

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pixuvri 29 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém dimaleato de pixantrona equivalente a 29 mg de pixantrona .

Após a reconstituição, cada ml do concentrado contém dimaleato de pixantrona equivalente a 5,8 mg de pixantrona.

### Excipiente com efeito conhecido:

Um frasco para injetáveis contém 39 mg de sódio. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão. Pó liofilizado azul-escuro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Pixuvri está indicado como monoterapia no tratamento de doentes adultos com linfomas não-Hodgkin (LNH) de células B agressivos múltiplas vezes recidivantes ou refratários. O benefício do tratamento com a pixantrona quando utilizado como quimioterapia de quinta linha ou superior em doentes refratários à última terapêutica ainda não foi estabelecido.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O Pixuvri deve ser administrado por médicos familiarizados com a utilização de agentes antineoplásicos e que dispõem de instalações para a monitorização regular dos parâmetros clínicos, hematológicos e bioquímicos durante e após o tratamento (ver secção 6.6).

### Posologia

A dose recomendada é de 50 mg/m<sup>2</sup> de pixantrona nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias, num máximo de 6 ciclos.

#### Observação:

Na EU, a dose recomendada refere-se à base da substância ativa (pixantrona). O cálculo da dose individual a ser administrada a um doente deve basear-se na potência da solução reconstituída, que contém 5,8 mg/ml de pixantrona e a recomendação de dose de 50 mg/m<sup>2</sup> . Em alguns ensaios e em algumas publicações, a dose recomendada baseia-se na forma de sal (dimaleato de pixantrona).

Contudo, a dose tem de ser ajustada antes do início de cada ciclo com base no nadir hematológico ou na toxicidade máxima observada no ciclo de tratamento anterior. A quantidade de Pixuvri em miligramas que se destina a ser administrada a um doente deve ser determinada com base na área de superfície corporal (ASC) do doente. A ASC deve ser determinada utilizando a norma institucional para o cálculo da ASC e deve utilizar um peso medido no dia 1 de cada ciclo.

Aconselha-se precaução nos doentes obesos na medida em que os dados sobre a dosagem baseada na ASC são extremamente limitados neste grupo.

#### *Normas orientadoras para a modificação da dose*

A modificação da dose e o momento de administração das doses subsequentes devem ser determinados por critério clínico, em função do grau e da duração da mielossupressão. Para regimes subsequentes, a dose prévia pode, habitualmente, ser repetida se as contagens de glóbulos brancos e plaquetas tiverem regressado a níveis aceitáveis.

Se no dia 1 de cada ciclo a Contagem Absoluta de Neutrófilos (ANC) for  $< 1,0 \times 10^9/l$  ou a contagem de plaquetas for  $< 75 \times 10^9/l$ , recomenda-se um adiamento do tratamento até a ANC recuperar para valores  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  e a contagem de plaquetas para valores  $\geq 75 \times 10^9/l$ .

A Tabela 1 e a Tabela 2 são recomendadas como guias para ajustes da dosagem para os dias 8 e 15 dos ciclos de 28 dias.

<b>Tabela 1</b>			
<b>Modificações da dose para a toxicidade hematológica nos dias 8 e 15 de qualquer ciclo</b>			
<b>Grau</b>	<b>Contagem de plaquetas</b>	<b>Contagem ANC</b>	<b>Modificação da dose</b>
1-2	$LIN^* - 50 \times 10^9/l$	$LIN - 1,0 \times 10^9/l$	Nenhuma alteração da dose ou regime.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Adiar tratamento até recuperação para contagem de plaquetas para valores $\geq 50 \times 10^9/l$ e ANC** para valores $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Adiar tratamento até recuperação para contagem de plaquetas para valores $\geq 50 \times 10^9/l$ e ANC** para valores $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Reduzir a dose em 20%.
* LIN: Limite Inferior do intervalo Normal			
** ANC: Contagem Absoluta de Neutrófilos			

<b>Tabela 2</b>	
<b>Modificações do tratamento para as toxicidades não hematológicas</b>	
<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação</b>
Qualquer toxicidade não cardíaca de grau 3 ou 4 relacionada com o fármaco exceto náuseas ou vômitos	Adiar tratamento até recuperação para grau 1. Reduzir a dose em 20%.
Qualquer toxicidade cardiovascular NYHA* de grau 3 ou 4 ou declínio persistente da FEVE**	Adiar tratamento e monitorizar até à recuperação. Considerar suspensão devido ao declínio persistente da FEVE** para valores $\geq 15\%$ do valor no nível de base.
* NYHA: <i>New York Heart Association</i> (Associação Cardíaca de Nova Iorque)	
** FEVE: Fração de Ejeção Ventricular Esquerda	

#### *Populações especiais*

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Pixuvri em crianças com  $< 18$  anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### *Idosos*

Não é necessário um ajuste específico da dose nos doentes idosos (idade  $\geq 65$  anos).

##### *Compromisso renal*

A segurança e eficácia de Pixuvri não foram ainda estabelecidas em doentes com compromisso da função

renal. Os doentes com creatinina sérica  $> 1,5$  x limite superior do intervalo normal (LSN) foram excluídos do estudo aleatorizado. Por conseguinte, o Pixuvri deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal.

#### *Doentes com compromisso hepático*

A segurança e eficácia de Pixuvri não foram ainda estabelecidas em doentes com compromisso da função hepática. O Pixuvri deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não se recomenda a utilização do Pixuvri em doentes com compromisso hepático excretório grave (ver secção 4.3).

#### *Doentes com estado de desempenho fraco*

Atualmente, não existem informações relacionadas com a segurança e eficácia dos doentes com um estado de desempenho fraco (estado funcional na escala ECOG  $> 2$ ). Aconselha-se precaução no tratamento de tais doentes.

### Modo de administração

O Pixuvri é de uso exclusivo em via intravenosa. A segurança da via intratecal não foi ainda estabelecida.

O Pixuvri destina-se a ser administrado como uma perfusão intravenosa lenta utilizando um filtro em linha (durante pelo menos 60 minutos) somente após a reconstituição com 5 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis e após diluição adicional com a solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis até um volume final de 250 ml.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade ao dimaleato de pixantrona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Imunização com vacinas virais vivas
- Supressão profunda da medula óssea
- Função hepática anómala grave

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Qualquer tratamento inicial com o Pixuvri deve ser antecedido de uma cuidadosa avaliação inicial das contagens sanguíneas, níveis séricos de bilirrubina total, níveis séricos de creatinina total e função cardíaca, conforme medida pela fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE).

#### Mielossupressão

Pode ocorrer mielossupressão grave. É provável que os doentes tratados com o Pixuvri sofram de mielossupressão (neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia e linfopenia), sendo a neutropenia a manifestação predominante. Com a dose e o regime recomendados, a neutropenia é geralmente transitória, alcançando o seu valor nadir nos dias 15-22 após a administração nos dias 1, 8 e 15, com ocorrência habitual da recuperação no dia 28.

É necessária uma monitorização cuidadosa das contagens sanguíneas, incluindo contagens de leucócitos, glóbulos vermelhos, plaquetas e contagem absoluta de neutrófilos. Os fatores de crescimento hematopoiéticos recombinantes podem ser utilizados de acordo com as orientações institucionais ou da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO). Devem ser ponderadas modificações da dose (ver secção 4.2).

