

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pixuvri 29 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene pixantrone dimaleato, equivalente a 29 mg di pixantrone.

Dopo la ricostituzione, ogni ml di concentrato contiene pixantrone dimaleato, equivalente a 5,8 mg di pixantrone.

Eccipiente con effetti noti:

Un flaconcino contiene 39 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore blu scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pixuvri è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfomi non Hodgkin (LNH) a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari. Il beneficio del trattamento con pixantrone non è stato dimostrato quando è usato come chemioterapia in quinta linea o successiva, in pazienti refrattari all'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pixuvri deve essere somministrato da medici che abbiano dimestichezza nell'uso di agenti antineoplastici e che dispongano delle apparecchiature e strutture necessarie per il regolare monitoraggio dei parametri clinici, ematologici e biochimici durante il trattamento e successivamente allo stesso (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

La dose raccomandata è di 50 mg/m² di pixantrone nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di trattamento di 28 giorni fino a un massimo di 6 cicli.

Attenzione:

Nell'UE, la dose raccomandata si riferisce alla base del principio attivo (pixantrone). Il calcolo della dose individuale da somministrare a un paziente deve basarsi sulla concentrazione della soluzione ricostituita, che contiene 5,8 mg/ml di pixantrone, e sulla dose raccomandata, pari a 50 mg/m². In alcuni studi e pubblicazioni, la dose raccomandata si basa sulla forma salificata (pixantrone dimaleato).

Tuttavia, la dose deve essere aggiustata prima dell'inizio di ciascun ciclo, in base ai valori minimi della conta ematologica (nadir) o alla tossicità massima registrata durante il precedente ciclo terapeutico. Il quantitativo in milligrammi di Pixuvri da somministrare deve essere determinato in funzione della superficie corporea del paziente (SC). La superficie corporea si calcola mediante la formula standard istituzionale, prendendo come riferimento il peso misurato il giorno 1 di ciascun ciclo.

Si raccomanda un'attenzione specifica nei soggetti obesi, perché i dati relativi alla modifica della dose in funzione della SC sono estremamente limitati per questo gruppo.

Linee guida per la modifica della dose

La modifica della dose e le tempistiche per la somministrazione delle dosi successive devono essere stabiliti secondo il giudizio clinico in base al grado e alla durata della mielosoppressione. Per i cicli terapeutici successivi, solitamente è possibile ripetere la dose precedente se le conte di leucociti e piastrine sono tornate a livelli accettabili.

Se il giorno 1 di qualsiasi ciclo la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è $< 1,0 \times 10^9/l$ o la conta piastrinica è $< 75 \times 10^9/l$, si raccomanda di posticipare il trattamento fino a quando la CAN sia tornata a un valore $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e la conta piastrinica a un valore $\geq 75 \times 10^9/l$.

La tabella 1 e la tabella 2 sono raccomandate come guide per aggiustare la dose per i giorni 8 e 15 dei cicli di 28 giorni.

Tabella 1			
Modifiche della dose dovute a tossicità ematologica nei giorni 8 e 15 di qualsiasi ciclo			
Grado	Conta piastrinica	CAN	Modifica della dose
1-2	LIN* – $50 \times 10^9/l$	LIN – $1,0 \times 10^9/l$	Nessuna modifica della dose o del regime terapeutico.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Posticipo del trattamento fino al ripristino di una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/l$ e di una CAN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Posticipo del trattamento fino al ripristino di una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/l$ e di una CAN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Riduzione della dose del 20%.
* LIN: limite inferiore del range di normalità			
** CAN: conta assoluta dei neutrofili			

Tabella 2	
Modifiche della terapia dovute a tossicità non ematologiche	
Tossicità	Modifica
Qualsiasi forma di tossicità non cardiaca correlata al farmaco di grado 3 o 4, diversa da nausea o vomito.	Posticipo del trattamento fino al ritorno al grado 1 della tossicità. Riduzione della dose del 20%.
Qualsiasi forma di tossicità cardiovascolare di classe NYHA* III o IV oppure persistente declino della FEVS**	Posticipo del trattamento e monitoraggio fino al recupero. Valutazione dell'opportunità di interrompere la terapia in caso di persistente declino della FEVS** $\geq 15\%$ del valore basale.
* NYHA: <i>New York Heart Association</i>	
** FEVS: frazione di eiezione ventricolare sinistra	

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pixuvri nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Nei pazienti anziani (a partire dai 65 anni) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

La sicurezza e l'efficacia di Pixuvri non sono state stabilite in pazienti con insufficienza renale. I soggetti con creatinina sierica > 1,5 volte il limite superiore del range di normalità (LSN) sono stati esclusi dallo studio randomizzato. Pertanto, Pixuvri deve essere usato con prudenza nei pazienti con insufficienza renale.

Pazienti con insufficienza epatica

La sicurezza e l'efficacia di Pixuvri non sono state stabilite in pazienti con insufficienza epatica. Pixuvri deve essere usato con prudenza nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. L'impiego di Pixuvri non è raccomandato nei pazienti con grave insufficienza epatica escretoria (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con performance status scarso

Non sono attualmente disponibili informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia nei pazienti con performance status scarso (ECOG > 2). Si raccomanda prudenza nel trattamento di tali soggetti.

Modo di somministrazione

Pixuvri è destinato al solo uso endovenoso. La sicurezza dell'uso per somministrazione intratecale non è stata stabilita.

