

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Pixuvri 29 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži količinu piksantrondimaleata koja odgovara 29 mg piksantrona.

Nakon rekonstitucije, svaki ml koncentrata sadrži količinu piksantrondimaleata koja odgovara 5,8 mg piksantrona.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 39 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Liofilizirani prašak tamnoplave boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Pixuvri je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s višekratno relapsirajućim ili refraktornim agresivnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomima (NHL). Korist od liječenja piksantronom nije utvrđena u bolesnika kod kojih se on koristio kao peta ili kasnija linija kemoterapije a koji su bili refraktorni na prethodnu terapiju.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Pixuvri smiju primjenjivati samo liječnici koji su iskusni u korištenju antineoplastičkih tvari i rade u uvjetima u kojima postoji mogućnost redovitog praćenja kliničkih, hematoloških i biokemijskih parametara za vrijeme i nakon terapije (vidjeti dio 6.6).

#### Doziranje

Preporučena doza iznosi  $50 \text{ mg/m}^2$  piksantrona 1., 8., i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja, do ukupno 6 ciklusa.

Napomena:

U EU se preporučena doza odnosi na djelatnu tvar (piksantron) u obliku baze. Izračun pojedinačne doze koju treba primijeniti pojedinom bolesniku mora se temeljiti na jačini rekonstituirane otopine koja sadrži 5,8 mg/ml piksantrona i preporučenoj dozi od  $50 \text{ mg/m}^2$ . U nekim ispitivanjima i objavljenim radovima preporučena doza se temelji na djelatnoj tvari u obliku soli (piksantrondimaleatu).

Dozu ipak treba prilagoditi prije početka svakog ciklusa liječenja na temelju najlošijih nalaza krvne slike ili maksimalne toksičnosti zabilježenih tijekom prethodnog ciklusa liječenja. Količinu Pixuvri u miligramima koju treba primijeniti na bolesniku treba odrediti na temelju njegove tjelesne površine (BSA, body surface area). Za određivanje BSA koriste se standardne tablice za izračun BSA pri čemu u izračunu treba koristiti tjelesnu težinu bolesnika izmjerenu prvog dana svakog ciklusa.

Savjetuje se oprezno doziranje u pretilih bolesnika, budući da su podaci o korištenju BSA u doziranju lijekova kod ove skupine ograničeni.

#### *Smjernice za prilagođavanje doze*

Prilagodbu doze i vrijeme primjene sljedeće doze treba odrediti na temelju kliničke prosudbe, ovisno o stupnju i trajanju mijelosupresije. Kod sljedećih ciklusa liječenja prethodna doza obično može biti ponovljena ako se broj leukocita i trombocita obnovio na zadovoljavajuću razinu.

Ako je na 1. dan bilo kojeg ciklusa liječenja apsolutni broj neutrofila (ABN)  $< 1,0 \times 10^9/l$ , ili je broj trombocita  $< 75 \times 10^9/l$  preporučuje se liječenje odgoditi dok se apsolutni broj neutrofila ne popravi do  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , a broj trombocita do  $\geq 75 \times 10^9/l$ .

Tablica 1 i Tablica 2 preporučene su smjernice za prilagodbu doze 8. i 15. dana 28-dnevnog ciklusa liječenja.

<b>Tablica 1</b>			
<b>Prilagodba doze zbog hematološke toksičnosti 8. i 15. dana bilo kojeg ciklusa liječenja</b>			
<b>Stupanj</b>	<b>Broj trombocita</b>	<b>Broj neutrofila (ABN)</b>	<b>Prilagodba doze</b>
1-2	DGN* – $50 \times 10^9/l$	DGN* – $1,0 \times 10^9/l$	Bez promjene doze ili rasporeda primjene
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Odgoditi primjenu do oporavka broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ i ABN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Odgoditi primjenu do oporavka broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ i ABN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Smanjiti dozu za 20%.
* DGN: Donja granica normalnih referentnih vrijednosti			
** ABN: Apsolutni broj neutrofila			

<b>Tablica 2</b>	
<b>Prilagodbe doze zbog nehematološke toksičnosti</b>	
<b>Toksičnost</b>	<b>Prilagodba</b>
Svaka lijekom izazvana nekardialna toksičnost stupnja 3 ili 4, osim mučnine i povraćanje	Odgoditi terapiju do oporavka na stupanj 1. Smanjiti dozu za 20%.
Svaka kardiovaskularna toksičnost stupnja 3 ili 4 prema NYHA* ili trajno smanjena LVEF**	Odgoditi terapiju i pratiti do oporavka. Razmotriti prekid terapije zbog trajnog smanjenja LVEF** za $\geq 15\%$ od početnih vrijednosti.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	

#### *Posebne skupine bolesnika*

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Pixuvria u djece u dobi  $< 18$  godine nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

##### *Starije osobe*

Nije potrebno posebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (starosti  $\geq 65$  godina).

##### *Oštećena funkcija bubrega*

Sigurnost i djelotvornost Pixuvria u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega još nije ustanovljena. Bolesnici s razinom serumskog kreatinina  $> 1,5 \times$  iznad gornje granice referentnih vrijednosti isključeni su iz ispitivanja metodom slučajnog odabira. Stoga Pixuvri treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Sigurnost i djelotvornost Pixuvria u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre još nije ustanovljena. Pixuvri treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. Pixuvri se ne preporučuje primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem ekskrecijske funkcije jetre (vidjeti dio 4.6).

### *Bolesnici lošeg funkcionalnog stanja*

Trenutno nema podataka o sigurnoj i djelotvornoj primjeni ovog lijeka u bolesnika lošeg funkcionalnog stanja (prema ECOG > 2). Potreban je oprez pri liječenju ovih bolesnika.

### Način primjene

Pixuvri je namijenjen isključivo za intravensku primjenu. Sigurnost intratekalne primjene još nije ustanovljena.

Pixuvri je namijenjen za primjenu u obliku spore intravenske infuzije (kroz najmanje 60 minuta) uz korištenje infuzijskog filtra, ali tek nakon što je prethodno rekonstituiran dodavanjem 5 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida (fiziološkom otopinom) te naknadno dodatno razrijeđen 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida (fiziološkom otopinom) do konačnog volumena od 250 ml.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na piksantrondimaleat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Imunizacija živim virusnim cjepivima
- Jaka supresija koštane srži
- Teški poremećaj jetrene funkcije.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prije svake prve primjene Pixuvria potrebno je učiniti i pažljivo procijeniti novi nalaz kompletne krvne slike, serumske razine ukupnog bilirubina, serumske razine ukupnog kreatina i provjeru srčane funkcije mjerenjem ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF).

### Mijelosupresija

Može nastupiti teška mijelosupresija. Bolesnici koji su primali Pixuvri skloni su razviti mijelosupresiju (neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija i limfopenija) koja se prvenstveno manifestira neutropenijom. Uz preporučene doze i raspored primjene, neutropenija je obično prolazna, dostižući najniže vrijednosti između 15. i 22. dana od primjene 1., 8. i 15. dana ciklusa, i obično se oporavlja do 28. dana.

Potrebno je pažljivo pratiti broj krvnih stanica, uključujući leukocite, eritrocite, trombocite i ukupni broj neutrofilnih leukocita. Rekombinantni hematopoetski faktor rasta može se primijeniti prema važećim smjernicama ustanove u kojoj se terapija provodi ili ESMO-a (*European Society for Medical Oncology*). Treba razmotriti i potrebu prilagodbe doze (vidjeti dio 4.2).

