información sobre la seguridad y eficacia de los pacientes con mal estado funcional (ECOG > 2). Hay que tener precaución al tratar a estos pacientes.

Forma de administración

Pixuvri es solo para uso intravenoso. No se ha establecido la seguridad del uso intratecal.

Pixuvri está indicado para su administración en perfusión intravenosa lenta utilizando un filtro en línea (durante un mínimo de 60 minutos) solo después de su reconstitución con 5 ml de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable y tras su posterior dilución con cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable hasta un volumen final de 250 ml.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la pixantrona dimaleato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Inmunización con vacunas de virus vivos.
- Depresión profunda de la médula ósea.
- Alteración grave de la función hepática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Todo tratamiento inicial con Pixuvri debe ir precedido de una cuidadosa evaluación basal de los recuentos sanguíneos, los niveles séricos de bilirrubina total, los niveles séricos de creatinina total y la función cardíaca, medida por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Mielodepresión

Se puede producir una mielodepresión intensa. Los pacientes tratados con Pixuvri son propensos a experimentar mielodepresión (neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia y linfopenia), cuya manifestación predominante es la neutropenia. Con la dosis y la posología recomendadas, la neutropenia suele ser transitoria, alcanzando su punto más bajo en los días 15-22 después de la administración en los días 1, 8 y 15; la recuperación suele producirse el día 28.

Es necesario controlar cuidadosamente los recuentos sanguíneos, incluidos los leucocitos, eritrocitos, plaquetas y recuento absoluto de neutrófilos. Se pueden utilizar factores de crecimiento hematopoyético recombinantes de acuerdo con las directrices institucionales o de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). Se debe contemplar la modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Cardiotoxicidad

Se pueden producir cambios de la función cardíaca, entre ellos disminución de la FEVI o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) mortal, durante el tratamiento con Pixuvri o después de él.

La enfermedad cardiovascular activa o latente, el tratamiento previo con antraciclinas o antraquinonas, la radioterapia previa o concurrente en la zona del mediastino o el uso concurrente de otros medicamentos cardiotóxicos pueden incrementar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se puede producir toxicidad cardíaca con Pixuvri independientemente de la presencia de factores de riesgo cardíaco.

Los pacientes con cardiopatía o con factores de riesgo como un valor basal de la FEVI <45 % por ventriculografía nuclear (MUGA), alteraciones cardiovasculares clínicamente significativas (de grado 3 o 4 de la New York Heart Association [NYHA]), infarto de miocardio en los últimos 6 meses, arritmia grave, hipertensión no controlada, angina de pecho no controlada, o dosis acumuladas anteriores de doxorubicina o su equivalente que superen los 450 mg/m² se deben someter a una consideración cuidadosa de la relación riesgo/beneficio antes de recibir tratamiento con Pixuvri.

Se debe controlar la función cardíaca antes de iniciar un tratamiento con Pixuvri, y después periódicamente. Si se demuestra toxicidad cardíaca durante el tratamiento, se debe evaluar la relación riesgo/beneficio del tratamiento continuado con Pixuvri.

Cáncer secundario

El desarrollo de un cáncer hematológico, como la leucemia mielógena aguda (LMA) secundaria o el síndrome mielodisplásico (SMD), es un riesgo reconocido asociado con el tratamiento con antraciclinas y otros inhibidores de la topoisomerasa II. La aparición de cánceres secundarios, incluyendo LMA y SMD, puede ocurrir durante o después del tratamiento con Pixuvri.

Infección

Durante los ensayos clínicos se han registrado infecciones, entre ellas neumonía, celulitis, bronquitis y sepsis (ver sección 4.8). Las infecciones se han asociado con hospitalización, choque séptico y la muerte. Los pacientes con neutropenia son más propensos a las infecciones, aunque en los estudios clínicos no hubo aumento de la incidencia de infecciones atípicas de difícil tratamiento, tales como las infecciones micóticas sistémicas o las infecciones por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*.

No se debe administrar Pixuvri a pacientes con una infección activa grave ni a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con afecciones subyacentes que puedan predisponerles aún más a una infección grave.