Pixuvri deve essere somministrato per infusione endovenosa lenta utilizzando un filtro su linea (per almeno 60 minuti) soltanto dopo essere stato ricostituito con 5 ml di una soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e dopo aver ulteriormente diluito con la soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) fino a ottenere un volume finale di 250 ml.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a pixantrone dimaleato o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Immunizzazione con vaccini virali vivi.
- Profonda mielosoppressione.
- Grave alterazione della funzione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento iniziale con Pixuvri deve sempre essere preceduto da un'attenta valutazione al basale delle conte ematiche, dei livelli sierici della bilirubina totale, dei livelli sierici della creatinina totale e della funzione cardiaca misurata in base alla frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS).

Mielosoppressione

Si può osservare grave mielosoppressione. È probabile che i pazienti trattati con Pixuvri sviluppino mielosoppressione (neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia e linfopenia); la manifestazione prevalente è la neutropenia. Solitamente, con la dose e il regime raccomandati, la neutropenia è temporanea e raggiunge il nadir nei giorni 15-22 dopo la somministrazione effettuata nei giorni 1, 8 e 15, mentre il recupero si osserva in genere entro il giorno 28.

È necessario un attento monitoraggio delle conte ematiche, compresi leucociti, globuli rossi, piastrine e le conte assolute dei neutrofili. I fattori di crescita emopoietici ricombinanti possono essere usati secondo linee guida istituzionali o della European Society for Medical Oncology (ESMO). È opportuno valutare la necessità di modificare la dose (vedere paragrafo 4.2).

Cardiotossicità

Durante o dopo il trattamento con Pixuvri si possono osservare alterazioni della funzione cardiaca compresa la diminuzione della FEVS o l'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) fatale.

Una patologia cardiovascolare attiva o latente, una pregressa terapia con antracicline o antracenedioni, una precedente o concomitante radioterapia nel distretto mediastinico o un uso concomitante di altri medicinali cardiotossici può accrescere il rischio di tossicità cardiaca. L'insorgenza di tossicità cardiaca con Pixuvri è possibile in presenza o meno di fattori di rischio cardiaco.

I pazienti con patologia cardiaca o fattori di rischio, come un valore basale della FEVS < 45% rilevato alla scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA), anomalie cardiovascolari clinicamente significative (di classe NYHA [New York Heart Association] III o IV), gravi aritmie, ipertensione non controllata, angina non controllata o che riferiscono un infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi oppure che hanno assunto in precedenza dosi cumulative di doxorubicina o sostanza equivalente superiori a 450 mg/m² possono essere sottoposti a un trattamento con Pixuvri soltanto dopo attenta considerazione del rapporto rischi/benefici.

La funzione cardiaca deve essere monitorata prima di iniziare la terapia con Pixuvri e periodicamente nel periodo successivo. Se durante il trattamento si riscontra tossicità cardiaca è necessario valutare il rapporto rischi/benefici del proseguimento della terapia con Pixuvri.

Neoplasia secondaria

Lo sviluppo di neoplasie ematologiche quali la leucemia mieloide acuta (LMA) o la sindrome mielodisplastica (SMD) è un rischio riconosciuto associato ai trattamenti con antracicline e altri inibitori della topoisomerasi II. È possibile l'insorgenza di tumori metastatici, compresi LMA e SDM, durante o dopo il trattamento con Pixuvri.

Infezioni

Nel corso degli studi clinici sono state riferite infezioni, compresa polmonite, cellulite, bronchite e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Le infezioni sono state associate a ricovero ospedaliero, shock settico e decesso. I pazienti con neutropenia sono più vulnerabili alle infezioni, sebbene negli studi clinici non sia stata registrata un'accesa incidenza di infezioni atipiche, difficili da trattare, come le infezioni micotiche sistemiche o le infezioni con organismi opportunisti, come *Pneumocystis jirovecii*.

Pixuvri non deve essere somministrato a pazienti con grave infezione attiva o a soggetti con una storia di infezioni ricorrenti o croniche o con condizioni di base che possono ulteriormente predisporre a contrarre una grave infezione.

Sindrome da lisi tumorale

Pixantrone può determinare iperuricemia come conseguenza dell'esteso catabolismo delle purine associato alla rapida lisi delle cellule neoplastiche (sindrome da lisi tumorale) indotta dal medicinale e può causare squilibrio elettrolitico, con conseguente danno renale. Dopo il trattamento devono essere valutati i livelli ematici di acido urico, potassio, fosfato di calcio e creatinina nei pazienti a elevato rischio di lisi tumorale (LDH elevata, ampia massa tumorale, elevati livelli basali di acido urico o di fosfato sierico). L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la profilassi con allopurinolo o altri agenti per la prevenzione dell'iperuricemia possono ridurre le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Immunizzazione

Se effettuata durante la terapia con Pixuvri, l'immunizzazione può essere inefficace ed è controindicata con vaccini a base di virus vivi, in considerazione dell'effetto immunosoppressore associato alla terapia con Pixuvri (vedere paragrafo 4.3).

Stravaso

In caso di stravaso, la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e iniziata in un'altra vena. Le proprietà non vescicanti di Pixuvri riducono al minimo il rischio di reazione locale dopo uno stravaso.