### Kardiotoksičnost

Za vrijeme ili nakon liječenja Pixuvriom mogu nastupiti promjene srčane funkcije uključujući sniženje LVEF ili fatalno kongestivno zatajenje srca.

Aktivna ili pritajena kardiovaskularna bolest, ranija terapija antraciklinima ili antracenedionima, ranija ili istovremena terapija zračenjem medijastinalnog područja ili istovremena primjena drugih kardiotoksičnih lijekova mogu povećati rizik za kardiotoksičnost. Kardiotoksičnost Pixuvria može nastupiti bez obzira postoje li faktori kardiološkog rizika ili ne.

Kod bolesnika sa srčanom bolešću ili s postojećim kardiološkim faktorom rizika, kao što je početna vrijednost LVEF < 45% utvrđena pomoću MUGA-snimanja radionuklidima (MULTIGATED

radionuclide), klinički značajnim kardiovaskularnim poremećajem (stupnja 3 ili 4 prema New York Heart Association [NYHA]), infarktom miokarda u zadnjih 6 mjeseci, teškom aritmijom, nekontroliranom hipertenzijom, nekontroliranom anginom pektoris ili ranijom terapijom kumulativnim dozama doksorubicina ili njegovog ekvivalenta koja prelazi 450 mg/m<sup>2</sup>, potrebno je pažljivo procijeniti odnos rizika i korist od terapije prije samog započinjanja liječenja Pixuvriom.

Potrebno je pratiti srčanu funkciju prije početka liječenja Pixuvriom i povremeno nakon toga. Ako se tijekom liječenja pojave znakovi kardiotoksičnosti, prije nastavka terapije mora se odvagnuti odnos koristi i rizika.

#### Sekundarni malignitet

Razvoj hematoloških maligniteta, kao što su sekundarna akutna mijeloična leukemija (AML) ili mijelodisplastički sindrom (MDS), poznat je rizik povezan s liječenjem antraciklinima i drugim inhibitorima topoizomerase II. Pojava sekundarnih maligniteta, uključujući AML i MDS, može se javiti za vrijeme ili poslije liječenja Pixuvriom.

#### Infekcija

Infekcije, uključujući pneumoniju, celulitis, bronhitis i sepsu zabilježeni su tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8). Infekcije su bile udružene s hospitalizacijom, septičkim šokom i smrću. Bolesnici s neutropenijom osjetljiviji su na infekcije iako u kliničkim ispitivanjima nije bilo porasta incidencije atipičnih infekcija teških za liječenje, kao što su sistemske gljivične infekcije ili oportunističke infekcije mikroorganizmima poput *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri se ne smije primijeniti u bolesnika s aktivnom, teškom infekcijom ili u pacijenata s recidivirajućim kroničnim infekcijama u anamnezi ili koji su u takvom zdravstvenom stanju koje može pogodovati nastanku ozbiljnih infekcija.

#### Sindrom lize tumora

Piksantron može inducirati nastanak hiperuricemije kao posljedicu jakog katabolizma purina koji prati brzu lizu tumorskih stanica (sindrom lize tumora) izazvanu lijekovima i može dovesti do disbalansa elektrolita, koji pak može uzrokovati oštećenje bubrega. U bolesnika s visokim rizikom za pojavu lize tumora (povišeni LDH, tumor velikog volumena, visoka početna vrijednost mokraćne kiseline ili fosfata u serumu) potrebno je nakon terapije provjeriti razinu mokraćne kiseline, kalija, fosfata i kreatinina u krvi. Hidracija, alkalizacija urina i profilaktička primjena alopurinola ili drugih spojeva za sprječavanje hiperuricemije mogu smanjiti potencijalne komplikacije sindroma lize tumora.

#### Imunizacija

Imunizacija provedena za vrijeme terapije Pixuvriom može biti neučinkovita. Imunizacija cjepivima sa živim virusima je kontraindicirana zbog imunosupresije udružene s primjenom Pixuvria (vidjeti dio 4.3).

#### Ekstravazacija

U slučaju ekstravazacije davanje lijeka treba odmah prekinuti i nastaviti ga u drugoj veni. Budući da Pixuvri nema svojstva iritansa, rizik za pojavu lokalne reakcije nakon ekstravazacije je nizak.

#### Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Potencijalni rizik za pojavu fotosenzitivnih reakcija utemeljen je na podacima dobivenim *in vitro* i *in vivo* pretkliničkim ispitivanjima i nije potvrđen slučajevima iz kliničkih ispitivanja. Iz predostrožnosti bolesnike bi trebalo ipak savjetovati da koriste mjere zaštite od sunca, uključujući nošenje zaštitne odjeće i korištenje kreme za sunčanje. Budući da većina fotosenzitivnih reakcija uzrokovanih lijekovima nastaje djelovanjem svjetlosnih zraka valne duljine koje pripadaju rasponu UV-A, preporučuju se kreme za sunčanje s visokim UV-A zaštitnim faktorom.

#### Bolesnici na dijeti s ograničenjem unosa soli

Ovaj lijek, nakon razrjeđenja, sadrži oko 1000 mg (43 mmol) natrija po dozi. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenjem unosa soli.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kod ljudi nisu zabilježene interakcije s drugim lijekovima i nisu provedena ispitivanja interakcija.

##### In vitro ispitivanja inhibicije

*In vitro* ispitivanja s najčešćim izoenzimima citokroma P450 u ljudi (uključujući CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, i 3A4), pokazala su moguću inhibiciju miješanog tipa s CYP1A2 i CYP2C8 koja može biti od kliničkog značaja. Druge klinički značajne interakcije s enzimima skupine CYP450 nisu primijećene.

*Teofilin*: kada se istovremeno primjenjuje teofilin, lijek uskog terapijskog indeksa, a koji se prvenstveno metabolizira pomoću CYP1A2, postoji teoretska mogućnost porasta koncentracije teofilina i njegove posljedične toksičnosti. Razinu teofilina treba pažljivo pratiti u tjednima neposredno nakon početka njegove istovremene primjene s Pixuvriom.

*Varfarin* se samo djelomično metabolizira pomoću CYP1A2, zbog toga postoji teoretska mogućnost njegove nedjelotvornosti kao posljedice inhibicije njegovog metabolizma. Potrebno je pratiti koagulacijske parametre, posebice INR (*international normalised ratio*), već prvih dana nakon započetog liječenja s Pixuvriom.

*Amitriptilin, haloperidol, klozapin, ondansetron i propranolol* metaboliziraju se pomoću CYP1A2, stoga postoji teoretska mogućnost da istovremena primjena Pixuvria može utjecati na porast koncentracije ovih lijekova u krvi.

Iako se inhibicija CYP2C8 piksantronom ne može sa sigurnošću utvrditi, potreban je oprez kod istovremene primjene s tvarima koje se prvenstveno metaboliziraju pomoću CYP2C8, kao što su *repaglinid, roziglitazon, ili paklitaksel*, pažljivim praćenjem pojave nuspojava.

Na temelju *in vitro* ispitivanja utvrđeno je da piksantron djeluje na proteine P-gp/BRCP i OCT1 koji sudjeluju u membranskom transportu, a tvari koje inhibiraju ove transportne proteine imaju sposobnost smanjiti preuzimanje („*uptake*“) piksantrona u jetru i učinkovitost njegovog izlučivanja. Potrebno je pažljivo pratiti kompletnu krvnu sliku kada se piksantron istovremeno primjenjuje s tvarima koje inhibiraju ove transportere, kao što su ciklosporin A ili takrolimus, koji se obično koriste kod kontrole kronične bolesti transplantata protiv domaćina (GvHD) ili anti-HIV lijekovima ritonavrirom, sakvinavirom ili nelfinavirom.