#### Cardiotoxicidade

Podem ocorrer alterações da função cardíaca, incluindo FEVE reduzida ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) fatal, durante ou após o tratamento com o Pixuvri.

Doença cardiovascular ativa ou latente, terapêutica prévia com antraciclina ou antracenedionas, radioterapia prévia ou concomitante na zona do mediastino ou utilização concomitante de outros medicamentos cardiotoxicos podem aumentar o risco de toxicidade cardíaca. A toxicidade cardíaca com o Pixuvri pode ocorrer com ou sem a presença de fatores de risco cardíaco.

Os doentes com doença ou fatores de risco cardíacos, como o valor no nível de base da FEVE < 45% por exame de ventriculografia radioisotópica (MUGA), anomalias cardiovasculares clinicamente significativas (iguais ao grau 3 ou 4 da NYHA - *New York Heart Association*), enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, arritmia grave, hipertensão não controlada, angina de peito não controlada ou doses cumulativas prévias de doxorubicina ou equivalentes superiores a 450 mg/m<sup>2</sup> devem ser objeto de avaliação cuidadosa do risco *versus* benefício, antes de receberem tratamento com o Pixuvri.

A função cardíaca deve ser monitorizada antes do início do tratamento com o Pixuvri e, posteriormente, de forma periódica. Caso seja demonstrada a presença de toxicidade cardíaca durante o tratamento, torna-se necessário avaliar o risco *versus* benefício da terapêutica continuada com o Pixuvri.

#### Malignidade secundária

O desenvolvimento de malignidades hematológicas, como leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásica (SMD) secundária, constitui um risco reconhecido associado ao tratamento com antraciclina e outros inibidores da topoisomerase II. Pode verificar-se a ocorrência de cancros secundários, incluindo LMA e SMD, durante ou após o tratamento com o Pixuvri.

#### Infeção

Foram registadas infeções, incluindo pneumonia, celulite, bronquite e sépsis nos ensaios clínicos (ver secção 4.8). As infeções foram associadas a internamento, choque séptico e morte. Os doentes com neutropenia são mais suscetíveis a infeções ainda que, nos estudos clínicos, não se tenha observado uma incidência aumentada de infeções atípicas e difíceis de tratar, como infeções micóticas sistémicas ou infeções por organismos oportunistas, como *Pneumocystis jiroveci*.

O Pixuvri não deve ser administrado a doentes com uma infeção ativa e grave ou a doentes com antecedentes de infeções recorrentes ou crónicas ou com patologias subjacentes que possam predisporlos adicionalmente para uma infeção grave.

#### Síndrome de lise tumoral

A paxantrona pode induzir hiperuricemia em consequência do catabolismo exaustivo das purinas que acompanha a lise rápida das células neoplásicas (síndrome de lise tumoral) induzida pelo medicamento e pode levar a desequilíbrios dos eletrólitos, o que pode resultar em lesões renais. Os níveis sanguíneos de ácido úrico, o potássio, o fosfato de cálcio e a creatinina devem ser avaliados após o tratamento em doentes em alto risco de lise tumoral (LDH elevadas, volume tumoral alto, níveis de base elevados de ácido úrico ou fosfato sérico). Hidratação, alcalinização da urina e profilaxia com alopurinol ou outros agentes para prevenção da hiperuricemia podem minimizar potenciais complicações da síndrome de lise tumoral.

#### Imunização

A imunização pode ser ineficaz quando administrada durante a terapêutica com Pixuvri. A imunização com vacinas virais vivas é contraindicada devido à imunossupressão associada à terapêutica com o Pixuvri (ver secção 4.3).

#### Extravasão

Em caso de ocorrência de extravasão, a administração deve ser suspensa de imediato e reiniciada numa outra veia. As propriedades não vesicantes do Pixuvri minimizam o risco de reação local após a extravasão.

#### Prevenção de reações de fotossensibilidade

A fotossensibilidade constitui um risco potencial com base em dados não clínicos *in vitro* e *in vivo*, não tendo sido registados casos confirmados no programa de ensaios clínicos. Como precaução, os doentes devem ser aconselhados a seguir estratégias de proteção solar, incluindo o uso de vestuário de proteção solar e a aplicação de protetor solar. Considerando que a maioria das reações de fotossensibilidade induzidas pelo medicamento é causada por comprimentos de onda dentro do intervalo UV-A, recomenda-se

uma proteção solar que absorva fortemente os raios UV-A.

#### Doentes submetidos a dieta com restrição de sódio

Este medicamento contém cerca de 1000 mg (43 mmol) de sódio por dose após a diluição. A ser tomado em consideração pelos doentes submetidos a dieta com controlo de sódio.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram notificadas interações medicamentosas nos participantes e não foram realizados estudos de interações medicamentosas em seres humanos.

#### Estudos de inibição *in vitro*

Estudos *in vitro* com as isoformas humanas mais habituais do citocromo P450 (incluindo CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) mostraram uma possível inibição do tipo mista do CYP1A2 e CYP2C8 que pode ter relevância clínica. Não se observaram outras interações significativas clinicamente relevantes com os CYP450.

*Teofilina*: com a administração concomitante de teofilina, um medicamento de índice terapêutico estreito essencialmente metabolizada pelo CYP1A2, existe uma preocupação teórica de que possa haver um aumento na concentração deste substrato, resultando numa toxicidade da teofilina. Os níveis da teofilina devem ser cuidadosamente monitorizados nas semanas que se seguem ao início da terapêutica concomitante com o Pixuvri.

A *varfarina* é parcialmente metabolizada pelo CYP1A2; por conseguinte, existe uma preocupação teórica relativamente à administração concomitante deste medicamento e o efeito que a inibição do seu metabolismo pode ter na sua ação prevista. Os parâmetros de coagulação, mais especificamente a INR (*International Normalised Ratio* - Razão Normalizada Internacional), devem ser monitorizados nos dias imediatamente a seguir ao início da terapêutica concomitante com o Pixuvri.

*Amitriptilina*, *haloperidol*, *clozapina*, *ondansetrom* e *propranolol* são metabolizados pelo CYP1A2 e, por conseguinte, existe uma preocupação teórica de que a administração concomitante do Pixuvri possa aumentar os níveis sanguíneos deste medicamento.

Apesar de não ter sido possível determinar um risco para a inibição da pixantrona relativamente ao CYP2C8, são necessárias precauções na administração concomitante de substâncias essencialmente metabolizadas pelo CYP2C8, como *repaglinida*, *rosiglitazona* ou *paclitaxel*, por exemplo, por monitorização cuidadosa dos efeitos secundários.

Com base em estudos *in vitro*, a pixantrona é considerada um substrato para as proteínas de transporte membranares P-gp/BRCP e OCT1 e os agentes que inibem estas transportadoras têm potencial para diminuir a captação hepática e a eficiência excretória da pixantrona. As contagens sanguíneas devem ser monitorizadas de perto na administração concomitante com agentes que inibem estas transportadoras, como ciclosporina A ou tacrolímus, habitualmente utilizados para o controlo da doença crónica de enxerto contra o hospedeiro, e os agentes anti-VIH ritonavir, saquinavir ou nelfinavir.