Prevenzione delle reazioni di fotosensibilità

La fotosensibilità è un rischio potenziale basato su dati preclinici *in vitro* e *in vivo*; non sono stati riferiti casi confermati nel programma di sperimentazione clinica. In via precauzionale, si deve consigliare ai pazienti di attivare strategie di protezione solare, tra cui l'uso di indumenti protettivi e di schermi solari. Poiché la maggior parte delle reazioni di fotosensibilità indotte da farmaci è dovuta alla gamma delle lunghezze d'onda UV-A, si raccomanda una protezione solare con forte assorbimento UV-A.

Pazienti in regime dietetico iposodico

Dopo la diluizione il medicinale contiene circa 1.000 mg (43 mmol) di sodio per dose. Questo fatto va tenuto presente nei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state riferite interazioni in soggetti umani e non sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci nell'uomo.

Studi di inibizione *in vitro*

Alcuni studi *in vitro* con le più comuni isoforme del citocromo P450 umano (compresi CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) hanno dimostrato una possibile inibizione di tipo misto di CYP1A2 e CYP2C8 che può essere rilevante dal punto di vista clinico. Non sono state osservate altre interazioni rilevanti clinicamente significative con i CYP450.

Teofillina: in caso di assunzione concomitante di teofillina, medicinale con indice terapeutico ristretto che viene metabolizzato soprattutto dal CYP1A2, sussiste il timore teorico di un possibile aumento della concentrazione di questo substrato che porterebbe alla tossicità da teofillina. I livelli di teofillina devono essere attentamente monitorati nelle settimane immediatamente successive all'inizio della terapia concomitante con Pixuvri.

Warfarin è parzialmente metabolizzato dal CYP1A2; pertanto, sussistono timori a livello teorico legati alla somministrazione concomitante di questo medicinale e all'effetto che l'inibizione del suo metabolismo può produrre sulla sua azione prevista. I parametri di coagulazione, in particolare il rapporto internazionale normalizzato (INR, international normalised ratio), devono essere monitorati nei giorni immediatamente successivi all'inizio della terapia concomitante con Pixuvri.

Amitriptilina, aloperidolo, clozapina, ondansetron e propranololo sono metabolizzati dal CYP1A2 e pertanto si teme a livello teorico che la somministrazione concomitante di Pixuvri possa accrescere la concentrazione ematica di questo medicinale.

Sebbene non sia stato possibile rilevare un rischio di inibizione del CYP2C8 da parte di pixantrone, in caso di somministrazione concomitante di sostanze che sono metabolizzate per lo più tramite il CYP2C8, tra cui *repaglinide, rosiglitazone o paclitaxel*, occorre prestare una certa attenzione, per esempio monitorando attentamente gli effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che pixantrone è un substrato per le proteine di membrana deputate al trasporto P-gp/BRCP e OCT1, e gli agenti che inibiscono tali trasportatori possono ridurre l'efficienza di assorbimento e di escrezione di pixantrone da parte del fegato. Le conte ematiche vanno attentamente monitorate qualora il medicinale sia assunto in associazione con agenti che inibiscono i suddetti trasportatori, come la ciclosporina A o il tacrolimus, solitamente usati nel controllo della

malattia cronica del trapianto contro l'ospite, o con gli agenti anti-HIV ritonavir, saquinavir o nelfinavir.

Infine, deve essere esercitata cautela se pixantrone è somministrato continuativamente in associazione a induttori del trasporto di efflusso come rifampicina, carbamazepina e glucocorticoidi, dal momento che si può determinare un aumento dell'escrezione di pixantrone, con un conseguente calo dell'esposizione sistemica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Alle donne potenzialmente fertili e ai loro partner va raccomandato di evitare una gravidanza.

Donne e uomini devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

dati relativi all'uso di pixantrone in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pixuvri non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se Pixuvri e/o i metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Pixuvri.

Fertilità

Dopo ripetute somministrazioni di Pixuvri a dosi anche basse (fino a 0,1 mg/kg/die) è stata riscontrata nel cane un'atrofia testicolare dose-dipendente. Questo effetto non è stato valutato nell'uomo. Come per altri agenti nella classe generica degli agenti in grado di danneggiare l'acido deossiribonucleico (DNA), Pixuvri può essere associato a compromissione della fertilità. Sebbene l'effetto sulla fertilità non sia stato accertato, ai pazienti di sesso maschile dovrà essere raccomandato in via precauzionale l'uso di metodi contraccettivi (preferibilmente di barriera) durante la terapia e per un periodo successivo di 6 mesi, per consentire la maturazione di nuovo sperma. Per evitare il rischio di infertilità di lungo termine, si dovrebbe considerare il ricorso a una banca del seme.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è noto se Pixuvri abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Pixuvri è stata valutata in 407 pazienti.

