I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pixuvri 29 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

29 mg pixantronnak megfelelő pixantron-dimaleát injekciós üvegenként.

Feloldást követően a koncentrátum milliliterenként 5,8 mg pixantronnak megfelelő pixantron-dimaleátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag:
39 mg nátrium injekciós üvegenként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Sötétkék liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Pixuvri monoterápia formájában a többszörösen relapszáló vagy refrakter agresszív non-Hodgkin B-sejtes limfómában szenvedő (NHL) felnőtt betegek kezelésére javallott. A pixantron-kezelés kedvező hatását nem állapították meg olyan betegeknél, amikor ötöd vagy magasabb vonalbeli kemoterápiaként alkalmazták, a legutolsó terápiára nem reagáló betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Pixuvri-t olyan orvosoknak kell beadniuk, akik jártasak a daganatellenes szerek alkalmazásában és rendelkezésükre állnak a klinikai, hematológiai és biokémiai paraméterek kezelés közben és után történő rendszeres ellenőrzésére szolgáló felszerelések (lásd 6.6 pont).

Adagolás

A javasolt adag 50 mg/m^2 pixantron bázis minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján, maximum 6 cikluson át.
Figyelem:
Az EU által javasolt adag a hatóanyag (pixantron) bázisra vonatkozik. A betegnél alkalmazandó egyéni dózist az 5,8 mg/ml pixantront tartalmazó feloldott oldat hatáserőssége, valamint az 50 mg/m^2-es adagolási javallat alapján kell kiszámítani. Egyes vizsgálatokban és publikációkban a javasolt adagot a só forma (pixantron-dimaleát) alapján adták meg.
Az adagot azonban minden egyes ciklus megkezdése előtt az előző terápiás ciklus óta mért legalacsonyabb vérsejtszám vagy a maximális toxicitás alapján be kell állítani. A betegnek beadandó Pixuvri milligrammban kifejezett mennyiségét a beteg testfelszínének nagysága (BSA) alapján kell meghatározni. A BSA-t a BSA számításra vonatkozó szokásos szabvány alapján kell megadni, és ehhez az egyes ciklusok 1. napján mért testtömeget kell használni.

Elhízott betegek esetében némi elővigyázatosság javasolt, mivel a BSA alapú adagolásra vonatkozó adatok ebben a csoportban nagyon korlátozottak.

Az adag módosítására vonatkozó irányelvek
Az adag módosítását és a következő adagok időzítését klinikai megítélés alapján kell meghatározni a myelosuppressio mértéke és időtartama függvényében. A következő ciklusokban rendszerint a korábbi adag ismételhető, ha a fehérvérsejtszám és a thrombocytaszám visszatért az elfogadható szintre.

Ha bármely ciklus 1. napján az abszolút neutrofilszám (ANC) < 1,0 x 10^9/l vagy a thrombocytaszám < 75 x 10^9/l, akkor a kezelés elhalasztása javasolt, amíg az ANC vissza nem tér az ≥ 1,0 x 10^9/l értékre, a thrombocytaszám pedig ≥ 75 x 10^9/l értékre.

Az 1. és 2. táblázatban foglaltak útmutatóként szolgálnak az adagolásnak a 28 napos ciklus 8. és 15. napján történő módosításához.

1. táblázat
Az adag hematológiai toxicitás miatti módosítása bármely ciklus 8. és 15. napján

Fokozat	**Thrombocytaszám**	**ANC szám**	**Az adag módosítása**
1-2	LLN* – 50 x 10^9/l	LLN – 1,0 x 10^9/l	Az adag, illetve az ütemezés nem módosul.
3	< 50 – 25 x 10^9/l	< 1,0 – 0,5 x 10^9/l	A kezelés elhalasztása, amíg a thrombocytaszám vissza nem tér ≥ 50 x 10^9/l értékre, az ANC** pedig ≥ 1,0 x 10^9/l értékre.
4	< 25 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l	A kezelés elhalasztása, amíg a thrombocytaszám vissza nem tér ≥ 50 x 10^9/l értékre, az ANC** pedig ≥ 1,0 x 10^9/l értékre. Az adag csökkentése 20%-kal.

* LLN: Lower Limit of the Normal range (A normálérték alsó határa)
** ANC: Abszolút neutrofilszám

2. táblázat
A kezelés módosítása nem hematológiai toxicitás miatt

Toxicitás	**Módosítás**
Bármilyen 3. vagy 4. fokozatú, gyógyszerrel összefüggő nem cardialis toxicitás, kivéve hányinger vagy hányás	A kezelés elhalasztása, amíg a toxicitás 1. fokozatúra nem enyhül. Az adag csökkentése 20%-kal.
Bármilyen NYHA III vagy IV* cardiovascularis toxicitás vagy nem múló BKEF** csökkenés	A kezelés elhalasztása és monitorozás, az állapot megszűnéséig. Mérlegelje a kezelés megszakítását, ha a BKEF** csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 15%.

* NYHA: New York Heart Association (New York-i Kardiológiai Társaság)
** BKEF: Bal kamrai ejekciós frakció

Speciális populációk
Gyermekek és serdülők
A Pixuvri biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek
Idős betegeknél (≥ 65 év) nincs szükség külön adagmódosításra.

Vesekárosodás
A Pixuvri biztonságosságát és hatásosságát károsodott veseműködésű betegek esetében nem igazolták. A normálérték felső határának (ULN) 1,5-szeresét meghaladó szérum kreatininszintű betegeket kizárták a randomizált vizsgálatból. Így a Pixuvri óvatosan alkalmazandó a vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás
A Pixuvri biztonságosságát és hatásosságát károsodott májműködésű betegeknél nem igazolták. A Pixuvri óvatosan alkalmazandó az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Pixuvri alkalmazása nem ajánlott súlyos excretoricus májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Rossz teljesítmény státuszú betegek
Jelenleg nem áll rendelkezésre információ a biztonságossággal és hatásossággal kapcsolatban rossz teljesítmény státuszú betegeknél (ECOG > 2). Az ilyen betegek kezelésénél óvatosan kell eljárni.

Az alkalmazás módja

A Pixuvri kizárólag intravénásan alkalmazható. Az intrathecalis alkalmazás biztonságosságát nem igazolták.

A Pixuvri lassú intravénás infúzióban történő alkalmazásra szolgál, beépített szűrővel (minimum 60 percen át), kizárólag 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban való feloldás és 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval 250 ml-es végleges térfogatra történő tovább hígítás után.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A pixantron-dimaleáttal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység;
- Élő vírusokat tartalmazó oltóanyaggal történő immunizálás;
- Jelentős myelosuppressio;
- Súlyos kóros májműködés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az első Pixuvri-kezelést minden esetben a vérkép, a szérum összbilirubin-, összkreatininszint és a szívműködés balkamrai ejekciós frakció (BKEF) mérésével történő alapos kiindulási vizsgálatának kell megelőznie.

Myelosuppressio
Súlyos myelosuppressio alakulhat ki. A Pixuvri-val kezelt betegeknél nagy valószínűséggel jelentkezik myelosuppressio (neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia és lymphopenia), amelynek legjellemzőbb tünete a neutropenia. A javasolt adagolással és ütemezéssel a neutropenia általában átmeneti, és az 1., 8. és 15. napon történő adagolást követően 15-22 nappal éri el a mélypontját, és rendszerint a 28. napra áll helyre.

A vérkép gondos ellenőrzése szükséges, beleértve a leukocyta-, vörösvértest-, vérlemezke- és abszolút neutrofilszámot. Az általános és az European Society for Medical Oncology (ESMO) irányelveknek megfelelően rekombináns haemopoeticus növekedési faktorok adhatók. Mérlegelni kell az adag módosítását (lásd 4.2 pont).