Além disso, devem ser tomadas precauções quando a pixantrona é administrada continuamente de forma concomitante com indutores de transporte de efluxo, tais como rifampicina, carbamazepina e glucocorticoides, dado que a excreção da pixantrona pode aumentar, com uma diminuição consequente da exposição sistémica.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar e os seus parceiros devem ser aconselhados a evitar gravidezes.

As mulheres e os homens têm de utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento.

### Gravidez

Os dados sobre a utilização da pixantrona em mulheres grávidas são inexistentes. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O Pixuvri não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Amamentação

Desconhece-se se o Pixuvri ou respetivos metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com o Pixuvri.

### Fertilidade

Após a administração repetida do Pixuvri em doses tão baixas como 0,1 mg/kg/dia, foi detetada nos cães uma atrofia testicular dependente da dose. Este efeito não foi avaliado nos seres humanos. Tal como sucede com outros agentes da classe geral dos agentes danificadores do ácido desoxirribonucleico (ADN), o Pixuvri pode estar associado a redução da fertilidade. Apesar de o efeito na fertilidade não ter sido determinado, uma precaução consiste em aconselhar os parceiros do sexo masculino a usarem métodos contraceptivos (de preferência de barreira) durante o tratamento e por um período de 6 meses após o tratamento para permitir a maturação de novo esperma. Para evitar o risco de infertilidade a longo prazo, deve ponderar-se a possibilidade de criopreservação do esperma.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Desconhece-se se o Pixuvri tem efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A segurança do Pixuvri foi avaliada em 407 doentes.

A toxicidade mais frequente é a supressão da medula óssea, sobretudo da linhagem dos neutrófilos. Ainda que a incidência da supressão grave da medula com consequências clínicas seja relativamente baixa, os doentes tratados com o Pixuvri foram monitorizados de perto com contagens sanguíneas frequentes, sobretudo no caso da neutropenia. A incidência de infeção grave foi baixa e não se observaram infeções oportunistas associadas à imunodepressão. Ainda que a ocorrência de toxicidade cardíaca manifestada por ICC pareça ser mais baixa do que seria de esperar com medicamentos relacionados, como as antraciclinas, recomenda-se a monitorização da FEVE por exame MUGA ou ecográfico, para avaliação da cardiotoxicidade subclínica. A experiência com a pixantrona limita-se aos doentes com valores FEVE  $\geq 45\%$ , sendo que a maioria dos doentes apresenta valores  $\geq 50\%$ . A experiência na administração do Pixuvri a doentes com compromisso cardíaco mais significativo é limitada e só deve ser levada a cabo no contexto de um ensaio clínico. Outras toxicidades, como náuseas, vómitos e diarreia, foram habitualmente pouco frequentes, ligeiras, reversíveis, controláveis e expectáveis em doentes tratados com agentes citotóxicos. Os efeitos na função hepática ou renal foram mínimos ou inexistentes.

### Tabela com a lista de reações adversas

As reações adversas medicamentosas (RAM) registadas com o Pixuvri são extraídas de dados finais de todos os estudos concluídos. As RAM estão listadas na Tabela 3 abaixo por classes de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Tabela 3</b>		
<b>Reações adversas medicamentosas notificadas relacionadas com o Pixuvri em estudos concluídos com o Pixuvri, por frequência</b>		
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeito indesejável</b>
Infeções e infestações	<i>Frequentes</i>	Infeção neutropénica, infeção das vias respiratórias, infeção
	<i>Pouco frequentes</i>	Bronquite, candidíase, celulite, herpes zoster, meningite, infeção das unhas, infeção fúngica oral, herpes oral, pneumonia, gastroenterite por salmonella, choque séptico
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<i>Pouco frequentes</i>	Progressão da neoplasia Malignidade secundária (incluindo notificações de LMA e SMD)
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Muito frequentes</i>	Neutropenia, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia
	<i>Frequentes</i>	Neutropenia febril, doença do sangue
	<i>Pouco frequentes</i>	Depressão da medula óssea, eosinofilia
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequentes</i>	Hipersensibilidade ao medicamento
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Frequentes</i>	Anorexia, hipofosfatemia
	<i>Pouco frequentes</i>	Hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes</i>	Ansiedade, insónia, distúrbio do sono
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes</i>	Perturbações do paladar, parestesia, cefaleia, sonolência
	<i>Pouco frequentes</i>	Tonturas, letargia
Afeções oculares	<i>Frequentes</i>	Conjuntivite
	<i>Pouco frequentes</i>	Secura dos olhos, queratite
Afeções do ouvido e do labirinto	<i>Pouco frequentes</i>	Vertigens
Cardiopatias*	<i>Frequentes</i>	Disfunção ventricular esquerda, cardiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio de um ramo do feixe de His, taquicardia
	<i>Pouco frequentes</i>	Arritmia
Vasculopatias	<i>Frequentes</i>	Palidez, descoloração das veias, hipotensão
	<i>Pouco frequentes</i>	Distúrbio venoso
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Frequentes</i>	Dispneia, tosse
	<i>Pouco frequentes</i>	Derrame pleural, pneumonite, rinorreia
Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes</i>	Náuseas, vômitos
	<i>Frequentes</i>	Estomatite, diarreia, obstipação, dor abdominal, secura da boca, dispepsia,
	<i>Pouco frequentes</i>	Esofagite, parestesia oral, hemorragia retal
Afeções hepatobiliares	<i>Pouco frequentes</i>	Hiperbilirrubinemia



<b>Tabela 3</b>		
<b>Reações adversas medicamentosas notificadas relacionadas com o Pixuvri em estudos concluídos com o Pixuvri, por frequência</b>		
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeito indesejável</b>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Muito frequentes</i>	Descoloração da pele, alopecia
	<i>Frequentes</i>	Eritema, perturbação das unhas, prurido
	<i>Pouco frequentes</i>	Suores noturnos, petéquias, exantema macular, úlcera cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Frequentes</i>	Dor óssea
	<i>Pouco frequentes</i>	Artralgia, artrite, dor lombar, fraqueza muscular, dor torácica musculoesquelética, rigidez musculoesquelética, dor no pescoço, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias	<i>Muito frequentes</i>	Cromatúria
	<i>Frequentes</i>	Proteinúria, hematúria
	<i>Pouco frequentes</i>	Oligúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Pouco frequentes</i>	Ereção peniana espontânea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes</i>	Astenia
	<i>Frequentes</i>	Fadiga, inflamação das mucosas, piroxia, dor torácica, edema
	<i>Pouco frequentes</i>	Arrepios, frio no local da injeção, reação local
Exames complementares de diagnóstico	<i>Frequentes</i>	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, níveis sanguíneos de fosfatase alcalina aumentados, creatinina sanguínea aumentada
	<i>Pouco frequentes</i>	Bilirrubina na urina, fósforo sanguíneo aumentado, ureia sanguínea aumentada, gama-glutamyltransferase aumentada, contagem de neutrófilos aumentada, redução do peso

\* RAM discutidas abaixo

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Toxicidades hematológicas e complicações da neutropenia*

As toxicidades hematológicas têm constituído a toxicidade observada com maior frequência mas, de um modo geral, têm sido facilmente controladas com imunoestimulantes e suporte de transfusão conforme necessário. Apesar de a neutropenia de grau 3-4 ter ocorrido no ensaio aleatorizado com maior frequência entre os doentes tratados com o Pixuvri, a mesma apresentou-se sem complicações na maioria dos casos, de forma não cumulativa e associada a uma incidência baixa de neutropenia febril ou infeções. Mais importante, o suporte do fator de crescimento não foi necessário sistematicamente e as transfusões com glóbulos vermelhos e plaquetas foram pouco frequentes. (Ver secção 4.4.)