Síndrome de lisis tumoral

La pixantrona puede inducir hiperuricemia como consecuencia del extenso catabolismo de purinas que acompaña a la lisis rápida de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral) inducida por el fármaco y puede provocar desequilibrios electrolíticos, que pueden ocasionar daños renales. Hay que evaluar los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento en pacientes con alto riesgo de lisis tumoral (LDH elevada, alto volumen tumoral, altos niveles basales de ácido úrico o de fosfato sérico). La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol u otros agentes para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Inmunización

La inmunización puede ser ineficaz cuando se administra durante el tratamiento con Pixuvri. La inmunización con vacunas de virus vivos está contraindicada debido a la inmunodepresión asociada con el tratamiento con Pixuvri (ver sección 4.3).

Extravasación

Si se produce una extravasación, la administración debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Las propiedades no vesicantes de Pixuvri reducen al mínimo el riesgo de una reacción local tras la extravasación.

Prevención de reacciones de fotosensibilidad

La fotosensibilidad es un posible riesgo basado en datos preclínicos *in vitro* e *in vivo* y no se han registrado casos confirmados en el programa de ensayos clínicos. Como medida de precaución, se

debe recomendar a los pacientes que utilicen estrategias de protección solar, entre ellas la ropa protectora del sol y el uso de protector solar. Como la mayor parte de las reacciones de fotosensibilidad inducidas por medicamentos se deben a longitudes de onda del intervalo UV-A, se recomienda un protector solar con fuerte absorción de UV-A.

Pacientes que siguen una dieta con restricción de sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 1.000 mg (43 mmol) de sodio por dosis, después de la dilución. Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han registrado interacciones medicamentosas en seres humanos y no se han realizado ensayos de interacción entre fármacos en seres humanos.

Estudios de inhibición *in vitro*

Los estudios *in vitro* con las isoformas más comunes del citocromo P450 humano (entre ellas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) han mostrado una posible inhibición de tipo mixto del CYP1A2 y del CYP2C8 que podría tener relevancia clínica. No se observó ninguna otra interacción significativa clínicamente relevante con los CYP450.

Teofilina: cuando se coadministra este medicamento de estrecho índice terapéutico, que se metaboliza principalmente por el CYP1A2, existe la inquietud teórica de que pueda aumentar la concentración de este sustrato, ocasionando toxicidad teofilínica. Hay que controlar cuidadosamente los niveles de teofilina en las semanas inmediatamente posteriores a la iniciación del tratamiento concurrente con Pixuvri.

La *warfarina* se metaboliza parcialmente por el CYP1A2; por lo tanto, existe inquietud teórica con respecto a la coadministración de este medicamento y el efecto que la inhibición de su metabolismo pueda tener sobre su acción prevista. Hay que controlar los parámetros de la coagulación, especialmente el índice internacional normalizado (IIN), en los días inmediatamente posteriores a la iniciación del tratamiento concurrente con Pixuvri.

La *amitriptilina*, el *haloperidol*, la *clozapina*, el *ondansetrón* y el *propranolol* se metabolizan por el CYP1A2, y por lo tanto existe la inquietud teórica de que la coadministración de Pixuvri pueda incrementar los niveles sanguíneos de este medicamento.

Aunque no se ha podido establecer un riesgo de inhibición de la pixantrona hacia el CYP2C8, se debe tener precaución cuando se coadministren sustancias que se metabolizan principalmente a través del CYP2C8, como la *repaglinida*, la *rosiglitazona* o el *paclitaxel*, p. ej. mediante una vigilancia cuidadosa de los efectos secundarios.

Basándose en los estudios *in vitro*, se halló que la pixantrona era un sustrato para las proteínas transportadoras de membrana P-gp/BRCP y OCT1, y los agentes que inhiben estos transportadores tienen potencial para disminuir la captación hepática y la eficacia de excreción de la pixantrona. Hay que controlar estrechamente los recuentos sanguíneos cuando se coadministra con agentes que inhiben a estos transportadores, como la ciclosporina A o el tacrolimus, comúnmente utilizados para controlar la enfermedad de injerto contra huésped crónica, y los agentes anti-VIH ritonavir, saquinavir o nelfinavir.

Además, hay que tener precaución cuando se coadministra pixantrona continuamente con inductores del transporte de flujo de salida, tales como la rifampicina, la carbamazepina y los glucocorticoides, ya que la excreción de la pixantrona podría aumentar, con la consiguiente disminución de la exposición sistémica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil y a sus parejas que eviten el embarazo.

Las mujeres y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de pixantrona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Pixuvri durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si Pixuvri/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Pixuvri.