Nadalje, oprez je potreban i kad se piksantron kontinuirano primjenjuje zajedno s induktorima efluksa, kao što su rifampicin, karbamazepin i glukokortikoidi, budući da izlučivanje piksantrona može biti povećano s posljedičnim smanjenjem sistemske ekspozicije.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi i njihovim partnerima treba savjetovati izbjegavanje trudnoće.

I žene i muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja.

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni piksantrona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Pixuvri tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se Pixuvri/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja Pixuvriom.

### Plodnost

Nakon ponovljenih primjena Pixuvria već u niskim dozama od 0,1 mg/kg/dan, zabilježena je atrofija testisa u pasa, ovisno o dozi. Ovaj učinak nije ispitan kod ljudi. Kao i drugi lijekovi iz skupine tvari koje oštećuju deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK), Pixuvri može biti povezan s oštećenjem plodnosti. Iako ovaj učinak na plodnost još nije provjeren, radi opreza se muškim bolesnicima za vrijeme liječenja savjetuje koristiti metode kontracepcije (po mogućnosti u obliku barijere), u razdoblju od 6 mjeseci nakon liječenja, kako bi se omogućilo sazrijevanje novih spermatozoida. Da bi se izbjegao rizik dugotrajne neplodnosti treba razmotriti mogućnost pohrane sperme u banku sperme.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije poznato utječe li Pixuvri na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Sigurnost primjene Pixuvria procijenjena je na 407 bolesnika.

Najčešća toksična reakcija je supresija koštane srži, posebno njene neutrofilne loze. Iako je incidencija ozbiljne supresije koštane srži s kliničkim posljedicama relativno rijetka, bolesnici koji su liječeni Pixuvriom pažljivo su praćeni čestim provjerama krvne slike, naročito na pojavu znakova neutropenije. Incidencija teških infekcija bila je niska, a oportunističke infekcije povezane s kompromitiranim imunološkim odgovorom nisu zabilježene. Iako se čini da je pojava kardijalne toksičnosti, koja se manifestira kroničnim zatajenjem srca, manja nego bi se to moglo očekivati sa srodnim lijekovima kao što su to antraciklini, preporučuje se praćenje LVEF pomoću MUGA-snimki ili UZV-a radi verifikacije subkliničkih znakova kardiotoksičnosti. Iskustva s piksantronom u bolesnika čija je vrijednost LVEF  $\geq 45\%$  su ograničena; većina je bolesnika imala vrijednosti  $\geq 50\%$ . Iskustva s primjenom Pixuvria u bolesnika sa značajnije kompromitiranom srčanom funkcijom su ograničena te ga kod takvih bolesnika treba primjenjivati samo u kontekstu kliničkog ispitivanja. Drugi znakovi toksičnosti poput mučnine, povraćanja i proljeva bili su općenito neučestali, blagi i prolazni, podnošljivi i očekivani za bolesnike koji se liječe citotoksičnim tvarima. Učinak na jetrenu i bubrežnu funkciju bio je minimalan ili ga nije bilo.

### Tabelarni prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene primjenom Pixuvria potječu iz konačnih rezultata svih dovršenih ispitivanja. Nuspojave su navedene u Tablici 3 prema MedDRA-klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 3**  
**Nuspojave povezane s primjenom Pixuvria zabilježene**  
**u dovršenim ispitivanjima Pixuvria prema učestalosti**

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	<i>Često</i>	Infekcija zbog neutropenije, infekcija dišnih puteva, infekcija
	<i>Manje često</i>	Bronhitis, kandidijaza, celulitis, herpes zoster, meningitis, infekcija noktiju, gljivična infekcija usne šupljine, herpes usne šupljine, upala pluća, gastroenteritis uzrokovan salmonelom, septički šok
Dobročudne, zloćudne i nespacificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<i>Manje često</i>	Progresija neoplazme Sekundarni malignitet (uključujući izvješća o AML-u i MDS-u)
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	<i>Vrlo često</i>	Neutropenija, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija
	<i>Često</i>	Febrilna neutropenija, poremećaj krvi
	<i>Manje često</i>	Zatajenje koštane srži, eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često</i>	Preosjetljivost na lijek
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Često</i>	Anoreksija, hipofosfatemija
	<i>Manje često</i>	Hiperuricemija, hipokalcemija, hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Manje često</i>	Anksioznost, nesanica, poremećaj spavanja
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često</i>	Poremećaji osjeta okusa, parestezija, glavobolja, somnolencija
	<i>Manje često</i>	Omaglica, letargija
Poremećaji oka	<i>Često</i>	Konjunktivitis
	<i>Manje često</i>	Suho oko, keratitis
Poremećaji uha i labirinta	<i>Manje često</i>	Vrtoglavica
Srčani poremećaji*	<i>Često</i>	Poremećaj rada lijeve klijetke, srčani poremećaj, kongestivno zatajenje srca, blok grane srčanog snopa, tahikardija
	<i>Manje često</i>	Aritmija
Krvožilni poremećaji	<i>Često</i>	Bljedoća, promjena boje vena, hipotenzija
	<i>Manje često</i>	Poremećaj vena
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Često</i>	Dispneja, kašalj
	<i>Manje često</i>	Pleuralni izljev, pneumonitis, curenje iz nosa
Poremećaji probavnog sustava	<i>Vrlo često</i>	Mučnina, povraćanje
	<i>Često</i>	Stomatitis, proljev, konstipacija, abdominalna bol, suha usta, dispepsija
	<i>Manje često</i>	Ezofagitis, oralna parestezija, krvarenje iz rektuma
Poremećaji jetre i žuči	<i>Manje često</i>	Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	<i>Vrlo često</i>	Promjena boje kože, alopecija
	<i>Često</i>	Eritem, poremećaj noktiju, svrbež
	<i>Manje često</i>	Noćno znojenje, petehije, makularni osip, kožni vrijedovi



<b>Tablica 3</b>		
<b>Nuspojave povezane s primjenom Pixuvria zabilježene u dovršenim ispitivanjima Pixuvria prema učestalosti</b>		
<b>Klasifikacija organskog sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Često</i>	Koštana bol
	<i>Manje često</i>	Artralgija, artritis, bol u leđima, mišićna slabost, mišićno-koštana bol u prsnom košu, mišićno-koštana ukočenost, bol u vratu, bol u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Vrlo često</i>	Kromaturija
	<i>Često</i>	Proteinurija, hematurija
	<i>Manje često</i>	Oligurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<i>Manje često</i>	Spontana erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često</i>	Astenija
	<i>Često</i>	Umor, upala sluznica, pireksija, bol u prsnom košu, edem
	<i>Manje često</i>	Zimica, osjećaj hladnoće na mjestu injekcije, lokalna reakcija
Pretrage	<i>Često</i>	Povišena alanin-aminotransferaza, povišena aspartat-aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen kreatinin u krvi
	<i>Manje često</i>	Bilirubin u urinu, povišen fosfor u krvi, povišena urea u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza, povišen broj neutrofila, pad tjelesne težine

\* rasprava o nuspojavama u nastavku

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Hematološka toksičnost i komplikacije neutropenije*

Hematološka toksičnost je najčešća primijećena toksičnost, ali općenito govoreći, može se lako kontrolirati primjenom imunostimulirajućih lijekova i i transfuzijom. U ispitivanju metodom slučajnog izbora najčešća je bila neutropenija stupnja 3-4 u skupini koja je primala Pixuvri. U većini slučajeva bila je nekomplikirana, nekumulativna i udružena s niskom incidencijom febrilne neutropenije ili infekcija. Važno je napomenuti da nije rutinski zahtijevala potpuno liječenje faktorom rasta, a transfuzije eritrocita i trombocita bile su rijetke. (Vidjeti dio 4.4)

##### *Kardijalna toksičnost*

U ispitivanju PIX 301, u skupini koja je primala Pixuvri, smanjena ejakcijska frakcija pojavila se u 13 bolesnika (19,1%). U 11 bolesnika liječenih Pixuvriom ova je pojava bila stupnja 1-2, a u 2 bolesnika stupnja 3. Ova pojava je bila prolazna i nije ovisila o primijenjenoj dozi Pixuvria. Zatajenje srca (prema MedDRA-terminologiji zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) pojavilo se u 6 bolesnika (8,8%) liječenih Pixuvriom (2 bolesnika stupnja 1-2, 1 bolesnik stupnja 3 i 3 bolesnika stupnja 5). Tri bolesnika u skupini Pixuvria (4,4%) imala su tahikardiju, aritmiju, sinusni tahikardiju ili bradikardiju.