##### *Toxicidade cardíaca*

No estudo PIX 301, observou-se uma fração de ejeção diminuída em 13 doentes (19,1%) no grupo do Pixuvri. Em 11 doentes tratados com o Pixuvri, estes acontecimentos foram de grau 1-2 e, em 2 doentes, foram de grau 3; foram transitórios e não estiveram relacionados com a dose do Pixuvri. Os acontecimentos da insuficiência cardíaca (termos “insuficiência cardíaca” e “insuficiência cardíaca congestiva” do sistema de classificação MedDRA) ocorreram em 6 doentes (8,8%) tratados com o Pixuvri (2 doentes com grau 1-2, 1 doente com grau 3 e 3 doentes com grau 5). Três doentes tratados com Pixuvri (4,4%) tiveram taquicardia, arritmia, taquicardia sinusal ou bradicardia.

Recomenda-se a realização de avaliação cardíaca inicial com um exame MUGA ou ecográfico, sobretudo no caso dos doentes com fatores de risco para toxicidade cardíaca aumentada. Devem ser ponderadas repetições das determinações da FEVE por exame MUGA ou ecográfico nos doentes com fatores de risco, como exposição cumulativa alta a antraciclina prévias ou doença cardíaca significativa preexistente. (Ver secção 4.4.)

#### *Outras toxicidades frequentes*

A descoloração da pele e a cromatúria são efeitos relacionados conhecidos da administração do Pixuvri devido à cor do composto (azul). A descoloração da pele desaparece geralmente ao fim de alguns dias ou semanas, à medida que o medicamento é excretado.

#### *Notificação de suspeitas de reações adversas*

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

### **4.9 Sobredosagem**

Não existem notificações de sobredosagem com o Pixuvri.

Foram administradas doses únicas de pixantrona de até 158 mg/m<sup>2</sup> em ensaios clínicos de titulação de dose sem evidência de toxicidade relacionada com a dose.

No caso da ocorrência de sobredosagem, recomenda-se um tratamento de suporte.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antraciclina e substâncias relacionadas. Código ATC: L01DB11

#### Mecanismo de ação

A substância ativa do Pixuvri é a pixantrona, uma aza-antracenediona citotóxica.

Ao contrário das antraciclina aprovadas (doxorubicina e outras) e antracenedionas (mitoxantrona), a pixantrona é apenas um inibidor fraco da topoisomerase II. Além disso, ao contrário das antraciclina ou antracenedionas, a pixantrona alquila diretamente o ADN, formando adutos estáveis do ADN e quebras de cadeias duplas. Adicionalmente, na medida em que incorpora um heteroátomo de azoto na estrutura do anel e não possui grupos de cetona, a pixantrona apresenta um potencial inferior para gerar espécies reativas de oxigénio, para se ligar ao ferro e para formar metabolitos de álcool que se supõe serem responsáveis pela toxicidade cardíaca das antraciclina. Devido à sua estrutura única, a pixantrona induziu cardiotoxicidade mínima em modelos animais, em comparação com a doxorubicina ou a mitoxantrona.

Uma análise abrangente e retrospectiva da farmacocinética/farmacodinâmica da população dos ensaios de Fase 1 e tratamentos de associação (Fase 1/2) demonstrou que a sobrevivência sem progressão e a neutropenia de Grau 2-3 estiveram relacionadas com a exposição ao Pixuvri.

#### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do Pixuvri sob a forma de monoterapia foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado e controlado por substância ativa em doentes com LNH agressivo recidivante ou refratário depois de receberem pelo menos duas terapêuticas anteriores (PIX301). Este estudo distribuiu aleatoriamente 140 doentes (1:1) para o tratamento com o Pixuvri ou para uma quimioterapia de agente único escolhido pelo investigador no braço do comparador. Os dados demográficos dos doentes e as características de nível de base da doença estiveram bem equilibrados entre os grupos de tratamento, não se tendo observado diferenças

estatisticamente significativas. Para o estudo global, a média de idades dos doentes foi de 59 anos, 61% eram do sexo masculino, 64% eram caucasianos, 76% tinham doença de estadio III/IV de Ann Arbor no nível de base, 74% tinham uma pontuação do Índice de Prognóstico Internacional (IPI) no nível de base  $\geq 2$  e 60% tinham recebido  $\geq 3$  quimioterapias anteriores. Os doentes com linfoma das células do manto não foram incluídos no estudo *principal*. Os doentes no PIX 301 tinham de ter apresentado sensibilidade a uma terapêutica anterior com antraciclina (resposta completa – CR - ou parcial –RP- confirmada ou não confirmada (nc)).

Existem dados limitados em doentes previamente tratados com rituximab (38 doentes no braço do Pixuvri e 39 doentes no braço do comparador).

A resposta tumoral foi avaliada por um painel de revisão central independente, em ocultação, de acordo com as recomendações do *workshop* internacional para normalização dos critérios de resposta para o LNH. Os doentes tratados com o Pixuvri apresentaram uma taxa significativamente mais alta de respostas completas e respostas completas não confirmadas (RC/RCnc bem como uma taxa de resposta objetiva (ORR) mais alta, em comparação com o grupo do comparador (ver Tabela 4).

<b>Tabela 4</b>						
<b>Resumo da resposta por painel de avaliação independente (população ITT)</b>						
	<b>no fim do tratamento</b>			<b>no fim do estudo</b>		
	<b>Pixuvri</b> (n=70)	<b>Comparador</b> (n=70)	<b>Valor p</b>	<b>Pixuvri</b> (n=70)	<b>Comparador</b> (n=70)	<b>Valor p</b>
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 e RC)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001
Foi utilizado o teste exato de Fisher para comparar as percentagens no grupo tratado com o Pixuvri e no grupo tratado com o quimioterapêutico comparador.						

Os doentes tratados com o Pixuvri apresentaram 40% de melhoria na sobrevivência sem progressão, em comparação com os doentes tratados com os agentes comparadores, com uma SSP mediana 2,7 meses mais longa (Índice de Casualidade (IC)=0,60, logrank p=0,005) (ver Figura 1 abaixo).

A sobrevivência global mediana nos doentes tratados com o Pixuvri foi superior em 2,6 meses, em comparação com os doentes tratados com o comparador (IC=0,79, logrank p=0,25) (ver Figura 2 abaixo).