Fertilidad

Después de administraciones repetidas de Pixuvri en dosis tan bajas como 0,1 mg/kg/día, se detectó una atrofia testicular dependiente de la dosis en perros. Este efecto no se ha evaluado en seres humanos. Al igual que con otros agentes de la clase general de los agentes perjudiciales para el ácido desoxirribonucleico (ADN), Pixuvri puede asociarse con alteraciones de la fertilidad. Aunque no se ha determinado su efecto sobre la fertilidad, se debe recomendar por precaución a los pacientes varones el uso de métodos anticonceptivos (preferiblemente de barrera) durante el tratamiento y durante un plazo de 6 meses después del tratamiento para permitir la maduración de nuevos espermatozoides. Para evitar el riesgo de infertilidad a largo plazo, debe contemplarse el almacenamiento del esperma.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de Pixuvri sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Pixuvri se evaluó en 407 pacientes.

La toxicidad más frecuente es la depresión de la médula ósea, especialmente de la línea de los neutrófilos. Aunque la incidencia de depresión medular grave con consecuencias clínicas es relativamente baja, se controló estrechamente a los pacientes tratados con Pixuvri mediante recuentos sanguíneos frecuentes, particularmente para descartar la neutropenia. La incidencia de infecciones graves fue baja y no se observaron infecciones oportunistas asociadas con la inmunodepresión. Aunque la aparición de toxicidad cardíaca manifestada por ICC parece ser menor de lo que cabría esperar con medicamentos relacionados, tales como las antraciclinas, se recomienda el control de la FEVI, ya sea por exploraciones MUGA o ecográficas, para evaluar la cardiotoxicidad subclínica. La experiencia con pixantrona se limita a pacientes con FEVI ≥ 45 %, y la mayoría de los pacientes tenían valores ≥ 50 %. La experiencia de la administración de Pixuvri a pacientes con un deterioro cardíaco más significativo es limitada, y solo debe llevarse a cabo en el contexto de un ensayo clínico. Otras reacciones adversas que se observan con más frecuencia, como náuseas, vómitos y diarrea, fueron en general poco frecuentes, leves, reversibles, manejables y esperadas en pacientes tratados con agentes citotóxicos. Los efectos sobre la función hepática o renal fueron mínimos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas (RA) notificadas con Pixuvri proceden de los datos finales de todos los estudios finalizados. Las RA se enumeran en la tabla 3 a continuación, por el sistema MedDRA de

clasificación de órganos y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3		
Reacciones adversas notificadas en relación con Pixuvri en los estudios finalizados de Pixuvri por frecuencia		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes</i>	Infección neutropénica, infección de las vías respiratorias, infección, sepsis.
	<i>Poco frecuentes</i>	Bronquitis, candidiasis, celulitis, herpes zóster, meningitis, infección de las uñas, infección fúngica oral, herpes oral, neumonía, gastroenteritis por <i>Salmonella</i> , choque séptico.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<i>Poco frecuentes</i>	Progresión de una neoplasia. Cáncer secundario (incluyendo informes de LMA y SMD)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	<i>Muy frecuentes</i>	Neutropenia, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia.
	<i>Frecuentes</i>	Neutropenia febril, trastorno de la sangre.
	<i>Poco frecuentes</i>	Insuficiencia de la médula ósea, eosinofilia.
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes</i>	Anorexia, hipofosfatemia.
	<i>Poco frecuentes</i>	Hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes</i>	Ansiedad, insomnio, trastornos del sueño.
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i>	Alteraciones del gusto, parestesia, dolor de cabeza, somnolencia.
	<i>Poco frecuentes</i>	Mareo, letargo.
Trastornos oculares	<i>Frecuentes</i>	Conjuntivitis.
	<i>Poco frecuentes</i>	Ojo seco, queratitis.
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo.
Trastornos cardíacos*	<i>Frecuentes</i>	Disfunción ventricular izquierda, trastorno cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo de rama, taquicardia.
	<i>Poco frecuentes</i>	Arritmia.
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes</i>	Palidez, coloración venosa, hipotensión.
	<i>Poco frecuentes</i>	Flebopatía.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes</i>	Disnea, tos.
	<i>Poco frecuentes</i>	Derrame pleural, neumonitis, rinorrea.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en relación con Pixuvri en los estudios finalizados de Pixuvri por frecuencia		
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas, vómitos.
	<i>Frecuentes</i>	Estomatitis, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, dispepsia.
	<i>Poco frecuentes</i>	Esofagitis, parestesia oral, hemorragia rectal.
Trastornos hepatobiliares	<i>Poco frecuentes</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	<i>Muy frecuentes</i>	Coloración de la piel, alopecia.
	<i>Frecuentes</i>	Eritema, alteraciones de las uñas, prurito.
	<i>Poco frecuentes</i>	Sudoración nocturna, petequias, exantema macular, úlceras cutáneas.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes</i>	Dolor óseo.
	<i>Poco frecuentes</i>	Artralgia, artritis, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor de cuello, dolor en las extremidades.
Trastornos renales y urinarios	<i>Muy frecuentes</i>	Cromaturia.
	<i>Frecuentes</i>	Proteinuria, hematuria.
	<i>Poco frecuentes</i>	Oliguria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Poco frecuentes</i>	Erección espontánea del pene.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes</i>	Astenia.
	<i>Frecuentes</i>	Fatiga, inflamación de las mucosas, pirexia, dolor torácico, edema.
	<i>Poco frecuentes</i>	Escalofríos, frialdad en el lugar de la inyección, reacción local.
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes</i>	Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea.
	<i>Poco frecuentes</i>	Bilirrubina en la orina, aumento del fósforo sanguíneo, aumento de la urea sanguínea, aumento de la γ -glutamilttransferasa, aumento del recuento de neutrófilos, pérdida de peso.