Preporučuje se procjena osnovnog polaznog kardiološkog stanja pomoću MUGA-snimki ili UZV-a, posebno u bolesnika s faktorima povećanog rizika za kardijalnu toksičnost. U bolesnika s faktorima rizika, kao što su kumulativna ekspozicija ranijim primjenama antraciklina ili postojanje klinički značajne srčane bolesti, potrebno je razmotriti potrebu ponovnog utvrđivanja stanja LVEF-a pomoću MUGA-snimki ili UZV-a (Vidjeti dio 4.4).

### *Ostale česte toksičnosti*

Promjena boje kože i kromaturija poznati su učinci povezani s primjenom Pixuvria koji nastaju zbog boje same tvari (plava). Promjena boje kože obično nestaje za nekoliko dana ili tjedana nakon što se lijek ukloni iz organizma.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

## **4.9 Predoziranje**

Nisu opisani slučajevi predoziranja Pixuvriom.

U kliničkim ispitivanjima povećavanja doze, primjenjivane su pojedinačne doze piksantrona do 158 mg/m<sup>2</sup> bez znakova toksičnosti ovisne o dozi.

Dogodi li se predoziranje preporučuje se primjena potpornog liječenja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastik (citostatik), antraciklini, i srodne tvari.  
ATK oznaka: L01DB11

#### Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar Pixuvria je piksantron koji je citotoksični aza-antracenedion.

Za razliku od odobrenih antraciklina (doksorubicin i ostali) i antracenediona (mitoksantron), piksantron je jedini slabi inhibitor topoisomerase II. Osim toga, za razliku od antraciklina ili antracenediona, piksantron izravno alkilira DNK tvoreći stabilne DNK adukte i dvolančane lomove. Budući da u svojoj prstenastoj strukturi sadrži heteroatom dušika, a ne sadrži ketonske skupine, ima manji potencijal stvaranja reaktivnih spojeva s kisikom, vezivanja željeza i tvorbe alkoholnih metabolita za koje se smatra da su uzrok kardiotoksičnosti antraciklina. Zbog svoje jedinstvene strukture piksantron je minimalno kardiotoksičan u životinjskim modelima u usporedbi s doksorubicinom ili mitoksantronom.

Sveobuhvatna retrospektivna analiza farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD) na populaciji uključenoj u fazu 1 ispitivanja i kombinacije režima (faza 1/2) pokazala je da je preživljenje bez progresije tumora i neutropenija stupnja 2-3 bilo povezano s izloženosti lijeku Pixuvria.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost Pixuvria kao monoterapijskog agensa procijenjivana je u multicentričnom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju u bolesnika s relapsnim ili refraktornim agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL), nakon što su već primili najmanje dvije prethodne terapije (PIX301). U ovom ispitivanju metodom slučajnog izbora 140 bolesnika (1:1) liječeno je ili s Pixuvriom ili s jednim, po izboru voditelja ispitivanja izabranim kemoterapeutikom u kontrolnoj skupini, u obliku monoterapije. Demografski podaci bolesnika i polazne karakteristike bolesti bile su podjednake između dviju ispitivanih skupina, bez statistički značajnih razlika. Medijan dobi ispitanika bio je 59 godina, 61% su bili muškarci, 64% bijelci, 76% ispitanika je prema polaznim karakteristikama bolesti prema Ann Arbor-klasifikaciji pripadalo stadiju III/IV, 74% je imalo polaznu vrijednost prema rezultatu internacionalnog prognostičkog indeksa (IPI – international prognostic index)  $\geq 2$  boda, a 60% je ranije primilo  $\geq 3$  kemoterapije. Bolesnici s limfomom plaštene zone (Mantle cell lymphoma - MCL) nisu bili uključeni u ovo ispitivanje. Za bolesnike uključene u ispitivanje PIX 301 traženo je da budu osjetljivi na

prethodnu terapiju antraciklinom (s potvrđenim ili nepotvrđenim potpunim [CR - complete response] ili djelomičnim [PR- partial response] odgovorom).

Podaci o bolesnicima ranije liječenim rituksimabom ograničeni su (38 bolesnika u skupini Pixuvria i 39 u skupini s usporednim lijekom).

Tumorski odgovor ocjenjivala je središnja neovisna grupa stručnjaka (slijepom metodom) prema smjernicama međunarodne radionice za standardizaciju kriterija odgovora NHL. Bolesnici liječeni s Pixuvriom pokazali su značajno višu stopu potpunog odgovora i nepotvrđenog potpunog odgovora na terapiju (potpuna remisija/nepotvrđena potpuna remisija, CR/CRu) i višu objektivnu stopu odgovora na terapiju (ORR - objective response rate), u usporedbi s kontrolnom skupinom (vidjeti Tablicu 4).

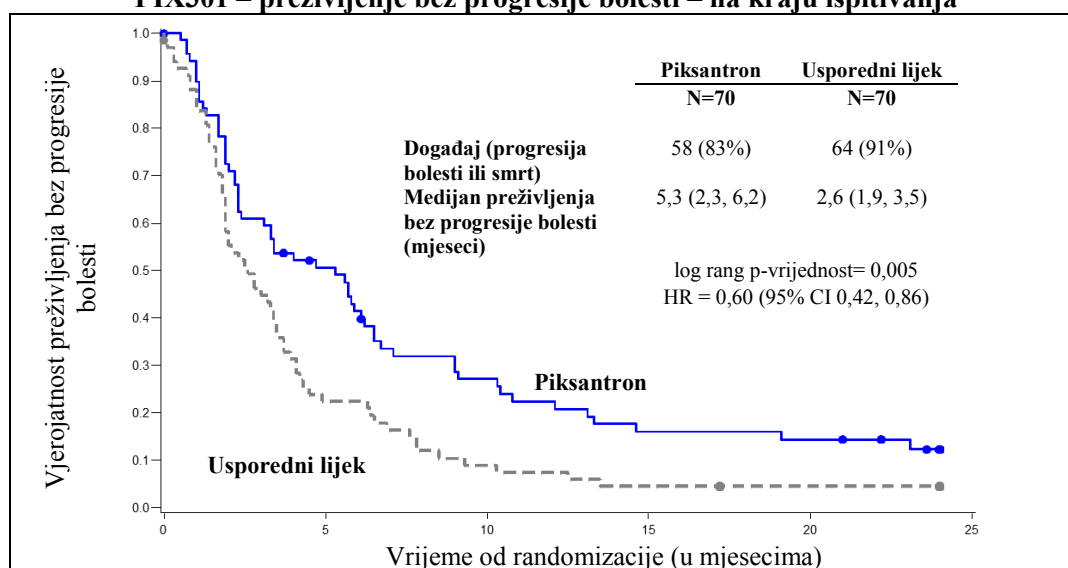
<b>Tablica 4</b>						
<b>Sažetak odgovora na terapiju prema procjeni nezavisne skupine stručnjaka (populacija ITT)</b>						
	Na kraju liječenja			Na kraju ispitivanja		
	Pixuvri (n=70)	Kontrolna skupina (n=70)	P-vrijednost	Pixuvri (n=70)	Kontrolna skupina (n=70)	P-vrijednost
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	0,009
CR	8 (11,4%)	0 (0%)		11 (15,7%)	0 (0,0%)	
CRu	6 (8,6%)	4 (5,7%)		6 (8,6%)	5 (7,1%)	
ORR (CR, CRu, i PR)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001

Za usporedbu odnosa u skupini liječenih Pixuvriom i kontrolnoj skupini liječenih drugim kemoterapeutikom korišten je Fischerov egzaktni test.