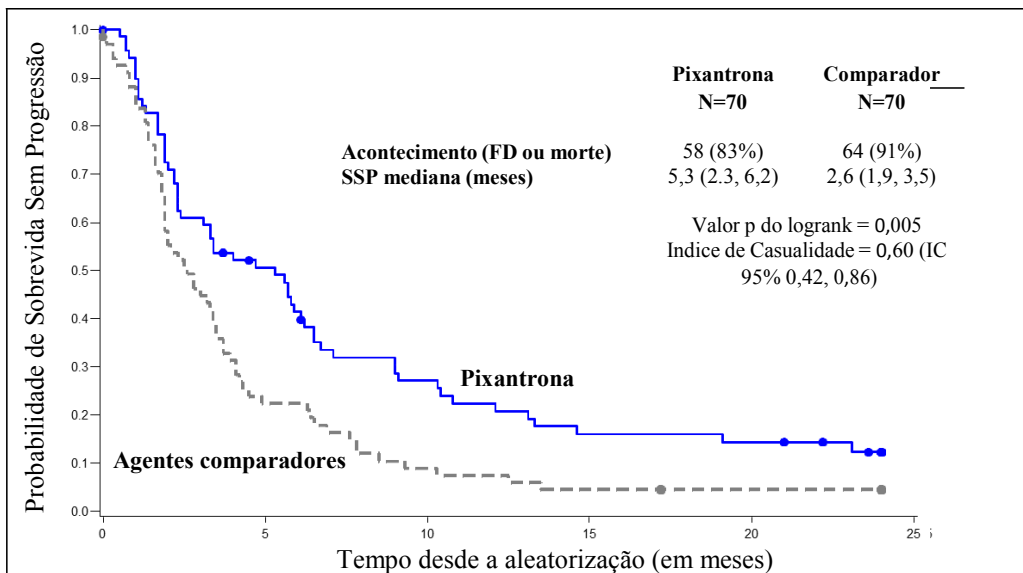
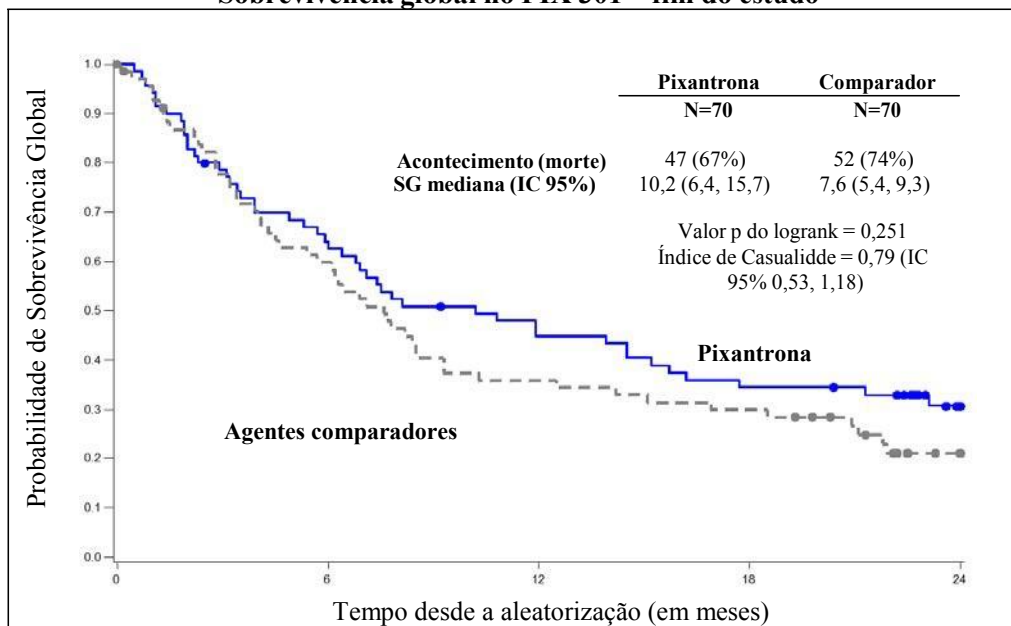


Figura 1

Sobrevivência sem progressão no PIX301 – fim do estudo

Figura 2

Sobrevivência global no PIX 301 – fim do estudo



Os resultados nos doentes previamente tratados com o rituximab mostraram um benefício superior do tratamento com o Pixuvri relativamente ao comparador em termos de taxa de resposta global (31,6% com Pixuvri *versus* 17,9% com o comparador) e sobrevivência sem progressão mediana (3,3 meses com Pixuvri *versus* 2,5 meses com o comparador). Contudo, o benefício do Pixuvri não foi estabelecido quando utilizado como quinta linha ou superior nos doentes refratários à última terapêutica, sendo que os dados neste grupo de doentes são extremamente limitados.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o Pixuvri em lactentes desde o nascimento até menos de 6 meses de idade, por o LNH não ocorrer neste subconjunto pediátrico especificado.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o Pixuvri nos doentes desde os 6 meses até menos de 18 anos de idade com LNH (ver seção 4.2 para informações sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração intravenosa, as concentrações plasmáticas de pixantrona atingiram a concentração máxima no final da perfusão e, em seguida, sofreram um declínio poli-exponencialmente. A farmacocinética do Pixuvri apresentou-se independente da dose no intervalo posológico de 3 mg/m<sup>2</sup> a 105 mg/m<sup>2</sup>, não se tendo observado diferenças substanciais quando o medicamento foi administrado como um agente único ou em estudos de associação. As exposições médias enquanto agente único representaram:

Dose do Pixuvri (mg/m <sup>2</sup> )	Número de doentes	AUC (0-24h) (ng.h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

A partir de uma análise dos dados farmacocinéticos da população, para uma dose alvo registada de 50 mg/m<sup>2</sup> de pixantrona, a exposição mediana no ciclo de 28 dias correspondeu a 6320 ng.h/ml (IC 90%, 5990-6800 ng.h/ml), para 3 doses/ciclo de 4 semanas.

### Distribuição

O Pixuvri tem um amplo volume de distribuição de 25,8 l e liga-se em cerca de 50% às proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

Os metabolitos acetilados são os principais produtos de biotransformação da pixantrona. Contudo, *in vitro*, a conversão da pixantrona nos metabolitos acetilados por NAT1 ou NAT2 foi extremamente limitada. Na urina humana, o composto foi excretado de forma essencialmente inalterada, tendo sido encontradas quantidades muito pequenas de metabolitos acetilados de estadios I e estadios II. Por conseguinte, o metabolismo não aparenta ser uma via de eliminação importante no caso da pixantrona. Os metabolitos acetilados apresentaram-se farmacologicamente inativos e metabolicamente estáveis.

### Eliminação

A pixantrona apresenta uma depuração plasmática total moderada a alta de 72,7 l/h e uma excreção renal baixa que representa menos de 10% da dose administrada em 0-24 horas. A semivida terminal variou entre 14,5 e 44,8 horas, com uma média de 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%) e uma mediana de 21,2 horas. Devido à contribuição limitada da depuração renal, a depuração plasmática é essencialmente não renal. O Pixuvri pode ser metabolizado no fígado e/ou excretado na biliar. Como o metabolismo parece ser limitado, a excreção biliar da pixantrona inalterada pode constituir a via de eliminação principal. A depuração hepática aproxima-se do fluxo plasmático hepático, o que sugere uma relação de extração hepática alta e, por conseguinte, uma eliminação eficiente da substância ativa original. A captação hepática da pixantrona é possivelmente mediada por transportadores ativos OCT1 e a excreção biliar por P-gp e BCRP.

A pixantrona apresentou apenas uma capacidade fraca ou inexistente para inibir o mecanismo de

transporte P-gp, BCRP e BSEP, *in vitro*.

A pixantrona inibiu o transporte da metformina mediado por OCT1 *in vitro*, mas não se prevê que iniba OTC1 *in vivo* em concentrações clinicamente relevantes.

A pixantrona foi um inibidor fraco dos transportadores de captação de OATP1B1 e OATP1B3, *in vitro*.

