

## **I. MELLÉKLET ALKALMAZÁSI**

### **ELŐ RÁS**

▼ 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  $50 \text{ mg/m}^2$  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  $5,8 \text{ mg/ml}$  pixantront tartalmazó feloldott oldat hatáserőssége, valamint az  $50 \text{ mg/m}^2$ -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 vérszám 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)  $< 1,0 \times 10^9/l$  vagy a thrombocytaszám  $< 75 \times 10^9/l$ , akkor a kezelés elhalasztása javasolt, amíg az ANC vissza nem tér az  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  értékre, a thrombocytaszám pedig  $\geq 75 \times 10^9/l$  értékre.

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

<b>1. táblázat</b>			
<b>Az adag hematológiai toxicitás miatti módosítása bármely ciklus 8. és 15. napján</b>			
<b>Fokozat</b>	<b>Thrombocytaszám</b>	<b>ANC szám</b>	<b>Az adag módosítása</b>
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Az adag, illetve az ütemezés nem módosul.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	A kezelés elhalasztása, amíg a thrombocytaszám vissza nem tér $\geq 50 \times 10^9/l$ értékre, az ANC** pedig $\geq 1,0 \times 10^9/l$ értékre.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	A kezelés elhalasztása, amíg a thrombocytaszám vissza nem tér $\geq 50 \times 10^9/l$ értékre, az ANC** pedig $\geq 1,0 \times 10^9/l$ értékre. Az adag csökkentése 20%-kal.
* LLN: Lower Limit of the Normal range (A normálérték alsó határa)			
** ANC: Abszolút neutrofilszám			

<b>2. táblázat</b>	
<b>A kezelés módosítása nem hematológiai toxicitás miatt</b>	
<b>Toxicitás</b>	<b>Módosítás</b>
Bármilyen 3. vagy 4. fokozatú, gyógyszerrel összefüggő nem cardialis toxicitás, kivéve hányinger vagy hányás	A kezelés elhalasztása, amíg a toxicitás 1. fokozatra nem enyhül. Az adag csökkentése 20%-kal.
Bármilyen NYHA III vagy IV* cardiovascularis toxicitás vagy nem múltó BKEF** csökkenés	A kezelés elhalasztása és monitorozás, az állapot megszűnéséig. Mérlegelje a kezelés megszakítását, ha a BKEF** csökkenése a kiindulási értékhez képest $\geq 15\%$ .
* 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 ( $\geq 65$  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 szérumszintű 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 excretorius 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 szív működés 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), amelyek 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 leukocytá-, 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 szív működés 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<sup>2</sup> kumulatív adagot meghaladó

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

A szív működést 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, szепtikus 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 rehidráció, 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 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Embereknél nem számoltak be gyógyszerkölsönhatásról, 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 enzimén 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*, *ondánsztron* és *propranolol* a CYP1A2 enzimén 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 enzimén metabolizálódnak, pl. a *repaglinid*, a *rozigitazon* 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 reprodukív 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 opportunist 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 szívbetegknél 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 ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), 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.

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



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

Kiinduláskor javasolt elvégezni a szív működés vizsgálatát MUGA- vagy ECHO-vizsgálattal, különösen a cardiotoxicitás kockázatának fokozottan kitétt 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 Túlادagolás**

A Pixuvri túlادagolásáról nem érkeztek bejelentések.

Egyszeri, legfeljebb 158 mg/m<sup>2</sup> pixantron adagot alkalmaztak a dózisemelő klinikai vizsgálatokban, a dóziszfüggő toxicitás jelei nélkül.

Túlادagolás 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 progressziómentes 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 lymphómában 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).

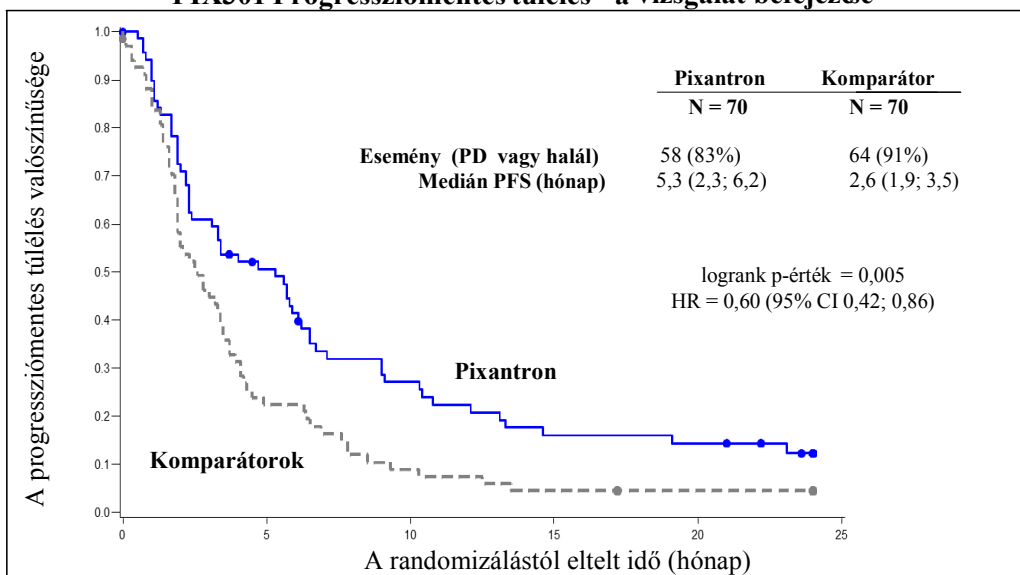
4. táblázat A válaszok összefoglalása a független értékelő bizottság szerint (ITT populáció)						
	A kezelés befejezése			A vizsgálat befejezése		
	Pixuvri (n = 70)	Komparátor (n = 70)	P-érték	Pixuvri (n = 70)	Komparátor (n = 70)	P-érték
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	0,009
CR	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