La forma di tossicità più comune è la mielosoppressione, in particolare per la linea dei neutrofili. Benché l'incidenza della mielosoppressione grave con conseguenze cliniche sia relativamente bassa, i pazienti trattati con Pixuvri sono stati sottoposti a stretto monitoraggio con frequenti conte ematiche, in particolare per la ricerca di neutropenia. L'incidenza di infezioni gravi è stata bassa; non sono state osservate infezioni opportunistiche associate a immunocompromissione. Anche se l'occorrenza di tossicità cardiaca sotto forma di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) appare inferiore a quanto ci si attenderebbe con medicinali simili come le antracicline, si raccomanda di monitorare la FEVS tramite scansioni MUGA o ecocardiogramma per individuare un'eventuale cardiotoxicità subclinica. L'esperienza con pixantrone è limitata a pazienti con una FEVS $\geq 45\%$, la maggior parte dei quali presentava un valore $\geq 50\%$. L'esperienza con l'uso di Pixuvri in pazienti affetti da compromissione

cardiaca più significativa è limitata; in questi soggetti la somministrazione del medicinale deve essere effettuata solo nell'ambito di uno studio clinico. Altre forme di tossicità quali nausea, vomito e diarrea sono state generalmente poco frequenti, di lieve entità, reversibili e gestibili, e sono previste nei soggetti trattati con agenti citotossici. Gli effetti sulla funzione epatica o renale sono stati minimi.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabulare

Le reazioni avverse da farmaci (ADR, adverse drug reactions) riferite con Pixuvri provengono da dati definitivi tratti da tutti gli studi conclusi. Le reazioni avverse sono elencate nella tabella 3 in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3		
Reazioni avverse ai farmaci riferite con Pixuvri nell'ambito di studi completati condotti con Pixuvri per frequenza		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni e infestazioni	<i>Comune</i>	Infezione neutropenica, infezione delle vie respiratorie, infezione, sepsi
	<i>Non comune</i>	Bronchite, candidosi, cellulite, herpes zoster, meningite, infezione delle unghie, micosi del cavo orale, herpes labiale, polmonite, gastroenterite da Salmonella, shock settico
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	<i>Non comune</i>	Progressione del tumore Neoplasia secondaria (compresi casi di LMA e SMD)
Patologie del sistema emolinfopoietico*	<i>Molto comune</i>	Neutropenia, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia
	<i>Comune</i>	Neutropenia febbrile, alterazioni del sangue
	<i>Non comune</i>	Insufficienza del midollo osseo, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune</i>	Ipersensibilità al medicinale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Comune</i>	Anoressia, ipofosfatemia
	<i>Non comune</i>	Iperuricemia, ipocalcemia, iponatriemia
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i>	Ansia, insonnia, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i>	Disgeusia, parestesia, cefalea, sonnolenza
	<i>Non comune</i>	Capogiro, letargia
Patologie dell'occhio	<i>Comune</i>	Congiuntivite
	<i>Non comune</i>	Secchezza oculare, cheratite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Non comune</i>	Vertigini
Patologie cardiache*	<i>Comune</i>	Disfunzione ventricolare sinistra, disturbo cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, blocco di branca, tachicardia
	<i>Non comune</i>	Aritmia
Patologie vascolari	<i>Comune</i>	Pallore, alterazioni del colore delle vene, ipotensione
	<i>Non comune</i>	Disturbi venosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Comune</i>	Dispnea, tosse
	<i>Non comune</i>	Effusione pleurica, polmonite, rinorrea

Tabella 3		
Reazioni avverse ai farmaci riferite con Pixuvri nell'ambito di studi completati condotti con Pixuvri per frequenza		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune</i>	Nausea, vomito
	<i>Comune</i>	Stomatite, diarrea, costipazione, dolore addominale, secchezza delle fauci, dispepsia
	<i>Non comune</i>	Esofagite, parestesia orale, emorragia rettale
Patologie epatobiliari	<i>Non comune</i>	Iperbilirubinemia, epatotossicità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*	<i>Molto comune</i>	Discromia cutanea, alopecia
	<i>Comune</i>	Eritema, affezioni delle unghie, prurito
	<i>Non comune</i>	Sudorazione notturna, petecchie, eritema maculare, ulcere cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune</i>	Dolore osseo
	<i>Non comune</i>	Artralgia, artrite, dorsalgia, debolezza muscolare, dolore muscolo-scheletrico toracico, rigidità muscolo-scheletrica, dolore al collo, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	<i>Molto comune</i>	Cromaturia
	<i>Comune</i>	Proteinuria, ematuria
	<i>Non comune</i>	Oliguria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune</i>	Erezione spontanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune</i>	Astenia
	<i>Comune</i>	Affaticamento, infiammazione delle mucose, piressia, dolore toracico, edema
	<i>Non comune</i>	Brividi, sensazione di freddo nel sito di iniezione, reazioni locali
Esami diagnostici	<i>Comune</i>	Aumento dell'alanina amminotransferasi, aumento dell'aspartato amminotransferasi, aumento dei valori ematici della fosfatasi alcalina, aumento della creatininemia
	<i>Non comune</i>	Bilirubinuria, aumento della fosforemia, aumento dei livelli ematici dell'urea, aumento della gamma-glutamyl transferasi, aumento della conta dei neutrofili, calo ponderale

* Le reazioni avverse da farmaci sono discusse in seguito

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità ematologiche e complicanze della neutropenia

La tossicità di tipo ematologico è stata quella riscontrata più di frequente, in generale facilmente gestita con immunostimolanti e, se necessario, con l'ausilio di trasfusioni. Nello studio randomizzato, una neutropenia di grado 3-4 si è riscontrata con maggior frequenza tra i pazienti trattati con Pixuvri, ma nella maggior parte dei casi si è trattato di eventi non complicati, non cumulativi e associati a una bassa incidenza di neutropenia febbrile o infezioni. Soprattutto, non è stato necessario ricorrere di routine al fattore di crescita e le trasfusioni di globuli rossi e piastrine sono state poco frequenti (vedere paragrafo 4.4).