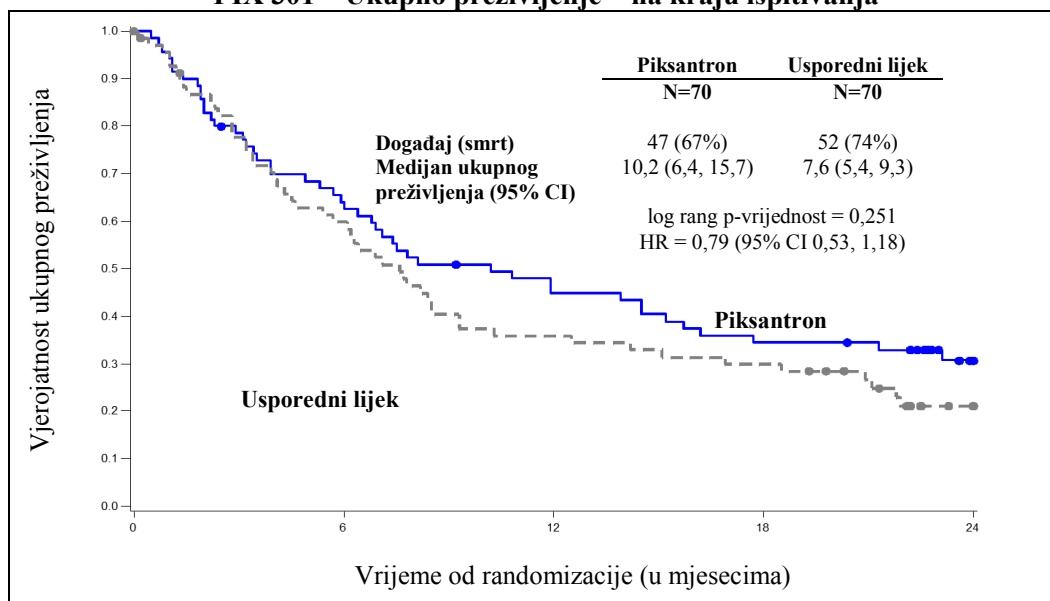
Bolesnici liječeni Pixuvriom pokazali su 40% bolje preživljenje bez progresije bolesti, u usporedbi s bolesnicima liječenih kontrolnim lijekom, s medijanom vremena preživljenja do progresije bolesti dužim za 2,7 mjeseci (omjer rizika [Hazard ratio –HR]=0,60, logrank=0,005) (vidjeti Sliku 1 u nastavku).

Medijan ukupnog preživljenja za bolesnike liječene Pixuvriom bio je 2,6 mjeseca duži u usporedbi s bolesnicima iz kontrolne skupine (omjer rizika [Hazard ratio –HR]=0,79, log rang=0,25) (vidjeti Sliku 2 u nastavku).

**Slika 1**  
**PIX301 – preživljenje bez progresije bolesti – na kraju ispitivanja**



**Slika 2**  
**PIX 301 – Ukupno preživljenje – na kraju ispitivanja**



Rezultati za bolesnike prethodno liječenih rituximabom još uvijek pokazuju veću korist od liječenja Pixuvriom u usporedbi s usporednim lijekom u smislu stope sveukupnog odgovora (31,6% u skupini liječenoj s Pixuvriom u odnosu na 17,9% u skupini liječenoj usporednim lijekom) i medijanom vremena preživljenja do progresije bolesti (3,3 mjeseca u skupini liječenoj Pixuvriom u usporedbi s 2,5 mjeseca u skupini liječenoj usporednim lijekom). Ipak, korist od liječenja Pixuvriom nije utvrđena kada se koristio kao lijek pete ili kasnije linije liječenja u bolesnika refraktornih na posljednje liječenje, i u toj skupini bolesnika podaci su vrlo ograničeni.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Pixuvria u djece od rođenja do 6 mjeseci starosti temeljem činjenice da se NHL ne pojavljuje u toj specifičnoj pedijatrijskoj subpopulaciji.

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Pixuvria u djece u dobi od 6 mjeseci do 18 godina koja boluju od NHL (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog ‘uvjetnog odobrenja’. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka obnavljati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon intravenske primjene koncentracija piksantrona u plazmi doseže svoj maksimum na kraju infuzije i zatim postepeno opada poliekspencijalno. Farmakokinetička svojstva Pixuvria ovise o dozi u rasponu od 3 mg/m<sup>2</sup> do 105 mg/m<sup>2</sup> i nisu primijećene bitne razlike u ispitivanjima u kojima se lijek koristio kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Prosječne ekspozicije kada se primjenjuje kao monoterapija:

Pixuvri doza (mg/m <sup>2</sup> )	Broj bolesnika	AUC (0-24h) (ng.hr/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Prema analizi populacijskih farmakokinetičkih podataka za ciljnu zabilježenu dozu od 50 mg/m<sup>2</sup> piksantrona median ekspozicija tijekom srednjeg 28-dnevnog ciklusa bila je 6320 ng.hr/ml (90% CI, 5990-6800 ng.hr/ml), za ciklus od 3 doze / 4 tjedna.

#### Distribucija

Pixuvri ima veliki volumen distribucije od 25,8 l a oko 50% se veže za proteine plazme.

#### Biotransformacija

Acetilirani metaboliti su najznačajniji produkti biotransformacije piksantrona. Međutim, *in vitro*, konverzija piksantrona u acetilirane metabolite pomoću NAT1 ili NAT2 bila je vrlo ograničena. Urinom se kod ljudi ovaj spoj uglavnom izlučuje nepromijenjen i u njemu su utvrđene vrlo male količine acetiliranih metabolita faze I i faze II. Stoga izgleda da metabolizacija nije bitan put eliminacije piksantrona. Acetilirani metaboliti bili su farmakološki inaktivni i metabolički stabilni.

#### Eliminacija

Ukupni plazma klirens piksantrona je umjeren do velik i iznosi 72,7 l/h, a izlučivanje putem bubrega je manje od 10% primijenjene doze unutar 0-24 sata. Terminalni poluvijek se kreće od 14,5 do 44,8 h sa srednjom vrijednošću od 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%) i medijanom od 21,2 h. Zbog ograničene uloge bubrežnog klirensa, klirens plazme je uglavnom nerenalni. Pixuvri se može metabolizirati u jetri i/ili izlučiti u žuč. Budući da izgleda da mu je metabolizam ograničen, izlučivanje putem žuči nepromijenjenog piksantrona može predstavljati glavni put eliminacije. Jetreni klirens odgovara protoku plazme kroz jetru, ukazujući na visoku stopu izlučivanja putem jetre, dakle učinkoviti put eliminacije osnovne supstancije. U preuzimanju („uptake“) piksantrona u jetru vjerojatno sudjeluju aktivni transporter OCT1 a u izlučivanju u žuč P-gp i BCRP.