#### Linearidade/não linearidade

Foi demonstrado que a farmacocinética da pixantrona é linear numa ampla gama de doses, de 3 mg/m<sup>2</sup> a 105 mg/m<sup>2</sup>.

#### Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Foi observada uma relação entre a exposição plasmática à pixantrona e a contagem de neutrófilos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Após uma única administração intravenosa de Pixuvri a 29 mg/kg e 38 mg/kg, observaram-se mortes imediatas em ratinhos (114 mg/m<sup>2</sup>, DL10). Observaram-se ainda reduções dos glóbulos brancos e vermelhos e alterações da medula óssea, baço, rim e testículos. Foram notificados achados semelhantes em ratos e em cães a 116 mg/m<sup>2</sup>. Em cães, a taquicardia e as alterações eletrocardiográficas (ECG) ocorreram imediatamente após o tratamento.

Nos estudos de dose repetida em ratinhos, ratos e cães, os principais achados incluíram mielotoxicidade, nefrotoxicidade (exceto cães) e lesões testiculares.

Em cães, o Pixuvri administrado em doses de 0,5 a 0,9 mg/kg durante seis ciclos não provocou mortes nem sinais clínicos graves, incluindo alterações do ECG ou do peso corporal. Os machos foram mais sensíveis ao tratamento, em termos de redução da contagem de glóbulos brancos e plaquetas (reversível) e depleção linfóide (baço e timo), bem como de toxicidade marcadas aos órgãos reprodutores, tal como seria de esperar de um agente citotóxico. Excetuando um aumento transitório na exposição em fêmeas após o terceiro ciclo, não se observaram diferenças marcadas nos parâmetros farmacocinéticos. Contudo, os machos apresentaram uma exposição ligeiramente mais elevada do que as fêmeas.

Em cães, o coração não foi afetado pelo tratamento, dado não se terem observado alterações do ECG em diferentes momentos temporais e não se terem detetado alterações cardíacas morfológicas e histopatológicas. De forma semelhante, a função renal e a histologia não foram afetadas, quer nos estudos de 4 semanas quer nos estudos de 26 semanas.

Foi avaliado o potencial cardiotoxico do Pixuvri em comparação com doses equitativas de doxorubicina e mitoxantrona em ratinhos não anteriormente tratados e ratinhos anteriormente tratados com doxorubicina. O dimaleato de pixantrona até 27 mg/kg, administrado duas vezes por semana durante 4 semanas, não induziu quaisquer efeitos cardiotoxicos, ao passo que a mitoxantrona, conforme seria de esperar, foi cardiotoxica em todas as doses testadas (0,6, 1,6 e 1,5 mg/kg). O Pixuvri induziu uma ligeira nefropatia. A cardiotoxicidade mínima do Pixuvri foi também demonstrada com ciclos de tratamento repetidos com as mesmas doses.

Os estudos de genotoxicidade confirmaram o potencial de efeitos clastogénicos em células de mamíferos *in vitro* e *in vivo*. O Pixuvri foi mutagénico no teste de Ames, aumentou o número de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos e aumentou a frequência de micronúcleos *in vivo*.

O Pixuvri causou toxicidade materna e fetal em ratos e coelhos, mesmo numa dose tão baixa quanto 1,8 mg/kg administrada nos dias 9-11 da gestação, sendo que doses mais altas resultaram em abortos e reabsorção total do embrião. A embriotoxicidade caracterizou-se por um peso fetal médio reduzido, malformações fetais e ossificação fetal incompleta ou retardada. Não foram realizados estudos a longo prazo em animais com o intuito de estabelecer o potencial carcinogénico do Pixuvri. Não foi efetuado qualquer estudo de tolerância local.

Foi demonstrado que o Pixuvri causa efeitos fototóxicos nas células 3T3 *in vitro*.

Num estudo de determinação no número de unidades formadoras de colónias em ratinhos, a mielotoxicidade do Pixuvri e da mitoxantrona administrados na respetiva DL10 (dimaleato de pixantrona de 38 mg/kg e mitoxantrona de 6,1 mg/kg) foi semelhante.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Lactose mono-hidratada  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis antes da abertura

5 anos.

#### Solução reconstituída e diluída

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) e exposição à luz do dia, em sacos para perfusão standard de polietileno (PE).

Do ponto vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, a duração e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas, a temperaturas entre 2 e 8 °C, a não ser que a reconstituição e diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I com rolha cinzenta de borracha butílica e selo de alumínio com tampa vermelha de plástico, contendo 50 mg de dimaleato de pixantrona (equivalente a 29 mg de pixantrona).

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

#### Reconstituição e diluição

Cada frasco para injetáveis de 29 mg deve ser reconstituído assepticamente com 5 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis. O pó liofilizado deve ser totalmente dissolvido no espaço de 60 segundos com agitação. Isto produz uma solução azul escura com uma concentração de pixantrona de 5,8 mg/ml.

Extraia assepticamente o volume necessário para a dose requerida (com base numa concentração de

5,8 mg/ml) e transfira para uma saco para perfusão de 250 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis. A concentração final de pixantrona no saco para perfusão deve ser inferior a 580 microgramas /ml com base na entrada do medicamento reconstituído. Não foi determinada a compatibilidade com outros diluentes. Após a transferência, misture cuidadosamente os conteúdos do saco para perfusão. A mistura deve ser uma solução límpida e azul escura.

Os filtros em linha de polietersulfona com 0,2 µm de tamanho dos poros devem ser utilizados durante a administração da solução diluída de Pixuvri.

O Pixuvri é um agente citotóxico. Evitar o contacto com os olhos e a pele. Utilizar luvas, máscaras e óculos de proteção quando manusear o Pixuvri e durante os procedimentos de descontaminação.

#### Precauções especiais de eliminação

O Pixuvri destina-se a uma utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, incluindo materiais utilizados para reconstituição, diluição e administração, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais aplicáveis aos agentes citotóxicos.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CTI Life Sciences Limited  
Highlands House  
Basingstoke Road  
Spencers Wood, Reading  
Berkshire RG7 1NT  
Reino Unido

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/764/001

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 10 de maio de 2012

Data da última renovação: 22 de março de 2017

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Catalent UK Packaging Limited  
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate  
Westhoughton, Bolton,  
Lancashire BL5 3XX  
Reino Unido

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy  
France

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e intervenções de farmacovigilância requeridas detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR acordado apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco seja modificado, especialmente como resultado de serem recebidas novas informações que possam levar a uma mudança significativa de um perfil de benefício/risco ou como o resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

## **E OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) No 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Realizar um estudo aleatorizado e controlado de Fase 3 (PIX306) da pixantrona-rituximab vs. gencitabina-rituximab em doentes com LNH agressivo das células B, que não responderam ao tratamento de primeira linha com CHOP- R, que não são elegíveis para o transplante autólogo de células estaminais (TACE) (2. <sup>a</sup> linha) ou que não responderam a tratamento com ASCT (3. <sup>a</sup> ou 4. <sup>a</sup> linha). É necessário submeter um relatório de estudo clínico.	31 de dezembro de 2018