* RA comentadas a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Toxicidades hematológicas y complicaciones de la neutropenia

Las toxicidades hematológicas han sido la toxicidad observada con más frecuencia pero, en general, se han tratado fácilmente con inmunoestimulantes y apoyo de transfusión en caso necesario. Aunque se produjo neutropenia de grado 3-4 en el ensayo aleatorizado con más frecuencia entre los receptores de Pixuvri, en la mayoría de los casos cursó sin complicaciones, no fue acumulativa y se asoció con una baja incidencia de neutropenia febril o infecciones. Es importante destacar que no se requirió apoyo

con factor de crecimiento de forma rutinaria y las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas fueron poco frecuentes. (Ver sección 4.4).

Toxicidad cardíaca

En el estudio PIX 301, se produjo una disminución de la fracción de eyección en 13 pacientes (19,1 %) del grupo tratado con Pixuvri. En 11 pacientes tratados con Pixuvri, estos episodios fueron de grado 1-2 y en 2 pacientes fueron de grado 3; estos episodios fueron transitorios y no tuvieron relación con la dosis de Pixuvri. Se produjeron episodios de insuficiencia cardíaca (términos de MedDRA: insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) en 6 pacientes (8,8 %) tratados con Pixuvri (2 pacientes con grado 1-2, 1 paciente con grado 3 y 3 pacientes con grado 5). Tres pacientes tratados con Pixuvri (4,4 %) presentaron taquicardia, arritmia, taquicardia sinusal o bradicardia.

Se recomienda una evaluación cardíaca basal mediante MUGA o ecografía, especialmente en pacientes con factores de riesgo de mayor toxicidad cardíaca. Se debe contemplar la repetición de las determinaciones de la FEVI mediante MUGA o ecografía en pacientes con factores de riesgo como una alta exposición acumulativa a antraciclinas previas o enfermedad cardíaca significativa preexistente. (Ver sección 4.4).

Otras toxicidades frecuentes

La coloración de la piel y la cromaturia son efectos conocidos relacionados con la administración de Pixuvri debido al color del compuesto (azul). La coloración de la piel desaparece por lo general en unos días o semanas a medida que se depura el medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No ha habido informes de sobredosis con Pixuvri.

Se han administrado dosis únicas de pixantrona de hasta 158 mg/m² en ensayos clínicos de aumento de la dosis sin indicios de toxicidad relacionada con la dosis.

En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antraciclinas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01DB11

Mecanismo de acción

El principio activo de Pixuvri es la pixantrona, un aza-antraquinona citotóxica.