Piksantron ima slabu ili nikakvu sposobnost inhibicije transportnih mehanizama P-gp, BCRP, i BSEP *in vitro*.

*In vitro* piksantron je inhibirao transport metformina pomoću OCT1, ali se ne očekuje da će inhibirati OCT1 *in vivo* u klinički relevantnim koncentracijama.

*In vitro* piksantrone je bio slab inhibitor preuzimanja transportera OATP1B1 i OATP1B3.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika piksantrona pokazuje linearnost u širokom rasponu doza, od 3 mg/m<sup>2</sup> do 105 mg/m<sup>2</sup>.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Primjećena je povezanost između ekspozicije plazme piksantronu i broja neutrofila.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Primijećena je trenutačna smrt u miševa nakon pojedinačne intravenske primjene Pixuvria u dozama od 29 mg/kg i 38 mg/kg (114 mg/m<sup>2</sup>, LD10). Primijećen je pad broja leukocita i eritrocita i promjene u koštanoj srži, slezeni, bubrezima i testisima. Slični nalazi nađeni su u štakora i pasa pri dozi od 116 mg/m<sup>2</sup>. U pasa se pojavila tahikardija i promjene u elektrokardiogramu (EKG) odmah nakon primjene lijeka.

U ispitivanjima ponavljane doze na miševima, štakorima i psima, glavni nalaz bila je mijelotoksičnost, nefrotoksičnost (osim u pasa) i oštećenje testisa.

U pasa, Pixuvri primjenjivan u dozi od 0,5 do 0,9 mg/kg kroz 6 ciklusa nije bio uzrok mortalitetu ili teškim kliničkim simptomima, uključujući promjene u EKG-u i tjelesnoj težini. Mužjaci su bili osjetljiviji na liječenje, posebno radi sniženja broja leukocita i trombocita (reverzibilno) i gubitka limfatičkog tkiva (slezena i timus), kao i naglašene toksičnosti za reproduktivne organe, kako se i očekivalo od citotoksičnih agenasa. S izuzetkom prolaznog porasta u ekspoziciji kod ženki nakon trećeg ciklusa, nije bilo istaknutih razlika u farmakokinetičkim parametrima. Mužjaci su pokazivali nešto višu ekspoziciju od ženki.

U pasa, srce nije bilo pogođeno liječenjem, jer nisu zabilježene promjene u EKG-u snimanom u različitim vremenskim intervalima tijekom liječenja, niti su primijećene makro- i mikropatološke promjene na srcu. Slično nije promijenjena ni funkcija bubrega niti su nastale histološke promjene na bubregu, kako tijekom 4-tjednog, tako i tijekom 26-tjednog ispitivanja.

Ispitan je kardiotski potencijal Pixuvria u usporedbi s jednako aktivnim dozama doksorubicina i mitoksantrona u miševa koji nisu prethodno liječeni i onih već liječenih doksorubicinom. Piksantondimaleat, u dozi do 27 mg/kg dva puta tjedno kroz 4 tjedna nije inducirao kardiotske učinke, dok je mitoksantron, prema očekivanju, bio kardiotski u svim ispitivanim dozama (0,6, 1,6, i 1,5 mg/kg). Pixuvri je inducirao laganu nefropatiju. Minimalna kardiotski Pixuvria također je dokazana u ponavljanim ciklusima liječenja s jednakim dozama.

Ispitivanja genotoksičnosti potvrdila su potencijal za klastogene učinke na stanicama sisavaca *in vitro* i *in vivo*. Pixurvi je bio mutagen u Amesovom testu, povećavajući broj kromosomskih aberacija u humanim limfocitima i uzrokovao porast učestalosti mikronukleusa *in vivo*.

Pixuvri je pokazao toksičnost u majke i fetusa u miševa i kunića, čak i u vrlo niskim dozama od 1,8 mg/kg, primijenjenim 9.-11. dan trudnoće. Više doze rezultirale su pobačajem ili potpunom apsorpcijom embrija. Embriotoksičnost je bila karakterizirana smanjenom srednjom fetalnom težinom, fetalnim malformacijama i nepotpunom ili zakašnjelom osifikacijom u fetusa. Nisu provedena ispitivanja dugotrajne primjene na životinjama radi utvrđivanja kancerogenog potencijala Pixuvria. Nisu provedena ispitivanja podnošljivosti lokalne primjene.

Pokazalo se da Pixuvri izaziva fototoksički efekt na 3T3 stanicama *in vitro*.

U ispitivanju stvaranja kolonija u miševa, mijelotoksičnost Pixuvria i mitoksantrona primijenjenih u njihovim LD10 dozama (piksantondimaleat 38 mg/kg i mitoksantron 6,1 mg/kg) bila je slična.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
laktoza hidrat  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

5 godine

#### Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 24 sata na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) i uz izlaganje danjem svjetlu u standardnim polietilenskim (PE) vrećicama za infuziju.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako su se rekonstitucija i razrjeđivanje proveli u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Čuvati bočicu u vanjskoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđenja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica tipa I sa sivim čepom od butil gume s aluminijskim prstenom i crvenom plastičnom kapicom, koja sadrži 50 mg piksantrondimaleata što odgovara 29 mg piksantrona. Veličina pakovanja od 1 bočice.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Rekonstitucija i razrjeđivanje

Na aseptički način rekonstituirajte svaku bočicu od 29 mg s 5 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekcije. Liofilizirani prašak trebao bi se potpuno otopiti za 60 sekundi uz protresanje. Tako nastaje tamnoplava otopina piksantrona u koncentraciji 5,8 mg/ml.

Aseptički uvucite volumen potreban za željenu dozu (bazirano na koncentraciji od 5,8 mg/ml) i prenesite u vrećicu za infuziju s 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekcije. Konačna koncentracija piksantrona u vrećici za infuziju trebala bi biti niža od 580 mikrograma/ml, temeljeno na unosu rekonstituiranog lijeka. Kompatibilnost s drugim otapalima nije utvrđena. Nakon prijenosa, dobro promiješajte sadržaj vrećice za infuziju. Mješavina mora biti bistra otopina tamnoplave boje.

Za vrijeme primjene razrijeđene otopine Pixuvria treba koristiti infuzijski filter s veličinom pora od 0,2 µm od polietersulfona.

Pixuvri je citotoksično sredstvo. Izbjegavajte kontakt s očima i kožom. Koristite rukavice, maske i zaštitne naočale kada rukujete Pixuvriom i za vrijeme postupka dekontaminacije.