Cardiotoxicitás
A szívműködés megváltozása, így csökkent BKEF vagy halálos kimenetelű pangásos szívelégtelenség fordulhat elő a Pixuvri-kezelés közben vagy után.

Az aktív vagy lappangó szív- és érrendszeri betegség, a korábbi kezelés antraciklinekkel vagy antracéndionokkal, illetve a mediastinum területét érintő korábbi vagy egyidejű sugárkezelés vagy cardiotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazása megnövelheti a cardiotoxicitás kockázatát. A Pixuvri alkalmazása mellett a szívbetegség kockázati tényezőinek fennállásától vagy hiányától függetlenül is felléphet cardiotoxicitás

A szívbeteg vagy rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, például akiknek a kiindulási BKEF-értéke többszörösen kapuzott radionuklid (MUGA) szkenneléssel 45% alatt van, azoknál, akik klinikailag jelentős szív- és érrendszeri elváltozásokat (NYHA III vagy IV stádiumnak megfelelő) mutatnak, akik myocardialis infarctuson estek át az elmúlt 6 hónapban, akik súlyos szívritmuszavarban, nem megfelelően kezelt magas vérnyomásban, nem megfelelően kezelt anginában szenvednek vagy 450 mg/m^2 kumulatív adagot meghaladó

doxorubicint vagy annak megfelelő készítményt kapnak, a Pixuvri-kezelés megkezdése előtt alaposan mérlegelni kell a kockázatokat és az előnyöket.

A szívműködést a Pixuvri-kezelés megkezdése előtt, és azt követően rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a kezelés alatt cardiotoxicitás jelentkezik, akkor mérlegelni kell a Pixuvri-kezelés folytatásának kockázatait és előnyeit.

Másodlagos malignitás
Az olyan hematológiai malignitások, mint az akut myeloid leukaemia (AML) vagy a myelodysplasiás szindróma (MDS) kialakulása az antraciklin-kezelés és más topoizomeráz II-gátlók alkalmazásának ismert kockázata. A másodlagos rákos megbetegedések, ideértve az AML-t és MDS-t is, a Pixuvri-kezelés alatt vagy azt követően is megjelenhetnek.

Fertőzés
Fertőzések, így pneumonia, cellulitis, bronchitis és sepsis előfordulásáról számoltak be a klinikai vizsgálatok során (lásd 4.8 pont). A fertőzések kórházi kezelést igényeltek, szeptikus sokkot és halálozást okoztak. A neutropeniás betegek hajlamosabbak a fertőzésekre, bár a klinikai vizsgálatokban nem növekedett meg az atípusos, nehezen kezelhető fertőzések, például a szisztémás gombás fertőzések vagy az opportunista fertőzések, mint például a *Pneumocystis jiroveci* fertőzés incidenciája.

A Pixuvri nem adható aktív, súlyos fertőzésben szenvedő betegeknek, illetve olyanoknak, akiknek kórtörténetében kiújuló vagy krónikus fertőzések vagy olyan kórállapotok szerepelnek, amelyek súlyos fertőzésre hajlamosítanak.

Tumor lysis szindróma
A pixantron a fokozott purin katabolizmus következtében hyperuricaemiát okozhat, ami a daganatos sejtek gyógyszer okozta gyors szétesése miatt alakul ki (tumor lysis szindróma), és az elektrolit-háztartás zavaraihoz vezethet, ami vesekárosodást eredményezhet. A vér húgysavszintjét, kálium-, kalcium-foszfát- és kreatininszintjét a kezelés után ellenőrizni kell azoknál a betegeknél, akiknél nagy a tumor lysis kockázata (emelkedett LDH, nagy térfogatú daganat, magas kiindulási húgysavszint vagy szérum foszfátszint). A hyperuricaemia megelőzésére alkalmazott rehidrálás, a vizelet lúgosítása és allopurinollal vagy más szerekkel végzett prophylaxis minimálisra csökkentheti a tumor lysis szindróma esetleges szövődményeit.

Immunizálás
A Pixuvri-terápia alatt alkalmazott oltás hatástalan lehet. Az élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő oltás a Pixuvri-terápiával összefüggő immunszuppresszió miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Extravasatio
Ha extravasatio fordul elő, akkor a beadást azonnal le kell állítani, és egy másik vénába újra kell indítani. Mivel a Pixuvri-nak nincs hólyaghúzó hatása, ez csökkenti az extravasatiót követő lokális reakció kockázatát.

Fényérzékenységi reakciók megelőzése
A fényérzékenység egy *in vitro* és *in vivo* nem klinikai adatokon alapuló potenciális kockázat, és a klinikai vizsgálati programban nem számoltak be megerősített esetekről. Óvintézkedésként a betegek számára javasolt a napfény elleni megfelelő védekezés, beleértve a fényvédő ruházat viselése és a fényvédő krém használata. Mivel a gyógyszer okozta fényérzékenységi reakciók többségét az UV-A tartományba eső hullámhosszak okozzák, az UV-A sugarakat hatékonyan megkötő fényvédő krém ajánlott.

Kontrollált nátriumdiétán lévő betegek
A készítmény hígítás után 1000 mg (kb. 43 mmol) per adag nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Embereknél nem számoltak be gyógyszerkölcsönhatásról, és gyógyszer-interakciós vizsgálatokat embereknél nem végeztek.

In vitro gátlási vizsgálatok
A leggyakoribb humán citokrom P450 izoenzimekkel (így CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 és 3A4) végzett *in vitro* vizsgálatokban a CYP1A2 és CYP2C8 lehetséges kevert típusú gátlását figyelték meg, amely klinikailag jelentős lehet. Egyéb klinikailag releváns kölcsönhatást nem figyeltek meg a CYP450 izoenzimekkel.

Teofillin: amikor a szűk terápiás indexű teofillinnel együtt alkalmazzák, amely elsősorban a CYP1A2 izoenzimen metabolizálódik, fennáll az elméleti lehetősége, hogy ezen szubsztrát koncentrációja megnő és teofillin toxicitást eredményez. A teofillin-szinteket közvetlenül a Pixuvri-val egyidejű terápia megkezdése utáni hetekben gondosan ellenőrizni kell.

A *warfarin* részben a CYP1A2 enzimen metabolizálódik, ezért elméletileg problémás lehet ennek a gyógyszernek az egyidejű alkalmazása, és a metabolizmusára gyakorolt gátló hatás esetlegesen befolyásolhatja a gyógyszer kívánt hatását. A véralvadási paramétereket, különösen a nemzetközi normalizált arányt (INR) közvetlenül a Pixuvri-val egyidejűleg alkalmazott terápia megkezdése utáni napokban ellenőrizni kell.

Az *amitriptilin, haloperidol, klozapin, ondánszetron és propranolol* a CYP1A2 enzimen metabolizálódnak, ezért elméletileg fennáll a veszélye annak, hogy a Pixuvri megnövelheti ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét.

Bár a pixantron CYP2C8-gátló hatásának kockázatát még nem sikerült megerősíteni, óvatosan kell eljárni, amikor olyan anyagokkal együtt alkalmazzák, amelyek a CYP2C8 enzimen metabolizálódnak, pl. a *repaglinid,* a *roziglitazon* vagy a *paklitaxel*, például ellenőrizni kell ezek mellékhatásainak jelentkezését.

In vitro vizsgálatokban azt találták, hogy a pixantron a P-gp/BRCP és OCT1 membrán transzport fehérjék szubsztrátja, és azok az anyagok, amelyek ezeket a transzportereket gátolják, potenciálisan csökkentik a pixantron májba történő felvételét és kiválasztásának hatékonyságát. A vérképet gondosan ellenőrizni kell, ha olyan szerekkel adják együtt, amelyek gátolják ezeket a transzportereket, ilyen például a ciklosporin A vagy a takrolimusz, amelyeket gyakran alkalmaznak a krónikus graft-versus-host betegség kezelésére, valamint a HIV-ellenes ritonavir, szakvinavir vagy nelfinavir.