Tossicità cardiaca

Nello studio PIX 301 si è osservata una diminuzione della frazione di eiezione in 13 pazienti (19,1%) del gruppo trattato con Pixuvri. In 11 pazienti trattati con Pixuvri si è trattato di eventi di grado 1 o 2, nei rimanenti 2 pazienti di eventi di grado 3, comunque transitori e non correlati alla dose di Pixuvri. Episodi di insufficienza cardiaca (secondo la definizione MedDRA: insufficienza cardiaca e insufficienza cardiaca congestizia) sono stati osservati in 6 pazienti (8,8%) trattati con Pixuvri (in 2 pazienti di grado 1 o 2, in 1 paziente di grado 3 e in 3 pazienti di grado 5). Tre soggetti in trattamento con Pixuvri (4,4%) hanno riferito tachicardia, aritmia, tachicardia sinusale o bradicardia.

Si raccomanda una valutazione cardiaca iniziale con scansione MUGA o ecocardiogramma, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per accresciuta tossicità cardiaca. Nei soggetti con fattori di rischio quali elevata esposizione cumulativa a una precedente terapia con antracicline o con importante cardiopatia pregressa va considerata l'opportunità di eseguire più scansioni MUGA o misurazioni con ecocardiogramma della FEVS (vedere paragrafo 4.4).

Altre forme comuni di tossicità

Discromia cutanea e cromaturia sono effetti noti della somministrazione di Pixuvri, riconducibili al colore del composto (blu). La discromia cutanea generalmente si risolve nell'arco di qualche giorno o settimana, con l'eliminazione del medicinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio con Pixuvri.

Negli studi clinici a dosi incrementali sono state somministrate dosi singole di pixantrone fino a 158 mg/m² senza segni di tossicità correlata alla dose.

In caso di sovradosaggio si raccomanda una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:
agenti antineoplastici, antracicline e sostanze correlate

Codice ATC: L01DB11

Meccanismo d'azione

Il principio attivo di Pixuvri è pixantrone, un aza-antracenedione citotossico.

A differenza delle antracicline (doxorubicina e altre) e degli antracenedioni (mitoxantrone) autorizzati, pixantrone è soltanto un debole inibitore della topoisomerasi II. Inoltre, diversamente dalle antracicline o degli antracenedioni, pixantrone sottopone direttamente il DNA ad alchilazione, con la conseguente formazione di addotti stabili del DNA e rotture a doppio filamento. Inoltre, poiché incorpora un eteroatomo di azoto nella struttura ad anello e non possiede gruppi di chetoni, pixantrone ha meno probabilità di generare specie reattive dell'ossigeno, di legarsi al ferro e di formare i metaboliti dell'alcool che si suppone siano responsabili della tossicità cardiaca delle antracicline. Grazie all'unicità della sua struttura, pixantrone ha prodotto una cardiotoxicità minima nei modelli animali rispetto a doxorubicina o mitoxantrone.

Un'esauritiva analisi farmacocinetica/farmacodinamica retrospettiva di popolazione degli studi di fase 1 e di regimi combinati (fase 1/2) ha dimostrato che l'esposizione a Pixuvri era associata a sopravvivenza libera da progressione e a neutropenia di grado 2 o 3.

Efficacia clinica e sicurezza

La sicurezza e l'efficacia di Pixuvri in monoterapia sono state valutate nell'ambito di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con confronto attivo in pazienti affetti da linfomi non Hodgkin (LNH) aggressivi, recidivati o refrattari, già sottoposti ad almeno due terapie (PIX301). Lo studio ha randomizzato 140 pazienti (1:1) al trattamento con Pixuvri o con una chemioterapia ad agente singolo scelta dallo sperimentatore per il braccio di controllo. I dati demografici dei pazienti e le caratteristiche della malattia al basale erano ben equilibrati tra i due gruppi trattati e non sono state rilevate differenze statisticamente significative. Tra i pazienti arruolati nello studio l'età mediana era 59 anni; il 61% era di sesso maschile, il 64% di razza caucasica, il 76% allo stadio III o IV della malattia (stadiazione Ann-Arbor) al basale, il 74% aveva un indice prognostico internazionale (IPI) \geq 2 al basale e il 60% era stato sottoposto ad almeno tre precedenti chemioterapie. Sono stati esclusi dallo studio pivotal i pazienti con linfoma a cellule mantellari. I pazienti arruolati nel PIX 301

dovevano aver mostrato una pregressa sensibilità alla terapia con antracicline (risposta completa o parziale confermata o non confermata).

I dati relativi a pazienti precedentemente trattati con rituximab (38 pazienti nel braccio di trattamento con Pixuvri e 39 pazienti nel braccio di controllo) sono limitati.

La risposta del tumore è stata valutata da un gruppo di esaminatori indipendenti in cieco, secondo le indicazioni del workshop internazionale sui criteri di risposta standardizzati per i linfomi non Hodgkin. I pazienti trattati con Pixuvri hanno mostrato un tasso significativamente più elevato di risposte complete e risposte complete non confermate (RC/RCn) e un tasso di risposta obiettiva (ORR, objective response rate) più elevato rispetto al gruppo di controllo (vedere tabella 4).