#### Posebne mjere za zbrinjavanje

Pixuvri je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal, uključujući materijal korišten u rekonstituciji lijeka, njegovom razrjeđivanju i primjeni, valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima koji se odnose na citotoksične tvari.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/764/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. svibnja 2012.  
Datum posljednje obnove: 22. ožujka 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>



## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy  
Francuska

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### • Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

### • Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

## E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući je ovo uvjetno odobrenje, a temeljem članka 14(7) Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, dovršiti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
------	-----------

<p>Provesti randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze III (PIX306) primjene piksantrona-rituksimaba u usporedbi s primjenom gemcitabin-rituksimaba u bolesnika s agresivnim B-staničnim NHL-om, koji nisu reagirali na prvu liniju terapije CHOP-R, i koji nisu prikladni za terapiju transplantacijom autolognih matičnih stanica (2. linija) ili taj oblik terapije kod njih nije uspio (3. ili 4. linija). Treba dostaviti izvješće kliničkog ispitivanja.</p>	<p>31. prosinca 2018.</p>
--	---------------------------

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pixuvri 29 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
piksantron

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka bočica sadrži količinu piksantrondimaleata koja odgovara 29 mg piksantrona . Nakon pripreme za primjenu, svaki ml koncentrata sadrži količinu piksantrondimaleata koji odgovara 5,8 mg piksantrona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat, natrijev klorid, kloridna kiselina, natrijev hidroksid. Sadrži natrij, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.  
Veličina pakovanja od 1 bočice.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pripremiti i razrijediti prije primjene.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: Rukovati s oprezom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati bočicu u vanjskoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/764/001

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC: {broj}  
SN: {broj}  
NN: {broj}

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pixuvri 29 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
piksantron

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka bočica sadrži količinu piksantrondimaleata koja odgovara 29 mg piksantrona. Nakon pripreme za primjenu, svaki ml koncentrata sadrži količinu piksantrondimaleata koja odgovara 5,8 mg piksantrona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat, natrijev klorid, kloridna kiselina, natrijev hidroksid. Sadrži natrij, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pripremiti i razrijediti prije primjene.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: Rukovati s oprezom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati bočicu u vanjskoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/764/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### Pixuvri 29 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju piksantron

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Pixuvri i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Pixuvri
3. Kako ćete primati Pixuvri
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pixuvri
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Pixuvri i za što se koristi**

Pixuvri pripada farmakoterapijskoj skupini lijekova poznatoj i pod nazivom “antineoplastički lijekovi”. Oni se koriste za liječenje tumora.

Pixuvri se koristi za liječenje odraslih bolesnika s višekratno relapsirajućim ili refraktornim agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom. Pixuvri uništava stanice tumora tako da se veže na DNK, čime izaziva smrt stanice. Koristi se kod bolesnika kod kojih tumor ne reagira ili se vratio nakon primjene drugih oblika kemoterapije.

#### **2. Što morate znati prije nego primite Pixuvri**

##### **Nemojte primiti Pixuvri:**

- ako ste alergični na piksantrondimaleat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste nedavno cijepljeni
- ako Vam je rečeno da imate dugotrajno niski broj eritrocita, leukocita i trombocita.
- ako imate izrazito teško oštećenje jetre.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primite Pixuvri:

- ako Vam je rečeno da imate vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od bolesti srca ili nekontroliranog visokog tlaka, osobito ako Vam je rečeno da bolujete od zatajenja srca ili ste preboljeli srčani udar u zadnjih 6 mjeseci.
- ako imate neku infekciju.
- ako ste ikad liječeni zbog tumora.
- ako provodite posebnu dijetu s redukcijom soli.
- ako uzimate druge lijekove koje mogu međusobno djelovati s Pixuvriom (vidjeti dio „Uzimanje drugih lijekova“ u nastavku).

### **Osjetljivost kože na sunčevu svjetlost**

Za vrijeme liječenja piksantronom trebate smanjiti ili izbjegavati izlaganje prirodnim ili umjetnim izvorima sunčevog svjetla (solarij ili liječenje UVA/B lampama). Ako se namjeravate izložiti sunčevom svjetlu trebate nositi odjeću koja štiti od sunca i koristiti zaštitni faktor koji jako apsorbira UV-A zrake.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina jer nema podataka o liječenju djece i adolescenata Pixuvriem.

### **Drugi lijekovi i Pixuvri**

Obavijestite svog liječnika ako ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove. Ovo je vrlo važno jer istovremeno uzimanje više od jednog lijeka može međusobno pojačati ili oslabiti njihov učinak. Pixuvri se ne smije koristiti zajedno s drugim lijekovima osim ako Vas liječnik ne uputi da je ta primjena sigurna.

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika uzimate li trenutno, ili ste nedavno uzimali, bilo koji od sljedećih lijekova:

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove poput:

- Varfarin za sprječavanje zgrušavanja krvi
- Teofilina za liječenje stanja poput emfizema ili astme
- Amitriptilina za liječenje depresije
- Olanzapina, klopazina za liječenje shizofrenije ili manične depresije
- Haloperidola za liječenje anksioznosti ili poremećaja spavanja
- Ondansetrona za prevenciju mučnine i povraćanja tijekom kemoterapije
- Propranolol za liječenje visokog tlaka

### **Pixuvri s hranom i pićem**

Nije potrebno mijenjati način prehrane nakon liječenja Pixuvriom, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Pixuvri se ne smije primjenjivati u trudnica jer može izazvati oštećenje nerođenog djeteta. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni, ili namjeravate zatrudnjati, savjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite ovaj lijek.

Kada se prima Pixuvri mora se koristiti adekvatna kontracepcija do 6 mjeseci nakon liječenja. To se odnosi na žene koje mogu zatrudnjati i na muškarce koji mogu imati djecu, a koji primaju Pixuvri.

Nemojte dojit dok ste liječite Pixuvriem.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije poznato utječe li Pixuvri na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Podaci za bolesnike na dijete s ograničenjem soli**

Ovaj lijek nakon razrjeđivanja sadrži po dozi oko 1000 mg (43 mmol) natrija. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijete s kontroliranim unosom soli.

## **3. Kako ćete primiti Pixuvri**

### **Koliko se Pixuvria primjenjuje**

Količina (doza) Pixuvria koju ćete primiti ovisit će o površini Vašeg tijela izraženoj u kvadratnim metrima (m<sup>2</sup>). Ona se određuje na temelju vaše visine i težine. Također će se uzeti u obzir Vaše

kliničko stanje i rezultati krvnih pretraga. Preporučena doza iznosi 50 mg/m<sup>2</sup>. Po potrebi, liječnik će za vrijeme liječenja prilagoditi dozu.

Prije nego dobijete Pixuvri, Vaš će liječnik učiniti neke pretrage.

### **Kako često se primjenjuje Pixuvri**

Pixuvri se daje 1., 8., i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, do ukupno 6 ciklusa.

Prije primjene infuzije mogu Vam se dati lijekovi za sprječavanje ili smanjenje mogućih reakcija na Pixuvri, poput lijekova protiv mučnine.

### **Kako se primjenjuje Pixuvri**

Pixuvri se daje infuzijom u venu (intravenskom infuzijom). Infuziju će Vam davati medicinska sestra ili liječnik.

### **Koliko dugo traje infuzija**

Infuzija traje oko sat vremena, osim ako nije drukčije određeno.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Reakcije na infuziju**

Bol/crvenilo na mjestu injekcije događa se rijetko prilikom primjene Pixuvria. Ako osjetite bol ili se mjesto uboda zacrveni, obavijestite odmah osobu koja Vam daje infuziju. Možda je potrebno infuziju usporiti ili je prekinuti. Kada se ovi simptomi povuku, može se nastaviti s infuzijom.

Pixuvri je tamno plave boje i nekoliko dana nakon njegove primjene Vaša koža i oči mogu poprimiti plavičastu boju, a isto tako i mokraća može postati plavičasta. Promjena boje kože obično nestaje za nekoliko dana ili tjedana nakon što se lijek izlučio.

### **Infekcije**

Obavijestite svog liječnika ako nakon primjene Pixuvria dobijete bilo kakve simptome infekcije (npr. vrućicu, zimicu, smetnje disanja, kašalj, rane u ustima, smetnje gutanja ili teški proljev). Nakon što ste primili Pixuvri možete lakše dobiti infekciju.