Emellett óvatosan kell eljárni, amikor a pixantront folyamatosan efflux transzport induktorokkal, például rifampicinnel, karbamazepinnel és glükokortikoidokkal adják együtt, mivel a szisztémás expozíció csökkenésének következtében a pixantron kiválasztása fokozódhat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők
A fogamzóképes korban lévő nőket és partnereiket fel kell világosítani, hogy kerülniük kell a terhességet.

A nőknek és férfiaknak hatékony fogamzásgátlás kell alkalmazniuk a kezelés alatt és további 6 hónapig azt követően.

Terhesség
A pixantron terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Pixuvri alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetén, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás
Nem ismert, hogy a Pixuvri/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az újszülött gyermekekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Pixuvri alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység
A Pixuvri 0,1 mg/kg/nap adagokban történő ismételt alkalmazása után kutyáknál dózisfüggő hereatrophiát észleltek. Ezt a hatást embereknél nem értékelték. Az ebbe a dezoxiribonukleinsav (DNS) károsító gyógyszercsoportba tartozó más szerekhez hasonlóan a Pixuvri károsíthatja a termékenységet. Bár a termékenységre gyakorolt hatást nem erősítették meg, óvintézkedésként fel kell világosítani a férfi betegeket, hogy a kezelés alatt és azt követően még 6 hónapig alkalmazzanak fogamzásgátlást (lehetőleg mechanikus módszert), így biztosítva az új hímivarsejtek érését. A tartós terméketlenség kockázatának elkerülése érdekében mérlegelni kell a spermabank igénybevételét.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a Pixuvri befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A Pixuvri biztonságosságát 407 betegnél értékelték.

A leggyakoribb toxicitás a myelosuppressio, különösen a neutrophil sejtvonalon. Bár a klinikai következményekkel járó súlyos myelosuppressio előfordulási gyakorisága viszonylag alacsony, a Pixuvri-val kezelt betegeket a vérkép és különösen a neutropenia gyakori vizsgálatával gondosan ellenőrizték. A súlyos fertőzések előfordulási gyakorisága alacsony volt, és egyáltalán nem figyeltek meg az immunrendszer legyengülése miatt kialakult opportunista fertőzést. Bár a krónikus szívelégtelenség formájában megnyilvánuló cardiotoxicitás előfordulása alacsonyabbnak tűnik az olyan gyógyszereknél vártnál, mint az antraciklinek, a szubklinikai mértékű cardiotoxicitás megállapítása érdekében a BKEF MUGA szkennel vagy ECHO vizsgálattal végzett monitorozása javasolt. A pixantronnal kapcsolatos tapasztalatok azokra a betegekre korlátozódnak, akiknek BKEF értékük 45% vagy afölötti, és a legtöbb betegnél ez az érték 50% vagy afölötti. A Pixuvri súlyosabb szívbetegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, és csak egy klinikai vizsgálat keretein belül lehet ezt elvégezni. Az egyéb toxicitás, például a hányinger, hányás és hasmenés általában nem gyakori, enyhe, reverzibilis, kezelhető és várható a citosztatikumokkal kezelt betegeknél. A máj- vagy veseműködésre gyakorolt hatás minimális vagy egyáltalán nincs is.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása
A Pixuvri-val kapcsolatban jelentett gyógyszer-mellékhatások az összes lezajlott vizsgálatból származó végleges adatok. A mellékhatásokat az alábbi, 3. sz. táblázat tartalmazza, MedDRA szervrendszerenkénti csoportosításban és gyakoriság szerint nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem megítélhető). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat
A Pixuvri-val végzett befejezett vizsgálatokban jelentett Pixuvri-val összefüggő gyógyszer-mellékhatások, gyakoriság szerint

Szervrendszerenkénti csoportosítás	**Gyakoriság**	**Nemkívánatos hatások, mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	*Gyakori*	Neutropeniás fertőzés, légúti fertőzés, fertőzés
	Nem gyakori	Bronchitis, candidiasis, cellulitis, herpes zoster, meningitis, körömfertőzés, a száj gombás fertőzése, ajakherpesz, pneumonia, salmonella gastroenteritis, szeptikus sokk
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	*Nem gyakori*	A daganat progressziója Másodlagos malignitás (ideértve az AML-ról és MDS-ról szóló jelentéseket is)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és	*Nagyon gyakori*	Neutropenia, leukopenia, lymphopenia, anaemia, thrombocytopenia

3. táblázat A Pixuvri-val végzett befejezett vizsgálatokban jelentett Pixuvri-val összefüggő gyógyszer-mellékhatások, gyakoriság szerint		
Szervrendszerenkénti csoportosítás	**Gyakoriság**	**Nemkívánatos hatások, mellékhatások**
tünetek*	*Gyakori*	Febrilis neutropenia, vérképzőszervi zavar
	Nem gyakori	Csontvelő-elégtelenség, eosinophilia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	*Nem gyakori*	A gyógyszerrel szembeni túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	*Gyakori*	Anorexia, hypophosphataemia
	Nem gyakori	Hyperuricaemia, hypocalcaemia, hyponatraemia
Pszichiátriai kórképek	*Nem gyakori*	Szorongás, insomnia, alvászavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	*Gyakori*	Ízérzékelési zavar, paraesthesia, fejfájás, somnolentia
	Nem gyakori	Szédülés, letargia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	*Gyakori*	Conjunctivitis
	Nem gyakori	Száraz szem, keratitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	*Nem gyakori*	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	*Gyakori*	Bal kamrai funkciózavar, szívbetegség, pangásos szívelégtelenség, Tawara-szár blokk, tachycardia
	Nem gyakori	Arrhythmia
Érbetegségek és tünetek	*Gyakori*	Sápadtság, véna elszíneződése, hypotonia
	Nem gyakori	Vénás zavar
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	*Gyakori*	Dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Mellkasi folyadékgyülem, pneumonitis, rhinorrhoea
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	*Nagyon gyakori*	Hányinger, hányás
	Gyakori	Stomatitis, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom, szájszárazság, dyspepsia
	Nem gyakori	Oesophagitis, orális paraesthesia, rectalis haemorrhagia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	*Nem gyakori*	Hyperbilirubinaemia

3. táblázat A Pixuvri-val végzett befejezett vizsgálatokban jelentett Pixuvri-val összefüggő gyógyszer-mellékhatások, gyakoriság szerint		
Szervrendszerenkénti csoportosítás	**Gyakoriság**	**Nemkívánatos hatások, mellékhatások**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*	*Nagyon gyakori*	A bőr elszíneződése, alopecia
	Gyakori	Erythema, körömbetegség, pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai verejtékezés, petechiák, macularis kiütés, bőrfekély
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	*Gyakori*	Csontfájdalom
	Nem gyakori	Arthralgia, arthritis, hátfájás, izomgyengeség, musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, a vázizmok merevsége, nyakfájás, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	*Nagyon gyakori*	Chromaturia
	Gyakori	Proteinuria, haematuria
	Nem gyakori	Oliguria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	*Nem gyakori*	Spontán erekció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	*Nagyon gyakori*	Általános gyengeség
	Gyakori	Kimerültség, nyálkahártya-gyulladás, láz, mellkasi fájdalom, oedema
	Nem gyakori	Hidegrázás, hűvösség, lokális reakció az injekció beadás helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	*Gyakori*	Emelkedett alanin-aminotranszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett alkalikus foszfatáz és kreatinin a vérben
	Nem gyakori	Emelkedett bilirubinszint a vizeletben, emelkedett foszforszint a vérben, emelkedett karbamid nitrogénszint a vérben, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint, emelkedett neutrophilszám, csökkent testtömeg

**Alábbiakban ismertetett mellékhatások*

Egyéb mellékhatások leírása

Hematológiai toxicitás és a neutropenia szövődményei

A hematológiai toxicitások a megfigyelt leggyakoribb toxicitások, de általában egyszerűen kezelhetők immunstimulánsokkal és szükség szerint transzfúzióval. Bár a randomizált vizsgálatokban a Pixuvri-t kapó betegek körében gyakoribb volt a 3-4. fokú neutropenia, ez az esetek többségében szövődménymentes és nem kumulatív volt, és kevés esetben járt együtt febrilis neutropeniával vagy fertőzésekkel. Fontos, hogy nem volt rutinszerűen szükség növekedési faktorokra, és a vörösvértest és thrombocyta transzfúzió nem volt gyakori. (Lásd 4.4 pont).