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pixuvri 29 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
pixantrona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém dimaleato de pixantrona equivalente a 29 mg de pixantrona. Após a reconstituição, cada ml do concentrado contém dimaleato de pixantrona equivalente a 5,8 mg de pixantrona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio. Contém sódio, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão.  
Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Reconstituir e diluir antes de utilizar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico: manusear com cuidado.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).  
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CTI Life Sciences Limited  
Highlands House  
Basingstoke Road  
Spencers Wood, Reading  
Berkshire RG7 1NT  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/764/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}  
SN: {número}  
NN: {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pixuvri 29 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
pixantrona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco contém dimaleato de pixantrona equivalente a 29 mg de pixantrona . Após a reconstituição, cada ml do concentrado contém dimaleato de pixantrona equivalente a 5,8 mg de pixantrona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio. Contém sódio, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Reconstituir e diluir antes de utilizar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico: manusear com cuidado.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).  
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CTI Life Sciences Limited  
Highlands House  
Basingstoke Road  
Spencers Wood, Reading  
Berkshire RG7 1NT  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/764/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Pixuvri 29 mg pó para concentrado para solução para perfusão pixantrona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é Pixuvri e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Pixuvri
3. Como utilizar Pixuvri
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Pixuvri
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Pixuvri e para que é utilizado

O Pixuvri pertence a um grupo farmacoterapêutico de medicamentos conhecidos como “agentes antineoplásicos”. Estes medicamentos são utilizados para tratar o cancro.

O Pixuvri é utilizado para o tratamento de doentes adultos com linfomas não-Hodgkin agressivos múltiplas vezes recidivantes ou refratários. O Pixuvri mata as células cancerígenas ao ligar-se ao ADN, o que resulta na morte celular. É utilizado em doentes cujo cancro não responde ou voltou depois de já terem recebido outros tratamentos quimioterapêuticos.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Pixuvri

##### Não utilize Pixuvri:

- se tem alergia ao dimaleato de pixantrona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se recebeu recentemente uma vacina
- se lhe foi dito que apresenta, de forma persistente e a longo prazo, números baixos de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas
- se tem problemas muito graves no fígado.

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Pixuvri:

- se lhe foi dito que a sua contagem de glóbulos brancos é muito baixa
- se sofre de doença cardíaca ou tensão arterial alta não controlada, sobretudo se lhe foi dito que sofre de insuficiência cardíaca ou se teve um ataque cardíaco nos últimos seis meses
- se tem uma infeção
- se alguma vez foi tratado a um cancro
- se segue uma dieta específica com restrição de sódio
- se está a tomar outros medicamentos que possam interagir com o Pixuvri (ver “Outros medicamentos e Pixuvri” abaixo).

### **Sensibilidade cutânea à luz do sol**

Durante o tratamento com a pixantrona, deve minimizar ou evitar a exposição à luz do sol natural ou artificial (camas de solário ou tratamento com UVA/B). Caso seja exposto à luz do sol, deve usar vestuário protetor para o sol e aplicar protetor solar que absorva fortemente os raios UV-A.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre este medicamento a crianças com idade inferior a 18 anos dado que não existem informações acerca do tratamento com o Pixuvri em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Pixuvri**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto é extremamente importante, dado que a utilização de mais de um medicamento ao mesmo tempo pode reforçar ou enfraquecer o seu efeito. O Pixuvri não deve, em caso algum, ser utilizado com outros

medicamentos, exceto se o seu médico lhe disser que é seguro fazê-lo.

Mais especificamente, certifique-se de que informa o seu médico se estiver a utilizar, ou tiver utilizado recentemente, qualquer um dos medicamentos a seguir indicados.

Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos como:

- Varfarina para impedir a formação de coágulos no sangue,
- Teofilina para o tratamento de doenças pulmonares, como enfisema ou asma,
- Amitriptilina para o tratamento da depressão,
- Olanzapina, clozapina para o tratamento da esquizofrenia ou depressão maníaca,
- Haloperidol para o tratamento da ansiedade ou falta de sono
- Ondansetrom para a prevenção das náuseas e vômitos durante a quimioterapia,
- Propranolol para o tratamento da tensão arterial alta.

### **Pixuvri com alimentos e bebidas**

Não é necessário mudar a sua dieta depois do tratamento com Pixuvri, exceto indicação em contrário pelo seu médico.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

O Pixuvri não pode ser administrado a mulheres grávidas dado que pode causar lesões nos fetos. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

É necessário adotar meios de contraceção adequados quando receber Pixuvri e até 6 meses após o tratamento. Isto aplica-se a mulheres que possam engravidar e homens a receberem Pixuvri que possam conceber um filho.

Não amamente o seu bebé se estiver a ser tratada com Pixuvri.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Desconhece-se se o Pixuvri tem efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Informação para os doentes submetidos a uma dieta pobre em sal**

Este medicamento contém cerca de 1000 mg (43 mmol) de sódio por dose após a diluição. A ser tomado em consideração pelos doentes numa dieta com controlo de sódio.

### **3. Como utilizar Pixuvri**

#### **A quantidade de Pixuvri administrada**

As quantidades (dose) de Pixuvri a serem administradas dependerão da sua área de superfície corporal em metros quadrados (m<sup>2</sup>). Esta é determinada pela sua altura e peso. Serão também tomados em linha de conta os resultados das análises ao sangue e a sua doença. A dose recomendada é de 50 mg/m<sup>2</sup>. Se necessário, o seu médico ajustará a dose durante o tratamento.

O seu médico realizará alguns testes antes da administração de Pixuvri.

#### **A frequência de administração de Pixuvri**

O Pixuvri é administrado nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias, até um máximo de 6 ciclos.

Antes de a perfusão ser administrada, é possível que receba medicamentos para prevenir ou reduzir as possíveis reações ao Pixuvri, tais como medicamentos para a prevenção de enjoos.

#### **O modo de administração de Pixuvri**

O Pixuvri é administrado através de um conta-gotas numa veia (por perfusão intravenosa). Isto é efetuado por um enfermeiro ou um médico.

#### **A duração da perfusão**

Terá a duração de uma hora, salvo indicação em contrário.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Reações à perfusão**

Raramente, pode ocorrer dor/vermelhidão no local da injeção durante a perfusão de Pixuvri. Informe de imediato a pessoa que lhe está a administrar a perfusão se sentir dor ou se o local de aplicação da injeção ficar vermelho. É possível que seja necessário abrandar ou parar a perfusão. Quando estes sintomas desaparecem ou melhoram, a perfusão pode ser continuada.

O Pixuvri tem uma cor azul profunda e, durante vários dias depois de receber Pixuvri, a sua pele e os seus olhos poderão desenvolver uma descoloração azulada e a sua urina pode apresentar uma descoloração azulada. A descoloração da pele costuma desaparecer ao fim de alguns dias ou semanas, à medida que o medicamento é eliminado.

#### **Infeções**

Informe o seu médico se surgirem sintomas sugestivos de infeção (por exemplo, febre, arrepios, dificuldades respiratórias, tosse, aftas na boca, dificuldade em engolir ou diarreia grave) após o tratamento com Pixuvri. É possível que contraia infeções mais facilmente depois de receber Pixuvri.

#### **Coração**

Existe a possibilidade de a função de bombagem do coração diminuir em resultado do tratamento ou de que desenvolva uma doença grave conhecida por insuficiência cardíaca, sobretudo se a sua função cardíaca já se encontrava comprometida no início do tratamento com Pixuvri. O seu médico monitorizará a sua função cardíaca caso surja algum sinal ou sintoma de que o seu coração está a ser afetado.