Tabella 4						
Sintesi della risposta secondo un gruppo di esaminatori indipendenti (popolazione ITT)						
	Fine del trattamento			Fine dello studio		
	Pixuvri (n=70)	Farmaco di confronto (n=70)	Valore p	Pixuvri (n=70)	Farmaco di confronto (n=70)	Valore p
RC/RCn	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%)	
RCn	6 (8,6%)	4 (5,7%)		6 (8,6%)	5 (7,1%)	
ORR (RC, RCn e RP)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001

Per confrontare le percentuali nel gruppo trattato con Pixuvri e nel gruppo di trattamento con il chemioterapico di confronto è stato utilizzato il test esatto di Fisher.

I pazienti trattati con Pixuvri hanno mostrato un miglioramento del 40% della sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression-free-survival) rispetto ai pazienti trattati con agenti di confronto con una PFS mediana più lunga di 2,7 mesi (hazard ratio [HR]=0,60, log-rank p=0,005) (vedere figura 1).

La sopravvivenza globale mediana dei pazienti trattati con Pixuvri è stata di 2,6 mesi superiore rispetto ai soggetti trattati con il farmaco di confronto (HR=0,79, log-rank p=0,25) (vedere figura 2).

Figura 1
PIX301 Sopravvivenza libera da progressione – fine dello studio

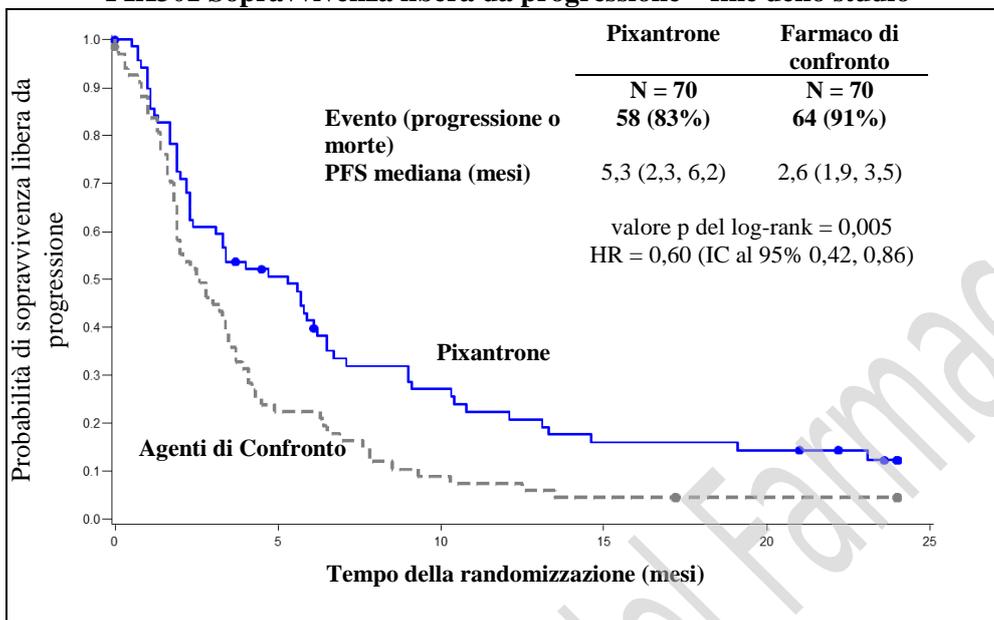
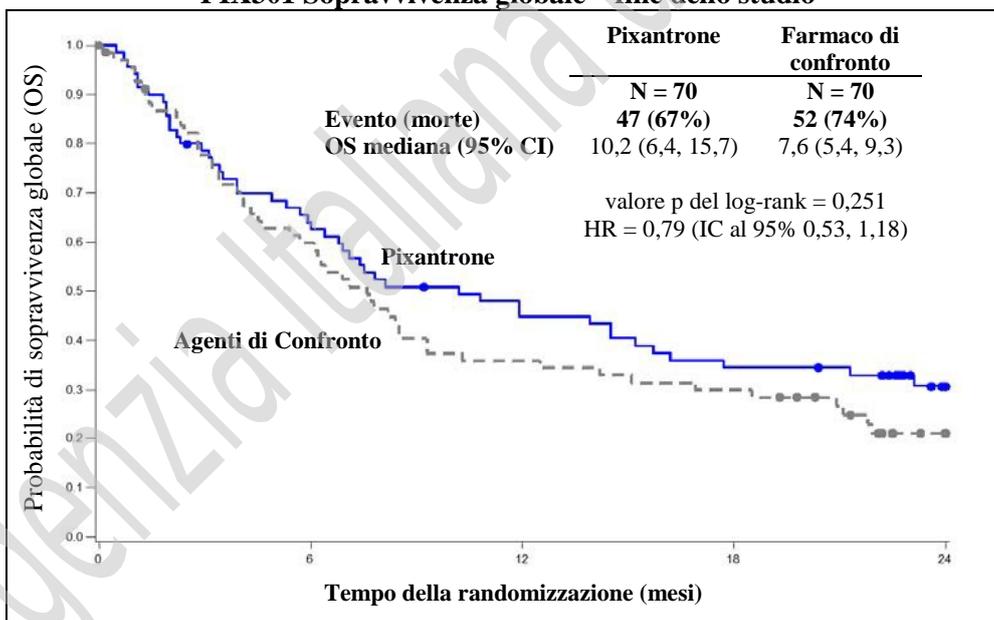