Cardiotoxicitás

A PIX 301 vizsgálatban 13 betegnél (19,1%) fordult elő csökkent ejekciós frakció a Pixuvri-csoportban. Tizenegy, Pixuvri-kezelést kapó betegnél ezek az események 1-2. fokúak voltak, 2 betegnél pedig 3. fokúak. Ezek az események átmenetiek voltak, és nem voltak összefüggésben a Pixuvri adagjával. Hat, Pixuvri-kezelést kapó betegnél (8,8%) fordult elő szívelégtelenséggel összefüggő esemény (MedDRA kifejezés: szívelégtelenség és pangásos szívelégtelenség) (2 betegnél 1-2. fokú, 1 betegnél 3. fokú, 3 betegnél 5. fokú). Három, Pixuvri-kezelést kapó betegnél (4,4%) fordult elő tachycardia, arrhythmia, sinus tachycardia vagy bradycardia.

Kiinduláskor javasolt elvégezni a szívműködés vizsgálatát MUGA- vagy ECHO-vizsgálattal, különösen a cardiotoxicitás kockázatának fokozottan kitett betegeknél. A BKEF ismételt MUGA- vagy ECHO-vizsgálata mérlegelendő rizikótényezőkkel rendelkező betegeknél, például kumulatív antraciklin-expozíció vagy jelentős, már fennálló szívbetegség esetén. (Lásd 4.4 pont)

Egyéb gyakori toxicitások
A bőr elszíneződése és a chromaturia a Pixuvri alkalmazásának ismert mellékhatásai, amelyek a vegyület (kék) színe miatt alakulnak ki. A bőr elszíneződése általában néhány nap vagy hét alatt megszűnik, ahogy a gyógyszer a szervezetből kiürül.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Pixuvri túladagolásáról nem érkeztek bejelentések.

Egyszeri, legfeljebb 158 mg/m^2 pixantron adagot alkalmaztak a dózisemelő klinikai vizsgálatokban, a dózisfüggő toxicitás jelei nélkül.

Túladagolás esetén szupportív kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, antraciklinek és rokon vegyületek. ATC kód: L01DB11

Hatásmechanizmus
A Pixuvri hatóanyaga, a pixantron, egy citotoxikus aza-antracéndion.

Az engedélyezett antraciklinekkel (doxorubicin és egyéb) és antracéndionokkal (mitoxantron) ellentétben a pixantron csak enyhén gátolja a topoizomeráz II-t. Emellett az antraciklinekkel és antracéndionokkal ellentétben a pixantron közvetlenül alkilezi a DNS-t, stabil DNS-adduktumokat és kettős-lánc töréseket hozva létre. Ezenkívül, mivel a gyűrűs szerkezetbe beépülő nitrogén heteroatomot tartalmaz, keton-csoportokat viszont nem, a pixantron kevésbé hajlamos a reaktív oxigéngyökök képzésére, a vas megkötésére és alkohol metabolitok képzésére, amelyekről úgy vélik, hogy az antraciklinek cardiotoxicitását okozzák. Ennek az egyedülálló szerkezetnek köszönhetően a pixantron állati modellekben minimális cardiotoxicitást mutatott a doxorubicinhez és a mitoxantronhoz képest.

A fázis I vizsgálatok és a kombinált rezsim (fázis I/II) átfogó retrospektív populációs PK/PD elemzése igazolta, hogy a progresszióméntes túlélés és a 2-3. fokú neutropenia a Pixuvri-expozícióval álltak összefüggésben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
A Pixuvri-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban értékelték relapszáló vagy refrakter agresszív NHL-ben szenvedő betegeknél, akik már legalább két korábbi terápiában részesültek (PIX301). Ebben a vizsgálatban 140 beteget randomizáltak (1:1) Pixuvri-kezelésre vagy a kutató által kiválasztott, egyetlen gyógyszerrel végzett kemoterápiára a komparátor karon. A betegek demográfiai adatai és a kiindulási betegség-jellemzők megfelelően kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportok között, és nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbségeket. A teljes vizsgálatot tekintve a betegek medián életkora 59 év volt, 61%-uk volt férfi, 64%-uk fehér, 76%-uk az Ann Arbor-i osztályozás szerinti III./IV. stádiumú betegségben szenvedett a vizsgálat megkezdésekor, 74%-uk esetében a kiindulási nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index – IPI) pontszáma 2 vagy magasabb volt, és 60%-uk kapott korábban 3 vagy több esetben kemoterápiát. A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeket nem választották be a pivotális vizsgálatba. A PIX 301 csoportban lévő betegeknél feltétel volt, hogy

érzékenyek legyenek a korábbi antraciklin terápiára (igazolt vagy nem igazolt teljes remisszió (CR) vagy részleges remisszió (PR)).

A korábban rituximabbal kezelt betegekre vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre (a Pixuvri-karon 38, a komparátor karon 39 ilyen beteg volt).

A tumorválaszt a kezelési beosztást nem ismerő, független központi értékelő bizottság értékelte az NHL-re vonatkozó válaszkritériumok standardizálására kialakított nemzetközi egyezmény szerint. A Pixuvri-kezelést kapó betegeknél szignifikánsan magasabb volt a teljes válaszok és a nem igazolt teljes válaszok (CR/CRu) aránya, és magasabb volt az objektív válaszok (ORR) aránya, a komparátor csoporthoz képest (lásd 4. táblázat).

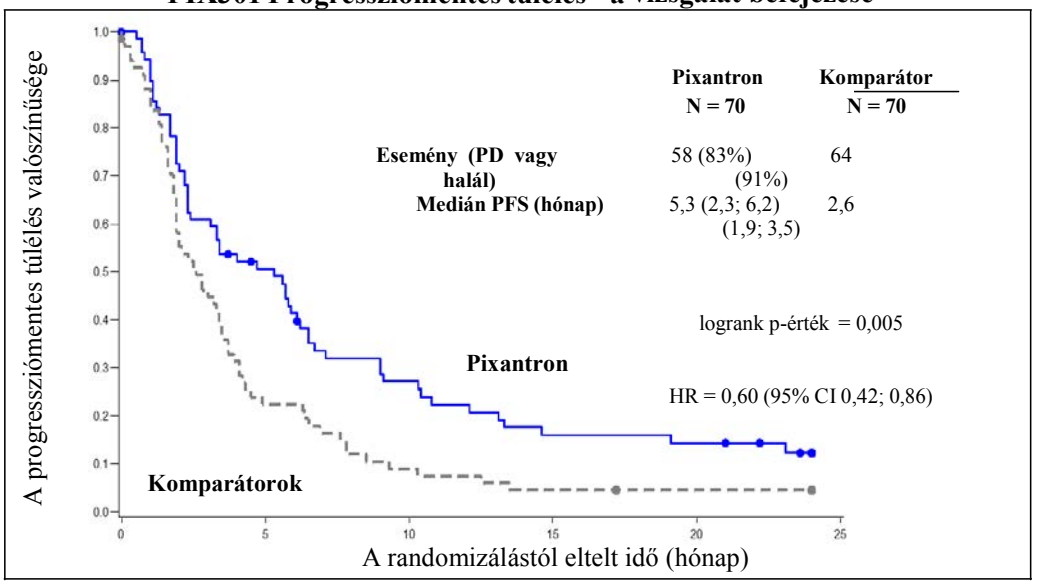
4. táblázat
A válaszok összefoglalása a független értékelő bizottság szerint (ITT populáció)