### **Srce**

Postoji mogućnost da, kao posljedica liječenja, funkcija Vašeg srca kao pumpe bude oslabljena, ili da se razvije ozbiljno stanje koje nazivamo zatajenje srca, naročito ako je funkcija Vašeg srca već bila oslabljena na početku liječenja Pixuvriom. Liječnik će pratiti funkciju Vašeg srca radi otkrivanja znakova i simptoma utjecaja liječenja na srce.

### **Obavijestite svog liječnika ako mislite da imate bilo koju od navedenih reakcija**

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 ljudi):

- mučnina, povraćanje
- promjena boje kože
- stanjivanje ili ispadanje kose
- neuobičajena boja mokraće
- tjelesna slabost
- nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija) i nizak broj krvnih pločica u krvi (može zahtijevati transfuziju).

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod više od 1 na 100 ljudi):

- infekcije poput upale pluća, kožnih infekcija, infekcija koje prati nizak broj bijelih krvnih stanica, kandidijaza
- vrućica
- poremećaji osjeta okusa
- abnormalan osjet na koži poput utrnulosti, trnaca, bockanja (parestezija)
- glavobolja
- pospanost
- umor
- upale očiju (konjunktivitis)
- proljev
- bol u trbuhu
- upala i/ili ulceracije u grlu i ustima
- suha usta, zatvor, probavne tegobe, gubitak apetita
- promjene na koži poput crvenila i svrbeža kože, promjene na noktima
- oštećenje srca, smanjenje srčane sposobnosti pumpanja krvi, blok u provođenju električnih signala u srcu, neujednačeni ili ubrzani otkucaji srca.
- sniženi krvni tlak
- promjena boje vena, blijeda koža
- nedostatak zraka, kašalj
- krv u mokraći
- prisutnost proteina u mokraći
- oticanje nogu i gležnjeva ili drugih dijelova tijela
- koštana bol
- bol u prsnom košu
- niska razina fosfata u krvi
- abnormalni nalazi krvnih pretraga funkcije jetre i bubrega.

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti kod više od 1 na 1000 ljudi):

- teške infekcije poput septičkog šoka, bronhitisa, pneumonije, kandidijaze, celulitisa, meningitisa, gastroenteritisa
- virusne infekcije poput herpes zostera ili aktivacije drugih virusa poput herpesa u ustima
- osjećaj nervoze, nesanicu
- gubitak energije
- omaglica, vrtoglavica
- suho oko
- utrnulost ustiju
- infekcija rožnice
- alergija na lijek
- snižena razina kalcija i natrija u krvi; porast razine mokraćne kiseline u krvi
- upala ili nakupljanje tekućine oko pluća
- curenje iz nosa
- krvarenje poput krvarenja iz crijeva, purpurne točke po tijelu zbog pucanja krvnih žila
- nadražaj vene
- noćno znojenje
- nepravilni otkucaji srca
- spontana erekcija
- kožni osip i/ili ulceracije
- bol, oticanje, slabost, ukočenost zglobova ili mišića
- smanjeno izlučivanje mokraćne
- gubitak na težini
- povišen bilirubin u krvi ili urinu
- upala ždrijela
- bol u vratu, leđima i udovima
- infekcije noktiju
- progresija neoplazme (tumora)

- novi tumori koštane srži ili krvi, kao što su akutna mijeloična leukemija (ADL) ili mijelodisplastički sindrom (MDS)
- zatajenje koštane srži
- porast broja eozinofila u krvi.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava** navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Pixuvri**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Čuvati bočicu u vanjskoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Pixuvri ne sadrži sredstva za sprječavanje rasta bakterija i stoga se preporučuje primijeniti ga odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2°C do 8°C.

Pripremljena otopina piksantrona stabilna je do 24 sata na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) u standardnim vrećicama za infuziju.

Pixuvri je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal, uključujući materijal korišten u pripremi lijeka, njegovom razrjeđivanju i primjeni, valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Pixuvri sadrži**

- Djelatna tvar je piksantron. Svaka bočica sadrži 50 mg piksantrondimaleata (što odgovara 29 mg piksantrona). Ostali sastojci su laktoza hidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i natrijev klorid.

### **Kako Pixuvri izgleda i sadržaj pakiranja**

Pixuvri je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Dolazi u obliku tamnoplavog praška koji se isporučuje u bočicama koje sadrže 29 mg piksantrona. Veličina pakovanja: 1 bočica.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

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

### **Proizvođač(i)**

Catalent UK Packaging Limited  
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate

Westhoughton, Bolton,  
Lancashire BL5 3XX  
Velika Britanija

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy  
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +40 21 528 52 80

**Slovenija**

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



**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

CA Papaellinas Ltd.  
Τηλ: + 357 22 741 741

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 67502039

**United Kingdom**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je 'uvjetno odobrenje'. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa obnavljati prema potrebi.

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranicama Europske agencije za lijekove.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

**Detaljne upute za korisnike****PROČITAJTE ČITAVU UPUTU ZA PRIPREMU LIJEKA PRIJE REKONSTITUCIJE****Posebne mjere opreza prilikom rukovanja**

Pixuvri je protutumorski lijek koji može oštetiti stanice; potreban je oprez prilikom rukovanja. Izbjegavajte kontakt s očima i kožom. Koristite rukavice, maske i zaštitne naočale prilikom rukovanja i za vrijeme postupaka dekontaminacije. Ako Pixuvri (liofilizirani prašak ili rekonstituirana otopina) dođe u kontakt s kožom, odmah operite kožu i temeljito isperite sluznice vodom.

**Rekonstitucija/priprema za intravensku primjenu**

Svaka bočica za jednokratnu primjenu Pixuvria sadrži piksantrondimaleat koji odgovara 29 mg piksantrona. Nakon rekonstitucije s 5 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida za injekcije (9 mg/ml) svaki ml koncentrata sadrži piksantrondimaleat koji odgovara 5,8 mg piksantrona.

Sterilnim postupkom rekonstituirajte svaku bočicu od 29 mg dodavanjem 5 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekcije. Prašak bi se trebao potpuno otopiti za 60 sekundi uz mućkanje. Tako nastaje tamnoplava otopina piksantrona u koncentraciji 5,8 mg/ml.

Primjenom sterilnih postupaka uvucite volumen potreban za željenu dozu (bazirano na koncentraciji od 5,8 mg/ml) i prenesite u vrećicu za infuziju s 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida za injekcije. Kompatibilnost s drugim otapalima nije utvrđena. Nakon prijenosa, dobro promiješajte sadržaj vrećice za infuziju. Mješavina mora biti otopina tamnoplave boje. Za primjenu razrijeđene otopine Pixuvria treba koristiti infuzijski filter s veličinom pora od 0,2 µm od polietersulfona.

#### **Uvjeti čuvanja u primjeni**

Pixuvri ne sadrži sredstva za sprječavanje rasta bakterija i stoga se preporučuje primijeniti ga odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2°C do 8°C.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina stabilna je do 24 sata na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) i izložena svjetlosti u standardnim polietilenskim (PE) vrećicama za infuziju.

#### **Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Pixuvri je citotoksično sredstvo. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Uređaji i površine koje se nehotice kontaminiraju Pixuvriom moraju se tretirati otopinom natrijevog hipoklorita (100 µl vode i 20 µl natrijeva hipoklorita [ $7 \pm 2\%$  oslobođenog klora] za 0,58 mg Pixuvria).

S opremom, kao što su bočice, igle i štrcaljke korištene za primjenu Pixuvria, treba postupati kao s toksičnim otpadom.