Figura 2
PIX301 Sopravvivenza globale – fine dello studio



Anche i risultati raccolti tra i pazienti precedentemente trattati con rituximab mostravano un beneficio terapeutico superiore con Pixuvri rispetto al farmaco di confronto per quanto concerne il tasso di risposta complessivo (31,6% con Pixuvri rispetto al 17,9% con il farmaco di confronto) e la sopravvivenza mediana libera da progressione (3,3 mesi con Pixuvri rispetto a 2,5 mesi con il farmaco di confronto). Tuttavia, il beneficio di Pixuvri non è stato accertato se utilizzato in quinta linea o in una linea successiva nei pazienti refrattari all'ultima terapia; per questo gruppo di pazienti inoltre i dati sono estremamente limitati.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pixuvri in neonati e bambini fino a 6 mesi di età per il fatto che il linfoma non Hodgkin non si osserva in questo specifico sottogruppo pediatrico.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pixuvri nei pazienti di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni affetti da linfoma non Hodgkin (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura definita come approvazione condizionata. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione endovenosa, la concentrazione plasmatica di pixantrone ha raggiunto il livello massimo al termine dell'infusione, per poi diminuire con andamento poliesponenziale. La farmacocinetica di Pixuvri è risultata indipendente dalla dose nell'intervallo tra 3 mg/m² e 105 mg/m²; non sono state osservate differenze sostanziali negli studi in cui il medicinale è stato somministrato in monoterapia o in associazione ad altri farmaci. Le esposizioni medie nei regimi monoterapici sono state:

Dose di Pixuvri (mg/m ²)	Numero di pazienti	AUC (0-24 h) (ng.hr/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Da un'analisi dei dati farmacocinetici sulla popolazione, per una dose target registrata di 50 mg/m² di pixantrone l'esposizione mediana riferita a un ciclo di 28 giorni è stata di 6.320 ng.hr/ml (IC al 90%, 5.990-6.800 ng.hr/ml), per 3 dosi/ciclo di 4 settimane.

Distribuzione

Pixuvri presenta un ampio volume di distribuzione di 25,8 l e si lega al 50% circa alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

I principali prodotti della biotrasformazione di pixantrone sono i metaboliti acetilati. Tuttavia, la conversione *in vitro* di pixantrone in metaboliti acetilati da parte di NAT1 o NAT2 è stata estremamente limitata. Nelle urine umane è stato escreto principalmente come composto immutato e sono stati rinvenuti quantitativi estremamente esigui di metaboliti acetilati di fase I e fase II. Pertanto, il metabolismo non sembra essere una via di eliminazione rilevante di pixantrone. I metaboliti acetilati erano farmacologicamente inattivi e metabolicamente stabili.

Eliminazione

Pixantrone presenta una clearance plasmatica totale da moderata a elevata (72,7 l/hr) e una bassa escrezione renale, inferiore al 10%, della dose somministrata nelle ore 0-24 ore. L'emivita terminale è risultata compresa tra 14,5 e 44,8 ore con una media di 23,3 ± 8,0 ore (n=14, CV=34%) e un valore mediano di 21,2 ore. Per via del limitato contributo della clearance renale, la clearance plasmatica è prevalentemente non renale. Pixuvri può essere metabolizzato nel fegato e/o escreto nella bile. Poiché il metabolismo appare limitato, l'escrezione biliare di pixantrone immutato può costituire la principale via di eliminazione. La clearance epatica si avvicina al flusso plasmatico nel fegato, un elemento questo che suggerisce un alto tasso di estrazione epatica e, pertanto, un'eliminazione

efficiente del principio attivo originale. L'assorbimento epatico di pixantrone può essere mediato da trasportatori attivi per i cationi organici 1 (OCT1, organic cation transporter 1) e l'escrezione biliare da P-gp e BCRP.

Nelle indagini *in vitro* pixantrone ha mostrato una capacità scarsa o nulla di inibire il meccanismo di trasporto delle proteine P-gp, BCRP e BSEP.

In vitro pixantrone ha inibito il trasporto di metformina mediato da OCT1, ma non si prevede che possa inibire gli OCT1 *in vivo* a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Negli studi *in vitro* pixantrone si è rivelato un debole inibitore dei trasportatori di assorbimento OATP1B1 e OATP1B3.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di pixantrone si è dimostrata lineare in un'ampia gamma di dosi, da 3 mg/m² a 105 mg/m².

Relazione(i) tra farmacocinetica e farmacodinamica

È stato osservato un nesso tra esposizione plasmatica a pixantrone e conta dei neutrofili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo un'unica somministrazione endovenosa di Pixuvri alla dose di 29 mg/kg e 38 mg/kg nei topi si è osservata la morte istantanea (114 mg/m², DL10). Sono state rilevate diminuzione dei globuli bianchi e dei globuli rossi e alterazioni a carico di midollo osseo, milza, reni e testicoli. Risultati analoghi sono stati riferiti nei ratti, nonché nei cani alla dose di 116 mg/m². Subito dopo il trattamento nel cane si sono registrate tachicardia e variazioni dell'elettrocardiogramma (ECG).

Negli studi con dosi ripetute condotti su topi, ratti e cani, i risultati principali sono stati mielotossicità, nefrotossicità (a esclusione dei cani) e danno testicolare.