	A kezelés befejezése			**A vizsgálat befejezése**		
	Pixuvri (n = 70)	**Komparátor** (n = 70)	**P-érték**	**Pixuvri** (n = 70)	**Komparátor** (n = 70)	**P-érték**
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 és PR)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001
A Pixuvri- és a komparátor kemoterápiás csoportokban kapott arányok összevetésére a Fisher-féle egzakt						

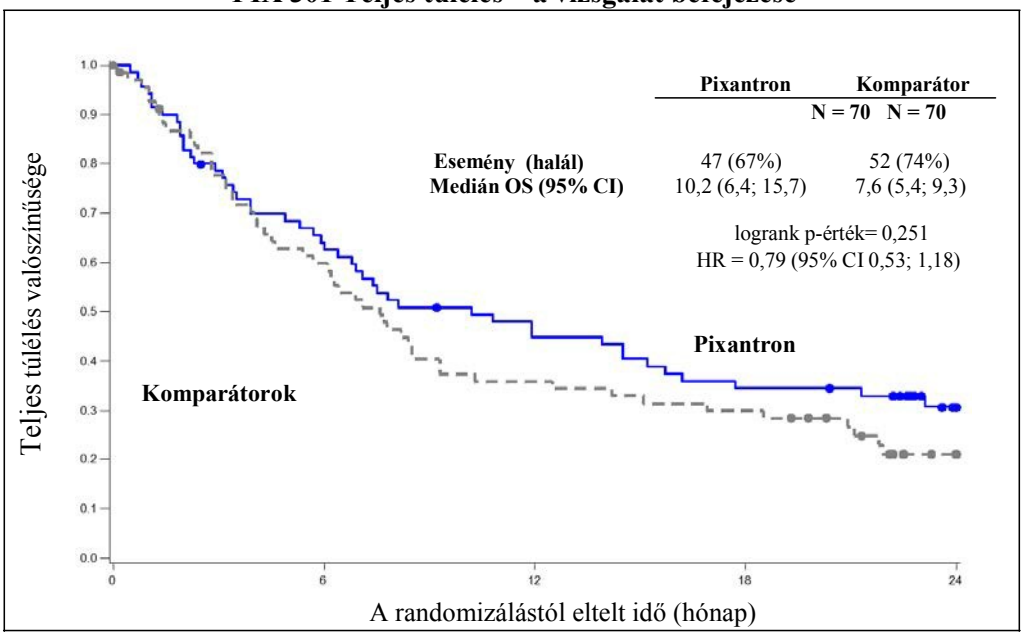
A Pixuvri-val kezelt betegeknél a progressziómentes túlélés 40%-os javulást mutatott a komparátorral kezelt betegekhez képest; a medián progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) 2,7 hónappal hosszabb volt (relatív hazárd (HR) = 0,60; lograng p = 0,005) (lásd alább az 1. ábrát).

A Pixuvri-kezelést kapó betegeknél a medián teljes túlélés 2,6 hónappal hosszabb volt, mint a komparátorral kezelt betegeknél (HR = 0,79; lograng p = 0,25) (lásd alább a 2. ábrát).

1. ábra
PIX301 Progressziómentes túlélés - a vizsgálat befejezése



2. ábra
PIX 301 Teljes túlélés – a vizsgálat befejezése



Az előzőleg rituximab-kezelést kapó betegeknél a Pixuvri-kezelés a komparátorhoz képest további előnyökkel járt az általános válaszarány tekintetében (31,6% a Pixuvri-val, illetve 17,9% a komparátorral) és a medián progressziómentes túlélés tekintetében (3,3 hónap a Pixuvri-val, illetve 2,5 hónap az összehasonlító szerrel). A Pixuvri előnyét azonban nem igazolták, amikor ötöd- vagy magasabb vonalbeli terápiaként alkalmazták az utolsó kezelésre nem reagáló betegeknél, és e betegcsoport vonatkozásában nagyon korlátozott számú adat áll rendelkezésre.

Gyermekek
Az Európai Gyógyszerügynökség a 6 hónapos kor alatti csecsemőknél eltekint a Pixuvri vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől azon az alapon, hogy az NHL ebben a meghatározott gyermekgyógyászati alcsoportban nem fordul elő.
Az Európai Gyógyszerügynökség a 6 hónapostól 18 éves korig terjedő betegcsoportnál halasztást engedélyez a Pixuvri vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.
Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
Intravénás alkalmazás után a pixantron plazmakoncentrációja az infúzió végére elérte a maximális értéket, majd poliexponenciálisan csökkent. A Pixuvri farmakokinetikája a 3 mg/m^2 –105 mg/m^2 dózistartományban dózisfüggő volt, és nem figyeltek meg jelentős eltérést, amikor a gyógyszert monoterápiában vagy kombinációs vizsgálatokban alkalmazták. Monoterápiában az átlagos expozíció a következőképpen alakult:

Pixuvri dózis (mg/m^2)	Betegek száma	AUC (0-24 h) (ng h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

A populációs PK adatok elemzéséből az 50 mg/m^2 pixantron céldózis esetén a medián 28 napos ciklus expozíció 6320 ng h/ml volt (90%-os CI, 5990 – 6800 ng h/ml), 3 dózis/4 hetes ciklus esetén.

Eloszlás
A Pixuvri nagy, 25,8 l eloszlási térfogattal rendelkezik, és körülbelül 50%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció
A pixantron fő biotranszformációs termékei az acetilezett metabolitok. *In vitro* azonban a pixantron acetilezett metabolitokká alakulása a NAT1 vagy NAT2 útján nagyon korlátozott. Az emberi vizeletben a vegyület főként változatlan formában ürült, és csak nagyon kis mennyiségű I. és II. fázisban acetilezett metabolit volt kimutatható. Ezért úgy tűnik, hogy a metabolizmus nem lényeges útvonal a pixantron kiürülésében. Az acetilezett metabolitok farmakológiailag inaktívak és metabolikus szempontból stabilak voltak.

Elimináció
A pixantron közepes-nagy teljes plazma clearnce-e 72,7 l/óra, és alacsony renális kiválasztása a beadott dózis kevesebb, mint 10%-ának kiürüléséért felelős 0 – 24 óra között. A terminális felezési idő 14,5 – 44,8 óra, amelynek átlagos értéke 23,3 ± 8,0 (n = 14, CV = 34%), medián értéke pedig 21,2 óra. A renális clearance korlátozott részvételének köszönhetően a plazma clearance főként nem renális úton történik. A Pixuvri a májban metabolizálódhat, és/vagy az epével választódhat ki. Mivel a metabolizmus korlátozottnak tekinthető, a legfőbb eliminációs útvonal a változatlan pixantron epével történő kiválasztása. A hepaticus clearance a hepaticus plazmaáramlást közelíti, ami magas hepaticus kiválasztási arányra, és így az eredeti hatóanyag eredményes eliminációjára utal. A pixantron májba történő felvételét feltehetőleg az OCT1 aktív transzporterek, az epébe történő kiválasztást pedig a P-gp és a BCRP mediálják.

A pixantron *in vitro* gyengén vagy egyáltalán nem gátolta a P-gp, a BCRP és a BSEP transzport mechanizmust.