A diferencia de las antraciclinas (doxorubicina y otras) y antraquinonas (mitoxantrona) autorizadas, la pixantrona solo es un inhibidor débil de la topoisomerasa II. Por otra parte, a diferencia de las antraciclinas o antraquinonas, la pixantrona alquila directamente el ADN, formando aductos estables de ADN y roturas de la cadena doble. Además, como incorpora un heteroátomo de nitrógeno en la estructura anular y no tiene grupos cetónicos, la pixantrona tiene menos potencial para la generación de especies reactivas del oxígeno, fijación de hierro y formación de metabolitos alcohólicos que se consideran responsables de la toxicidad cardíaca de las antraciclinas. Gracias a esta singular estructura,

la pixantrona produjo una cardiotoxicidad mínima en modelos animales en comparación con la doxorubicina o la mitoxantrona.

Un análisis completo retrospectivo poblacional de la FC/FD de los ensayos de fase 1 y de los regímenes combinados (fase 1/2) demostró que la supervivencia libre de progresión y la neutropenia de grado 2-3 estaban relacionadas con la exposición a Pixuvri.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Pixuvri como tratamiento de agente único en un ensayo multicéntrico aleatorizado, con control activo, en pacientes con LNH agresivo, recidivante o resistente al tratamiento, después de haber recibido al menos dos tratamientos previos (PIX301). En este ensayo se asignó al azar a 140 pacientes (1:1) para el tratamiento con Pixuvri o con una quimioterapia de agente único elegida por el investigador en el grupo de comparación. Los datos personales de los pacientes y las características basales de su enfermedad estaban bien equilibrados entre los grupos de tratamiento y no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Para el estudio general, el promedio de edad de los pacientes fue de 59 años, un 61 % eran varones, un 64 % eran de raza blanca, un 76 % padecían una enfermedad en estadio III/IV de Ann Arbor al inicio del estudio, el 74 % tenía una puntuación del índice pronóstico internacional (IPI) ≥ 2 y un 60 % había recibido ≥ 3 quimioterapias anteriores. En el ensayo fundamental no se incluyó a pacientes con linfoma del manto. Los pacientes del PIX 301 debían haber sido sensibles a un tratamiento anterior con antraciclinas (RC o RP confirmada o sin confirmar).

Existen datos limitados en pacientes tratados anteriormente con rituximab (38 pacientes en el grupo tratado con Pixuvri y 39 pacientes en el grupo de comparación).

La respuesta tumoral fue evaluada por un panel central independiente de revisión con enmascaramiento de acuerdo con el grupo de trabajo internacional para estandarizar los criterios de respuesta para el LNH. Los pacientes tratados con Pixuvri mostraron una tasa significativamente mayor de respuestas completas y respuestas completas sin confirmar (RC/RCsc) y un índice de respuesta objetiva (IRO) más elevado, con respecto al grupo de comparación (ver la tabla 4).

	Final del tratamiento			Final del ensayo		
	Pixuvri (n = 70)	Fármaco de comparación (n = 70)	Valor de P	Pixuvri (n = 70)	Fármaco de comparación (n = 70)	Valor de P
RC/RCsc	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 %)	
RCsc	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)		6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
IRO (RC, RCsc y RP)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001

Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar las proporciones en los grupos de quimioterapia con Pixuvri y con el fármaco de comparación.

Los pacientes tratados con Pixuvri mostraron una mejora del 40 % en la supervivencia libre de progresión con respecto a los pacientes tratados con los agentes de comparación, con una mediana de la SLP 2,7 meses mayor (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,60, p = 0,005 de orden logarítmico; ver la figura 1 más abajo).

La mediana de la supervivencia global en pacientes tratados con Pixuvri fue 2,6 meses mayor que la de los pacientes tratados con el fármaco de comparación (CRI = 0,79, p = 0,25 de orden logarítmico; ver la figura 2 más abajo).