Nel cane, Pixuvri somministrato alla dose di 0,5-0,9 mg/kg per sei cicli non ha causato mortalità né gravi segni clinici, come variazioni dell'ECG o variazioni ponderali. I maschi sono risultati più sensibili al trattamento in termini di riduzione della conta dei leucociti e delle piastrine (reversibile) e di deplezione degli organi linfoidi (milza e timo), nonché in termini di marcata tossicità a carico degli organi riproduttivi, un effetto atteso per un agente citotossico. A eccezione di un temporaneo aumento dell'esposizione riscontrato nelle femmine dopo il terzo ciclo, non sono state registrate differenze notevoli nei parametri farmacocinetici. Tuttavia, si è rilevata nei maschi un'esposizione leggermente superiore rispetto alle femmine.

Nei cani il cuore non ha risentito del trattamento, poiché non sono state rilevate variazioni dell'ECG nelle varie fasi della terapia né sono state riscontrate alterazioni cardiache all'esame macroscopico e istopatologico. Parimenti non sono emerse anomalie della funzione e dell'istologia renale negli studi condotti per 4 e 26 settimane.

È stato valutato il potenziale cardiottossico di Pixuvri rispetto a dosi equiattive di doxorubicina e mitoxantrone in topi non pretrattati e sottoposti in precedenza a terapia con doxorubicina. Pixantrone dimaleato fino a 27 mg/kg somministrato due volte alla settimana per 4 settimane non ha indotto effetti cardiottossici, mentre mitoxantrone, come prevedibile, è risultato cardiottossico a tutte le dosi testate (0,6, 1,6 e 1,5 mg/kg). Pixuvri ha indotto una lieve nefropatia. Una cardiottossicità minima di Pixuvri è stata dimostrata anche con cicli di trattamento ripetuti alle stesse dosi.

Studi sulla genotossicità hanno confermato un potenziale effetto clastogenico in cellule di mammifero *in vitro* e *in vivo*. Pixuvri è risultato mutageno al test di Ames, ha indotto un incremento del numero di aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani e ha aumentato la frequenza dei micronuclei *in vivo*.

Pixuvri ha causato tossicità materna e fetale nei ratti e nei conigli, anche a basse dosi (1,8 mg/kg) somministrate nei giorni 9-11 di gravidanza; la somministrazione di dosi più alte ha provocato aborto e riassorbimento totale del prodotto del concepimento. L'embriotossicità era caratterizzata da riduzione del peso medio fetale, malformazioni fetali e ritardo dell'ossificazione o ossificazione incompleta. Non sono stati condotti studi sugli animali a lungo termine per stabilire il potenziale cancerogeno di Pixuvri. Non sono stati condotti studi sulla tolleranza locale.

È stato dimostrato che Pixuvri induce effetti fototossici sulle cellule 3T3 *in vitro*.

In uno studio sulle unità formanti colonie condotto nei topi, la mielotossicità di Pixuvri e mitoxantrone somministrati alle rispettive DL10 (pixantrone dimaleato 38 mg/kg e mitoxantrone 6,1 mg/kg) è risultata simile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Lattosio monoidrato

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH) Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flacone sigillato

5 anni.

Soluzione ricostituita e diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C) e con esposizione alla luce solare in sacche da infusione standard in polietilene (PE).

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le modalità di conservazione prima della somministrazione sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura di 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e approvate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro tipo I con tappo in gomma butilica grigia con sigillo in alluminio e cappuccio di protezione in plastica rossa contenente 50 mg di pixantrone dimaleato, equivalenti a 29 mg di pixantrone. Confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione e diluizione

Ricostituire ciascun flaconcino da 29 mg in condizioni asettiche con 5 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione. Agitando il flaconcino la polvere liofilizzata deve sciogliersi completamente in 60 secondi. Si ottiene una soluzione di colore blu scuro con una concentrazione di pixantrone di 5,8 mg/ml.

Aspirare in condizioni asettiche il volume necessario per la dose richiesta (rispetto a una concentrazione di 5,8 mg/ml) e trasferire in una sacca da infusione da 250 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione. La concentrazione finale di pixantrone nella sacca per infusione deve essere inferiore a 580 microgrammi/ml, a seconda dell'apporto del medicinale ricostituito. Non è stata stabilita la compatibilità con altri diluenti. Dopo il trasferimento, miscelare accuratamente il contenuto della sacca per infusione. La miscela deve essere una soluzione limpida, di colore blu scuro.

Durante la somministrazione della soluzione diluita di Pixuvri devono essere usati filtri in linea con pori da 0,2 µm in polietersulfone.

Pixuvri è un agente citotossico. Evitare il contatto con occhi e cute. Durante la manipolazione di Pixuvri e le procedure di decontaminazione utilizzare guanti, maschere e occhiali protettivi.

Precauzioni particolari per lo smaltimento

Ciascun flaconcino di Pixuvri è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale, compresi i materiali usati per la ricostituzione, la diluizione e la somministrazione, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente in materia di agenti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/764/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 maggio 2012

Data del rinnovo più recente: 23 marzo 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, sezione 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito della raccolta di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o quale risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONDIZIONATA

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 7 del regolamento (CE) n. 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Condurre uno studio randomizzato controllato di fase 3 (PIX306) con pixantrone-rituximab rispetto a gemcitabina-rituximab in pazienti con LNH aggressivo a cellule B, con precedente fallimento di chemioterapia R-CHOP di prima linea non idonei al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT, autologous stem cell transplant) (seconda linea) o con precedente fallimento dell'ASCT (terza o quarta linea). Deve essere presentata una relazione sullo studio clinico.	31 dicembre 2018

Agenzia Italiana del Farmaco