A pixantron gátolta az OCT1 által mediált metformin transzportot *in vitro*, de a klinikailag releváns koncentrációkban *in vivo* várhatóan nem gátolja az OCT1-et.

A pixantron az OATP1B1 és az OATP1B3 felvétel transzporterek gyenge gátlója volt *in vitro*.

Linearitás/nem-linearitás
A pixantron farmakokinetikája széles dózistartományban, 3 mg/m^2 és 105 mg/m^2 között bizonyítottan lineáris.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)
Összefüggést figyeltek meg a pixantron plazma-expozíciója és a neutrophilszám között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Pixuvri 29 mg/kg-os és 38 mg/kg-os dózisú, egyszeri intravénás alkalmazása után azonnali elhullást figyeltek meg egereknél (114 mg/m^2, LD10). A fehérvérsejtek- és vörösvértestek számának csökkenését és a csontvelő, a lép, a vese és a herék elváltozásait figyelték meg. Hasonló

eredményekről számoltak be patkányok és kutyák esetében 116 mg/m^2 adagok mellett. Kutyáknál közvetlenül a kezelés után tachycardia és elektrokardiográfiás (EKG) elváltozások fordultak elő.

Egerekkel, patkányokkal és kutyákkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban legfőképpen myelotoxicitást, nephrotoxicitást (a kutyákat kivéve) és herekárosodást figyeltek meg.

Kutyáknál a 0,5 – 0,9 mg/kg-os dózisban 6 ciklusban adott Pixuvri nem okozott elhullást vagy súlyos klinikai tüneteket, így EKG vagy testsúlyváltozásokat sem. A hímek érzékenyebbek voltak a kezelésre, azaz náluk jobban csökkent a fehérvérsejtek és a thrombocyták száma (reverzibilis), és lymphoid depléció alakult ki (lép és csecsemőmirigy), valamint jelentősebb volt a reproduktív szerveket érintő toxicitás, ahogy az a citosztatikumoknál várható. A nőstényeknél a harmadik ciklus után megfigyelt átmeneti expozíció-emelkedéstől eltekintve, nem voltak jelentős különbségek a farmakokinetikai paraméterek tekintetében. A hímeknél azonban valamivel magasabb volt az expozíció, mint a nőstényeknél.

Kutyáknál a kezelés nem befolyásolta a szívet, és nem figyeltek meg EKG elváltozásokat a kezelés különböző időpontjaiban, és a szívet érintő jelentős és kórszövettanilag igazolható változásokat sem észleltek. A veseműködést és a szövettant sem befolyásolta a kezelés a 4 és 26 hetes vizsgálatokban.

A Pixuvri cardiotoxikus potenciálját azonos aktivitású doxorubicin és mitoxantron adagokkal hasonlították össze, kezelést még nem kapott és doxorubicinnal előkezelt egerekben. A 4 héten át hetente kétszer adott 27 mg/kg pixantron-dimaleát nem okozott semmilyen cardiotoxikus hatást, míg a mitoxantron, ahogy várható volt, minden tesztelt dózisban (0,6; 1,6 és 1,5 mg/kg) cardiotoxikusnak bizonyult. A Pixuvri enyhe nephropathiát okozott. A Pixuvri minimális cardiotoxicitása ugyanazon dózisokkal végzett ismételt kezelési ciklusok esetében is igazolódott.

A genotoxicitási vizsgálatok igazolták, hogy a hatóanyag emlős sejtekben *in vitro* és *in vivo* klasztogén hatással rendelkezik. A Pixuvri az Ames-teszttel mutagénnek bizonyult, megnövelte a kromoszóma aberrációk számát humán lymphocytákban, és *in vivo* fokozta a micronucleusok gyakoriságát.

A Pixuvri anyai és magzati toxicitást okozott patkányokban és nyulakban, még alacsony adagban (1,8 mg/kg) is a vemhesség 9 – 11. napján adva. Ennél nagyobb adagok vetélést és az embrió teljes felszívódását okozták. Az embryotoxicitást az átlagos magzati súly csökkenése, magzati fejlődési rendellenességek és a magzat csontrendszerének hiányos vagy késői fejlődése jellemezte. A Pixuvri karcinogén potenciáljának meghatározása érdekében nem végeztek hosszú távú állatkísérletes vizsgálatokat. Lokális toleranciavizsgálatot nem végeztek.

A Pixuvri a 3T3 sejtekben *in vitro* fototoxikus hatást okozott.

Egy egereken végzett, kolóniákat képző egység (CFU) vizsgálatban az LD10 adagban alkalmazott Pixuvri és a mitoxantron myelotoxicitása (38 mg/kg pixantron-dimaleát és 6,1 mg/kg mitoxantron) hasonló volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Laktóz-monohidrát
Nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)
Sósav (pH beállításhoz)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
5 év

Elkészített és hígított oldat
Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását szobahőmérsékleten (15°C – 25 °C) és nappali világításnál polietilén (PE) szabvány infúziós zsákokban tárolva 24 órán át őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felhasználásra kész gyógyszert a felhasználás előtt mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja, de ez semmiképpen sem haladhatja meg a 24 órán keresztül, 2 °C – 8°C-on történő tárolást, kivéve, ha az elkészítés és hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 mg 29 mg pixantronnal egyenértékű pixantron-dimaleátot tartalmazó, I-es típusú, üvegből készült injekciós üveg, szürke butil-gumidugóval, alumínium zárral és piros műanyag kupakkal lezárva.
Egy doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Feloldás és hígítás
Feloldás előtt nézze meg a liofilizált port, hogy látható-e bármilyen szokatlan probléma, például hőbomlás, olvadás vagy üveges megjelenés. Aszeptikus körülmények között oldja fel minden egyes 29 mg-os injekciós üveg tartalmát 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban. A liofilizált pornak kevergetés mellett 60 másodpercen belül teljesen fel kell oldódnia. Ennek hatására sötétkék oldat keletkezik, amelynek pixantron koncentrációja 5,8 mg/ml.

Aszeptikus körülmények között szívja fel az előírt adaghoz szükséges mennyiséget (az 5,8 mg/ml koncentráció alapján) és töltse egy 250 ml-es 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba. Az infúziós zsákban a bevitt, feloldott gyógyszer mennyisége alapján a pixantron végső koncentrációjának 580 mikrogramm/ml alatt kell lennie. A más oldatokkal való kompatibilitást nem vizsgálták. A betöltést követően alaposan keverje össze az infúziós zsák tartalmát. Az elegynek tiszta, sötétkék oldatnak kell lennie.

A hígított Pixuvri oldat beadásához poliéterszulfon 0,2 µm pórusméretű beépített szűrőket kell használni.

A Pixuvri sejtméreg. Ügyeljen arra, hogy szembe és bőrre ne kerüljön. A Pixuvri kezelése és a dekontaminációs eljárások során viseljen védőkesztyűt, maszkot és védőszemüveget.