Figura 1
Supervivencia libre de progresión en PIX301, final del ensayo

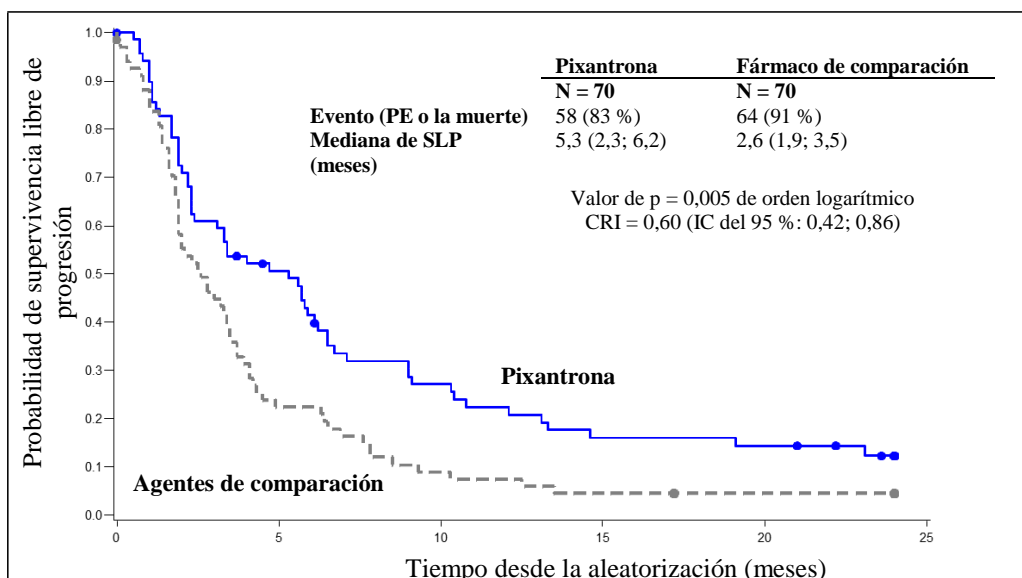
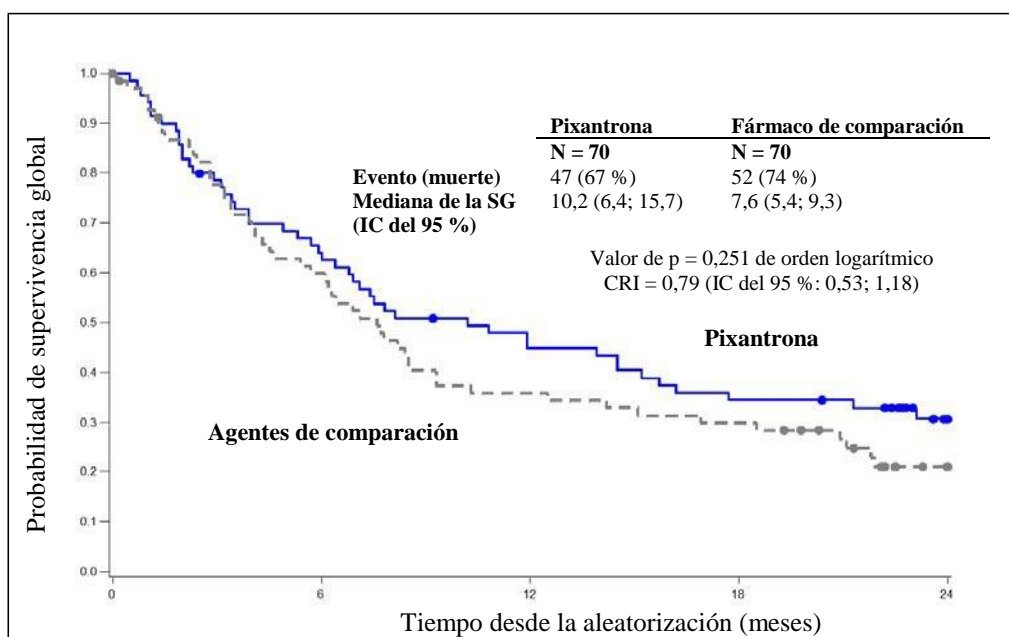


Figura 2
Supervivencia global en PIX 301, final del ensayo



Los resultados en los pacientes tratados previamente con rituximab todavía mostraban un beneficio del tratamiento superior con Pixuvri que con el fármaco de comparación en cuanto al índice de respuesta global (31,6 % con Pixuvri frente al 17,9 % con el fármaco de comparación) y a la mediana de supervivencia libre de progresión (3,3 meses con Pixuvri frente a 2,5 meses con el fármaco de comparación). Sin embargo, no se ha establecido el beneficio de Pixuvri cuando se utiliza como tratamiento de quinta línea o mayor en los pacientes refractarios al tratamiento anterior, y existen datos muy limitados en este grupo de pacientes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con Pixuvri en los bebés desde el nacimiento hasta menos de 6 meses de edad, basándose en que el LNH no se produce en este subgrupo pediátrico específico.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos con Pixuvri en pacientes desde 6 meses hasta menos de 18 años de edad con LNH (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