#### **Informe o seu médico se pensa que tem alguma das reações a seguir indicadas.**

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes):

- náuseas, vómitos
- descoloração da pele

- diminuição da espessura dos cabelos ou queda de cabelo
- coloração anormal da urina
- fraqueza física
- baixo número de glóbulos brancos, baixo número de glóbulos vermelhos (anemia) e baixo número de plaquetas no sangue (pode necessitar de transfusão).

Efeitos secundários frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 100 doentes):

- infecção, como infecção pulmonar, infecções da pele, infecções com número baixo de glóbulos brancos, sapinhos
- febre
- perturbações do paladar
- sensações anormais da pele, como entorpecimento, formigueiro, picadas (parestesia)
- dor de cabeça
- sonolência
- cansaço
- inflamação dos olhos (conjuntivite)
- diarreia
- dor abdominal
- inflamação e/ou ferimentos da garganta e da boca
- boca seca, prisão de ventre, indigestão, perda de apetite
- alterações da pele, como vermelhidão e comichão da pele, alterações das unhas
- lesões no coração, diminuição da capacidade do coração para bombear sangue, bloqueio dos sinais elétricos no coração, ritmo cardíaco irregular ou rápido
- tensão arterial baixa
- descoloração das veias, pele pálida
- falta de ar, tosse
- sangue na urina
- excesso de proteínas na urina
- inchaço das pernas ou tornozelos ou outras partes do corpo
- dor óssea
- dores no peito
- níveis baixos de fosfato no sangue
- análises sanguíneas sugestivas de problemas nas funções do fígado e dos rins.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 1000 doentes):

- infecções graves, como choque séptico, bronquite, pneumonia, candidíase, celulite, meningite, gastroenterite
- infecções virais, como sapinhos ou reativação de outros vírus, como herpes na boca
- nervosismo, falta de sono
- perda de energia
- tonturas, vertigens
- secura dos olhos
- entorpecimento da boca
- infecção da córnea
- alergia ao medicamento
- diminuição do nível de cálcio e sódio no sangue; aumento do nível de ácido úrico no sangue
- inflamação ou acumulação de fluido à volta dos pulmões
- corrimento nasal
- hemorragias, como hemorragia intestinal, pontos púrpura no corpo devido a rompimento dos vasos sanguíneos
- irritação das veias
- suores noturnos
- batimento cardíaco irregular
- ereção espontânea
- exantema da pele e/ou ferimentos
- dor, inchaço, fraqueza, rigidez das articulações ou músculos
- diminuição da quantidade de urina

- perda de peso
- aumento da bilirrubina no sangue ou urina
- inflamação do esôfago
- dor no pescoço, zona lombar e extremidades
- infecção nas unhas
- progressão da neoplasia (tumor)
- novos cânceros da medula óssea ou sangue, como leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásica (SMD)
- insuficiência da medula óssea
- aumento dos eosinófilos no sangue.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se sentir quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Pixuvri**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Pixuvri não contém qualquer substância que previna o crescimento de bactérias e, por conseguinte, recomenda-se a sua utilização imediatamente após a reconstituição. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar as 24 horas a 2 °C – 8 °C.

A solução reconstituída da pixantrona mantém-se estável até 24 horas à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) em sacos para perfusão standard.

O Pixuvri destina-se a uma utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, incluindo materiais utilizados para reconstituição, diluição e administração, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Pixuvri**

- A substância ativa é a pixantrona. Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de dimaleato de pixantrona (equivalente a 29 mg de pixantrona). Os outros componentes são: lactose monohidratada, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e cloreto de sódio.

### **Qual o aspeto de Pixuvri e conteúdo da embalagem**

Pixuvri é um pó para concentrado para solução para perfusão. Apresenta-se sob a forma de um pó azul-escuro em frascos para injetáveis que contêm 29 mg de pixantrona. Embalagem: 1 frasco para injetáveis.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

CTI Life Sciences Limited  
Highlands House  
Basingstoke Road  
Spencers Wood, Reading  
Berkshire RG7 1NT  
Reino Unido

**Fabricante(s)**

Catalent UK Packaging Limited  
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate  
Westhoughton, Bolton,  
Lancashire BL5 3XX  
Reino Unido

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy  
France

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Lietuva**

UAB “SERVIER PHARMA”  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: + 31 (0)71 5246700

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 939 1000

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: + 34 91 748 96 30

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 594 90 00



**France**

Les Laboratoires Servier  
Tél: + 33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel: + 385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: + 353 (0)1 663 8110

**Ísland**

Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: + 39 (06) 669081

**Κύπρος**

CA Papaellinas Ltd.  
Τηλ: + 357 22 741 741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 67502039

**Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel: + 351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: + 4 021 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d. o. o.  
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel : +46 (0)8 522 508 00

**United Kingdom**

Servier Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

-----  
- A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

**Instruções detalhadas para os utilizadores****LEIA AS INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO NA ÍNTEGRA ANTES DA RECONSTITUIÇÃO****Precauções especiais de utilização**

O Pixuvri é um medicamento antineoplásico que é nocivo para as células; são necessárias precauções ao manuseá-lo. Evitar o contacto com os olhos e a pele. Utilizar luvas, máscaras e óculos de proteção

quando manusear e durante os procedimentos de descontaminação. Se o Pixuvri (pó liofilizado ou solução líquida reconstituída) entrar em contacto com a pele, lavar a pele de imediato e enxaguar cuidadosamente as membranas com água.

#### **Reconstituição/preparação para administração intravenosa**

Cada frasco para injetáveis de utilização única de Pixuvri contém dimaleato de pixantrona equivalente a 29 mg de pixantrona. Após a reconstituição com 5 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, cada ml do concentrado contém dimaleato de pixantrona equivalente a 5,8 mg de pixantrona.

Utilizando técnicas assépticas, cada frasco de injetáveis de 29 mg deve ser reconstituído com 5 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis. O pó deve ser totalmente dissolvido no espaço de 60 segundos com agitação. Isto produz uma solução azul escura com uma concentração de pixantrona de 5,8 mg/ml.

Utilizando procedimentos estéreis, extraia o volume necessário para a dose necessária (com base numa concentração de 5,8 mg/ml) e transfira para um saco para perfusão de 250 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis. Não foi determinada a compatibilidade com outros diluentes. Após a transferência, misture cuidadosamente os conteúdos do saco para perfusão. A mistura deve ser uma solução azul escura.

Os filtros em linha de polietersulfona com 0,2 µm de tamanho dos poros devem ser utilizados durante a administração da solução diluída de Pixuvri.

#### **Condições de armazenamento durante a utilização**

O Pixuvri não contém qualquer substância que previna o crescimento de bactérias e, por conseguinte, recomenda-se a sua utilização imediatamente após a reconstituição. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar as 24 horas a 2 °C – 8 °C.

A solução reconstituída e diluída mantém-se estável até 24 horas à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) e exposição à luz do dia em sacos para perfusão standard de polietileno (PE).

#### **Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O Pixuvri é um agente citotóxico. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Os dispositivos e superfícies acidentalmente contaminados com o Pixuvri devem ser tratados com uma solução de hipoclorito de sódio (100 µl de água e 20 µl de hipoclorito de sódio [7 ± 2% de cloro disponível] para 0,58 mg de Pixuvri).

Equipamentos como frascos, agulhas e seringas utilizados para a administração do Pixuvri devem ser manuseados como resíduos tóxicos.