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések
A Pixuvri kizárólag egyszer használható fel. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag, így a feloldásra, hígításra és beadásra használt anyagok megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/764/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. május 10.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. március 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

II.
MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton,
Lancashire BL5 3XX
Nagy-Britannia

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A pixantron-rituximab vs. gemcitabin-rituximab randomizált, kontrollos, fázis III vizsgálatának (PIX306) lefolytatása agresszív B-sejtes NHL-ben szenvedő olyan betegeknél, akik nem reagáltak az elsővonalbeli CHOP-R kezelésre, és nem alkalmasak autológ őssejt-átültetésre (ASCT) (2. vonalbeli), vagy nem reagáltak az ASCT beavatkozásra (3. vagy 4. vonalbeli). Klinikai vizsgálati jelentést kell benyújtani.	2018. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pixuvri 29 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pixantron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

29 mg pixantronnak megfelelő pixantron-dimaleátot tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően a koncentrátum milliliterenként 5,8 mg pixantronnak megfelelő pixantron-dimaleátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát, nátrium-klorid, sósav, nátrium-hidroxid. Nátriumot tartalmaz, további információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
Egy doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt feloldandó és hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtméreg: Óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/764/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pixuvri 29 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pixantron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

29 mg pixantronnak megfelelő pixantron-dimaleátot tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően a koncentrátum milliliterenként 5,8 mg pixantronnak megfelelő pixantron-dimaleátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát, nátrium-klorid, sósav, nátrium-hidroxid. Nátriumot tartalmaz, további információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt feloldandó és hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtméreg: Óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/764/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pixuvri 29 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pixantron

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.
A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pixuvri és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pixuvri alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pixuvri-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pixuvri-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pixuvri és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pixuvri az úgynevezett „daganatellenes szerek” gyógyszerterápiás csoportjába tartozik. Ezeket a daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák.

A Pixuvri-t többszörösen kiújuló vagy kezelésre nem reagáló agresszív non-Hodgkin limfómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák. A Pixuvri úgy pusztítja el a daganatos sejteket, hogy a DNS-hez kötődik, ami a sejt pusztulását okozza. Olyan betegeknél alkalmazzák, akiknek daganatos betegsége nem reagált a kezelésre, vagy más kemoterápiás kezelések után kiújult.

2. Tudnivalók a Pixuvri alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pixuvri-t:
- ha allergiás a pixantron-dimaleátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha nemrégiben oltást kapott,
- ha arról tájékoztatták, hogy vörösvértest-, fehérvérsejt- és vérlemezkeszáma tartósan, hosszú távon alacsony,
- ha nagyon súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Pixuvri alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha arról tájékoztatták, hogy fehérvérsejtszáma nagyon alacsony,
- ha szívbetegségben vagy nem beállított magas vérnyomásban szenved, különösen, ha korábban arról tájékoztatták, hogy szívelégtelensége van, illetve az elmúlt hat hónapban szívrohama volt,

- ha fertőzésben szenved,
- ha korábban már kapott daganatellenes kezelést,
- ha speciális nátriumszegény diétán van,
- ha más olyan gyógyszereket szed, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a Pixuvri-val (lásd alább „Egyéb gyógyszerek és a Pixuvri”)

A bőr fényérzékenysége
A pixantron-kezelés alatt a lehető legkevesebbet tartózkodjon napon, és kerülje a természetes vagy mesterséges napfényt (szolárium vagy UV-A/-B kezelés). Ha napfényre kell mennie, viseljen fényvédő ruházatot és használjon az UV-A sugarakat elnyelő fényvédő krémet.

Gyermekek és serdülők
Ne alkalmazza ezt a gyógyszer 18 év alatti gyermekeknél, mert a Pixuvri gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre információk.

Egyéb gyógyszerek és a Pixuvri
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott vagy alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez rendkívül fontos, mert több gyógyszer egyidejű szedése erősítheti vagy csökkentheti a gyógyszerek hatásait. A Pixuvri nem alkalmazható más gyógyszerekkel együtt, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten erre adott utasítást.
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi vagy azokat nemrégiben szedte:

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszereket szedi:

- Warfarin a vérrögképződés megelőzésére
- Teofillin a tüdőbetegségek, például a tüdőtágulat vagy asztma kezelésére
- Amitriptilin a depresszió kezelésére
- Olanzapin, klozapin a skizofrénia és mániás-depresszió kezelésére
- Haloperidol a szorongás és az álmatlanság kezelésére
- Ondánszetron a kemoterápia során jelentkező hányinger és a hányás megelőzésére
- Propranolol a magas vérnyomás kezelésére

A Pixuvri egyidejű alkalmazása étellel és itallal
A Pixuvri-kezelés után nem kell megváltoztatnia étrendjét, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Terhesség, szoptatás és termékenység
A Pixuvri nem alkalmazható terhes nőknél, mert károsíthatja a születendő gyermeket. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Pixuvri alkalmazása közben és a kezelés után további 6 hónapig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazni. Ez azokra a nőkre vonatkozik, akik teherbe eshetnek és azokra a férfiakra, akik Pixuvri-t kapnak és gyermeket nemzhetnek.

A Pixuvri-kezelés alatt nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem ismert, hogy a Pixuvri befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Információk sószegény diétán lévő betegek számára
Ez a gyógyszer hígítás után adagonként körülbelül 1000 mg (kb. 43 mmol) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. Hogyan kell alkalmazni a Pixuvri-t?

Mennyi Pixuvri-t adnak be?
Az, hogy milyen mennyiségű (adag) Pixuvri-t adnak be Önnek, attól függ, hogy mekkora a négyzetméterben (m^2) kifejezett testfelülete. Ezt az Ön testmagasságából és testsúlyából határozzák meg. A vérvizsgálatok eredményeit és az Ön egészségügyi állapotát is figyelembe veszik. A javasolt adag 50 mg/m^2. Szükség esetén orvosa a kezelés folyamán módosítja az adagot.

A Pixuvri alkalmazása előtt kezelőorvosa elvégez bizonyos vizsgálatokat.

Milyen gyakran alkalmazzák a Pixuvri-t?
A Pixuvri-t minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján adják be, maximum 6 cikluson át.

Az infúzió beadása előtt olyan gyógyszereket adhatnak Önnek, amelyek megelőzik vagy enyhítik a Pixuvri lehetséges mellékhatásait, ilyenek például a hányinger elleni gyógyszerek.

Hogyan alkalmazzák a Pixuvri-t?
A Pixuvri-t vénába csepegtetve (intavénás infúzióban) adják be. Ezt egy nővér vagy orvos végzi el.

Mennyi ideig tart az infúzió beadása?
Ez körülbelül egy órát vesz igénybe, kivéve, ha azt másképp határozták meg.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Infúziós reakciók
A Pixuvri infúzió beadása során ritkán fájdalom/bőrpír alakulhat ki az injekció beadásának helyén. Azonnal szóljon az infúziót beadó személynek, hogy fájdalmat érez vagy a tűszúrás helye bevörösödik. Előfordulhat, hogy az infúziót le kell lassítani vagy le kell állítani. Amikor ezek a tünetek megszűnnek vagy enyhülnek, az infúzió beadása folytatható.

A Pixuvri sötétkék színű, ezért beadása után néhány napig a bőre és a szeme kékes színű lehet, és vizelete kékesre színeződhet. A bőr elszíneződése általában néhány nap vagy hét alatt megszűnik, ahogy a gyógyszer a szervezetből kiürül.

Fertőzések
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fertőzés bármilyen tünetét észleli (például láz, hidegrázás, nehézlégzés, köhögés, sebek a szájban, nyelési nehézség vagy súlyos hasmenés) a Pixuvri-kezelés után. A Pixuvri beadása után könnyebben kaphat fertőzést.