Este medicamento se ha autorizado con una “aprobación condicional”. Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año, y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas de pixantrona alcanzaron la concentración máxima al final de la perfusión y después disminuyeron de forma poliexponencial. La farmacocinética de Pixuvri fue independiente de la dosis en el intervalo de dosis de 3 mg/m² a 105 mg/m² y no se observaron grandes diferencias cuando el medicamento se administró como agente único o en estudios de combinación. La exposición media como agente único significó:

Dosis de Pixuvri (mg/m ²)	Número de pacientes	ABC (0-24h) (ng.h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

A partir del análisis de los datos farmacocinéticos de la población, para una dosis diana registrada de 50 mg/m² de pixantrona, la media de la exposición del ciclo de 28 días fue de 6.320 ng.h/ml (IC del 90 %, 5.990-6.800 ng.h/ml), para el ciclo de 3 dosis/4 semanas.

Distribución

Pixuvri tiene un gran volumen de distribución de 25,8 l y se fija aproximadamente en un 50 % a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Los metabolitos acetilados son los principales productos de biotransformación de la pixantrona. Sin embargo, *in vitro*, la conversión de pixantrona en los metabolitos acetilados, ya sea por NAT1 o NAT2, fue muy limitada. En la orina humana, el compuesto se excretó principalmente sin cambios, y se hallaron cantidades muy pequeñas de metabolitos acetilados de fase I y II. Por lo tanto, el metabolismo no parece ser una vía de eliminación importante para la pixantrona. Los metabolitos acetilados eran farmacológicamente inactivos y metabólicamente estables.

Eliminación

La pixantrona tiene un aclaramiento plasmático total moderado o alto de 72,7 l/h y una excreción renal baja que constituye menos del 10 % de la dosis administrada en 0-24 horas. La semivida terminal varió desde 14,5 hasta 44,8 horas con una media de 23,3 ± 8,0 (n = 14, CV = 34 %) y una mediana de 21,2 horas. Debido a la limitada contribución del aclaramiento renal, el aclaramiento plasmático es principalmente no renal. Pixuvri puede metabolizarse en el hígado o excretarse en la bilis. Como el metabolismo parece ser limitado, la excreción biliar de pixantrona sin cambios puede ser la principal vía de eliminación. El aclaramiento hepático se aproxima al flujo de plasma hepático, lo que sugiere

un índice de extracción hepática elevado y, por tanto, la eliminación eficaz del principio activo matriz. La captación hepática de pixantrona está mediada posiblemente por transportadores OCT1 activos y la excreción biliar por P-gp y BCRP.

La pixantrona solo tuvo una capacidad débil o nula para inhibir la P-gp, BCRP, y el mecanismo de transporte de la BESB *in vitro*.

La pixantrona inhibió el transporte de metformina mediado por OCT1 *in vitro*, pero no se espera que inhiba el OCT1 *in vivo* a concentraciones clínicamente relevantes.

La pixantrona fue un inhibidor deficiente de los transportadores de captación de OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la pixantrona resultó ser lineal en una amplia gama de dosis, desde 3 mg/m² hasta 105 mg/m².

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha observado una relación entre la exposición plasmática a la pixantrona y el recuento de neutrófilos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Después de una administración intravenosa única de Pixuvri a 29 mg/kg y 38 mg/kg, se observaron muertes inmediatas en ratones (114 mg/m² DL10). Se observaron disminuciones de los glóbulos blancos y rojos y alteraciones en la médula ósea, el bazo, los riñones y los testículos. Se registraron hallazgos similares en ratas y en perros a 116 mg/m². En los perros, se produjo taquicardia y cambios electrocardiográficos (ECG) inmediatamente después del tratamiento.

En los estudios con dosis repetidas en ratones, ratas y perros, los principales hallazgos fueron mielotoxicidad, nefrotoxicidad (salvo en los perros) y daños testiculares.

En los perros, Pixuvri administrado entre 0,5 y 0,9 mg/kg durante seis ciclos no provocó mortalidad ni signos clínicos intensos, incluyendo cambios ECG o del peso corporal. Los machos eran más sensibles al tratamiento, en cuanto a la reducción de los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas (reversible) y el agotamiento linfóide (bazo y timo), así como la marcada toxicidad para los órganos reproductores, como era de esperar en un agente citotóxico. A excepción de un aumento transitorio de la exposición en las hembras después del tercer ciclo, no hubo diferencias importantes en los parámetros farmacocinéticos. Los machos mostraron, sin embargo, una exposición ligeramente mayor que las hembras.

En los perros, el corazón no se vio afectado por el tratamiento, ya que no se observaron cambios ECG en diferentes momentos del tratamiento, ni se detectaron cambios cardíacos en la anatomía patológica macroscópica ni en la histopatología. De modo similar, tampoco la función ni la histología renal se vieron afectadas en los estudios de 4 y 26 semanas.

Se evaluó el potencial cardiotoxico de Pixuvri en comparación con dosis equiactivas de doxorrubicina y mitoxantrona en ratones sin tratamiento previo y pretratados con doxorrubicina. La pixantrona dimaleato hasta 27 mg/kg administrada dos veces por semana durante 4 semanas no indujo efectos cardiotoxicos, mientras que la mitoxantrona, como era de esperar, fue cardiotoxica a todas las dosis ensayadas (0,6, 1,6 y 1,5 mg/kg). Pixuvri indujo una nefropatía leve. Se demostró también la mínima cardiotoxicidad de Pixuvri con ciclos de tratamiento repetidos a las mismas dosis.

Los estudios de genotoxicidad confirmaron el potencial de efectos clastógenos en células de mamíferos *in vitro* e *in vivo*. Pixuvri fue mutagénico en la prueba de Ames, aumentó el número de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y aumentó la frecuencia de micronúcleos *in vivo*.

Pixuvri provocó toxicidad materna y fetal en ratas y conejos, incluso a dosis tan bajas como 1,8 mg/kg administrados en los días 9-11 de gestación; las dosis mayores provocaron abortos y reabsorción embrionaria total. La embriotoxicidad se caracterizó por una reducción del peso medio del feto, malformaciones fetales y osificación fetal incompleta o retrasada. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial cancerígeno de Pixuvri. No se llevó a cabo ningún estudio de tolerancia local.

Pixuvri ha demostrado provocar efectos fototóxicos en linfocitos 3T3 *in vitro*.

En un estudio de unidades formadoras de colonias en ratones, la mielotoxicidad de Pixuvri y mitoxantrona administrados a su DL10 (pixantrona dimaleato 38 mg/kg y mitoxantrona 6,1 mg/kg) fue similar.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico. Lactosa monohidrato.
Hidróxido sódico (para ajuste del pH).
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

5 años.

Solución reconstituida y diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) y con exposición a la luz natural en bolsas de perfusión convencionales de polietileno (PE).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones anteriores al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio del tipo I con tapón de caucho de butilo gris con cierre de aluminio y tapa de plástico rojo que contiene 50 mg de pixantrona dimaleato equivalentes a 29 mg de pixantrona.

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución y dilución

Reconstituir asépticamente cada vial de 29 mg con 5 ml de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. El polvo liofilizado debe disolverse completamente en 60 segundos con agitación. Esto produce una solución azul oscuro con una concentración de pixantrona de 5,8 mg/ml.

Extraer de forma aséptica el volumen necesario para la dosis requerida (basada en la concentración de 5,8 mg/ml) y transferirlo a una bolsa de perfusión de 250 ml de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. La concentración final de pixantrona en la bolsa de perfusión debe ser inferior a 580 microgramos/ml basada en la aportación de medicamento reconstituido. No se ha determinado la compatibilidad con otros diluyentes. Después de la transferencia, mezclar bien el contenido de la bolsa de perfusión. La mezcla debe ser una solución transparente de color azul oscuro.

Se deben utilizar filtros en línea de polietersulfona de 0,2 micras de tamaño de poro durante la administración de la solución diluida de Pixuvri.

Pixuvri es un agente citotóxico. Evitar el contacto con los ojos y la piel. Utilizar guantes, máscaras y gafas protectoras al manipular Pixuvri y durante los procedimientos de descontaminación.

Precauciones especiales de eliminación

Pixuvri es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, incluyendo los materiales utilizados para la reconstitución, dilución y administración, se realizará de acuerdo con la normativa local aplicable a los agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CTI Life Sciences Deutschland GmbH
Universitätsstraße 71
Köln, 50931
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/764/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 mayo 2012
Fecha de la última renovación: 23 marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.