Szív
Fennáll a lehetősége annak, hogy a kezelés miatt a szív pumpafunkciója csökken, illetve súlyos állapot, ún. szívelégtelenség alakulhat ki Önnél, különösen, ha szívműködése a Pixuvri-kezelés megkezdése előtt már eleve rosszabb volt. Kezelőorvosa folyamatosan ellenőrizni fogja szívműködését, és figyeli a szív érintettségének jeleit vagy tüneteit.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy az alábbi reakciók bármelyike jelentkezik Önnél

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthetnek):
- hányinger, hányás,
- a bőr elszíneződése,
- a haj elvékonyodása vagy hajhullás
- a vizelet szokatlan elszíneződése

- testi gyengeség
- alacsony fehérvésejtszám, alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) és alacsony vérlemezkeszám (vérátömlesztést igényelhet)

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- fertőzés, például a tüdőkben kialkuló fertőzés, bőrfertőzések, alacsony fehérvérsejtszámmal járó fertőzések, szájpenész
- láz
- ízérzékelési zavarok
- kóros bőrérzékelés, például zsibbadás, bizsergés, tűszúrásérzés (paresztézia)
- fejfájás
- álmosság
- fáradtság
- szemgyulladás (kötőhártya-gyulladás)
- hasmenés
- hasi fájdalom
- a torok és a száj gyulladása és/vagy kifekélyesedése
- szájszárazság, székrekedés, emésztési zavar, étvágytalanság
- bőrelváltozások, például bőrpír és bőrviszketés, körömelváltozások
- szívkárosodás, a szív pumpafunkciójának gyengülése, a szív elektromos ingerületvezetésének gátlása, szabálytalan vagy gyors szívverés
- alacsony vérnyomás
- véna elszíneződése, sápadt bőrszín
- légszomj, köhögés
- vér a vizeletben
- túlzott mennyiségű fehérje a vizeletben
- a lábszárak vagy a bokák, illetve más testrészek duzzanata
- csontfájdalom
- mellkasi fájdalom
- alacsony foszfátszint a vérben
- kóros máj- és vesefunkció eredmények.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1beteget érinthetnek):
- súlyos fertőzések, például szeptikus sokk, hörghurut, tüdőgyulladás, kandida fertőzés, kötőszövet-gyulladás (cellulitisz), agyhártyagyulladás, gyomor-bél hurut (gasztroenteritisz)
- vírusfertőzések, például övsömör vagy más vírusok reaktiválódása, például ajakherpesz
- idegesség, álmatlanság
- energiahiány
- szédülés
- szemszárazság
- szájzsibbadás
- szaruhártya-fertőzés
- gyógyszerallergia
- csökkent kalcium- és nátriumszint a vérben, a vér húgysavszintjének megemelkedése
- gyulladás vagy folyadék felhalmozódás a tüdő körül
- orrfolyás
- vérzés, például bélvérzés, lila foltok a testen a vererek megpattanása következtében
- vénairritáció
- éjszakai verejtékezés
- szabálytalan szívverés
- spontán merevedés
- bőrkiütés és/vagy fekély
- ízületi vagy izomfájdalom, duzzanat, gyengeség, merevség
- csökkent vizeletmennyiség
- fogyás
- a bilirubinszint megemelkedése a vérben és a vizeletben
- nyelőcsőgyulladás

- nyaki, hát és végtagfájdalom
- körömfertőzés
- a daganat (tumor) rosszabbodása
- a csontvelő vagy a vér új, rákos megbetegedései, mint például az akut mieloid leukémia (AML) vagy a mielodiszpláziás szindróma (MDS)
- csontvelő-elégtelenség
- emelkedett eozinofil sejtszám a vérben.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pixuvri-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a külső dobozban.

A Pixuvri nem tartalmaz olyan anyagot, amely meggátolja a baktériumok szaporodását, ezért feloldás után javasolt azonnal felhasználni. Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felbontott gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja, de ez semmiképpen sem haladhatja meg a 24 órán keresztül 2 °C – 8 °C-on történő tárolást.

A feloldott pixantron-oldat szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) szabvány infúziós zsákokban tárolva maximum 24 órán át stabil.

A Pixuvri kizárólag egyszer használható fel. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag, így a feloldásra, hígításra és beadásra használt anyagok megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pixuvri
- A készítmény hatóanyaga a pixantron. 50 mg pixantron-dimaleát (29 mg pixantronnak felel meg) injekciós üvegenként. Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, nátrium-hidroxid, sósav és nátrium-klorid.

Milyen a Pixuvri külleme és mit tartalmaz a csomagolás
A Pixuvri por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Sötétkék por, amely 29 mg pixantront tartalmazó injekciós üvegekben kerül forgalomba. Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT

Nagy-Britannia

Gyártók
Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton,
Lancashire BL5 3XX
Nagy-Britannia

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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
CTI Life Sciences Limited
Tlf: + 45 36 92 77 96

Deutschland
CTI Life Sciences Limited
Tel.: + 49 (0)6922 223384

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

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
CTI Life Sciences Limited
Tlf: + 47 21 03 39 98

Österreich
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 43 (0)19 287 896

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: + 4 021 528 52 80

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

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

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

Κύπρος
CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

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

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

Suomi/Finland
CTI Life Sciences Limited
Puh/Tel: + 358 9 23 195 429

Sverige
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 46 (0) 850 33 48 19

United Kingdom
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 44 (0)800 083 4014

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:
Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással" engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Részletes használati utasítás

FELOLDÁS ELŐTT OLVASSA VÉGIG AZ ELKÉSZÍTÉSE VONATKOZÓ TÁJÉKOZTATÓT!

Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések
A Pixuvri egy sejtkárosító hatású daganatellenes gyógyszer, kezelésénél fokozott körültekintéssel kell eljárni. Ügyeljen arra, hogy szembe és bőrre ne kerüljön. A kezelés és a dekontaminációs eljárások során viseljen védőkesztyűt, maszkot és védőszemüveget. Ha a Pixuvri (liofilizált por vagy elkészített oldat) bőrre kerül, azonnal mossa le a bőrt és öblítse le a nyálkahártyákat bő vízzel.

Feloldás/előkészítés az intravénás alkalmazásra
Minden egyes Pixuvri injekciós üveg 29 mg pixantronnal egyenértékű pixantron-dimaleátot tartalmaz. 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való feloldás után egy milliliter koncentrátum 5,8 mg pixantronnak megfelelő pixantron-dimaleátot tartalmaz.

Feloldás előtt nézze meg a liofilizált port, hogy látható-e bármilyen szokatlan probléma, például hőbomlás, olvadás vagy üveges megjelenés. Steril eljárások alkalmazásával oldja fel minden egyes 29 mg-os injekciós üveg tartalmát 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban. A pornak kevergetés mellett 60 másodpercen belül teljesen fel kell oldódnia. Ennek hatására sötétkék oldat keletkezik, amelynek pixantron koncentrációja 5,8 mg/ml.

Steril eljárások alkalmazásával szívja fel az előírt adaghoz szükséges mennyiséget (az 5,8 mg/ml koncentráció alapján) és töltse egy 250 ml-es 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba. A más oldatokkal való kompatibilitást nem vizsgálták. A betöltést követően alaposan keverje össze az infúziós zsák tartalmát. Az elegynek sötétkék oldatnak kell lennie. A hígított Pixuvri-oldat beadásához poliéterszulfon 0,2 µm pórusméretű beépített szűrőket kell használni.

Az elkészített oldat tárolási körülményei
A Pixuvri nem tartalmaz olyan anyagot, amely meggátolja a baktériumok szaporodását, ezért feloldás után javasolt azonnal felhasználni. Amennyiben nem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felhasználásra kész gyógyszert a felhasználás előtt mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja, de ez semmiképpen sem haladhatja meg a 24 órán keresztül, 2 °C – 8 °C-on történő tárolást.

A feloldott és hígított oldat stabilitását szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) és nappali világításnál, szabvány polietilén (PE) infúziós zsákokban tárolva maximum 24 órán át őrzi meg.

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk
A Pixuvri sejtméreg. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A Pixuvri-val véletlenül szennyeződött eszközöket és felületeket nátrium-hipoklorit oldattal kell kezelni (100 µl víz és 20 µl nátrium-hipoklorit [7 ± 2% szabad klór] 0,58 mg Pixuvri-ra számítva)

A Pixuvri beadásához használt felszerelést, például az injekciós üvegeket, tűket és fecskendőket mérgező hulladékként kell kezelni.