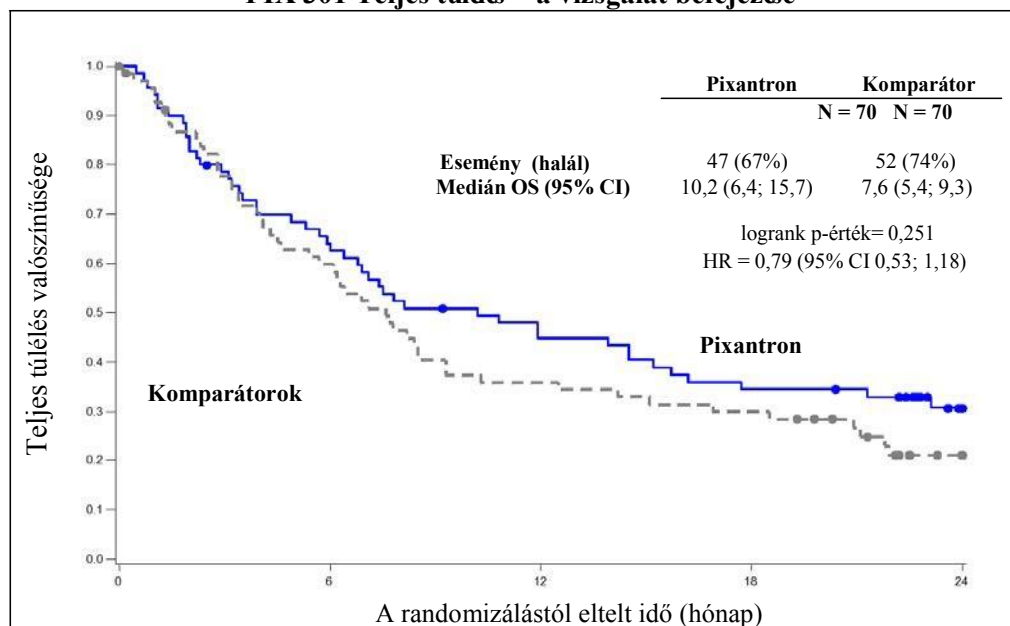
A Pixuvri-val kezelt betegeknél a progressziómentes túlélés 40%-os javulást mutatott a komparátorral kezelt betegekhez képest; a medián progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) 2,7 hónappal hosszabb volt (relatív hazard (HR) = 0,60; logrank p = 0,005) (lásd alább az 1. ábrát).

A Pixuvri-kezelést kapó betegeknél a medián teljes túlélés 2,6 hónappal hosszabb volt, mint a komparátorral kezelt betegeknél (HR = 0,79; logrank 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 hónaposról 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<sup>2</sup> –105 mg/m<sup>2</sup> dózistartományban dóziszfüggő 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 <sup>2</sup> )	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<sup>2</sup> 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 clearance-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<sup>2</sup> és 105 mg/m<sup>2</sup> között bizonyítottan lineáris.

#### Farmakokinetikai/farmakodinámiai 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 dózisu, egyszeri intravénás alkalmazása után azonnali elhullást figyeltek meg egereknél (114 mg/m<sup>2</sup>, LD10). A fehérvérsejtek- és vörösvértestek számának csökkenését és a csontvelő, a lép, a vese és a herék elváltozásait figyelték meg. Hasonló

eredményeikről számoltak be patkányok és kutyák esetében 116 mg/m<sup>2</sup> 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 depléción 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 dózissal 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-tesztel 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 aseptikus 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

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 töltsé 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 sejtmeleg. 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/MEGÚJÍ TÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. május 10.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. 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 FELELŐ 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 farmakovigilanciái 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	Lejárt napja
<p>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.</p>	<p>2018. december 31.</p>

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍ MKESZÖVEG**

## **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 betegájékoztatót!

#### **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 betegájékoztatót!  
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.

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN:



## **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(ÉK), 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 vérlemezkesszáma 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 vérrögződés megelőzésére
- Teofillin a tüdőbetegségek, például a tüdőátagulat 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<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>. 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 (intavenás 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 fehérvérszám, alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) és alacsony vérlemezkeszám (vérátömlesztést igényelhet)

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- fertőzés, például a tüdőben kialakuló fertőzés, bőrfertőzések, alacsony fehérvérszámmal járó fertőzések, szájpenész
- láz
- ízérzékelési zavarok
- kóros bőrérzékelés, például zsibbadás, bizsergés, tűszúrásérzés (parestézia)
- fejfájás
- álmoság
- fáradtság
- szemgyulladás (kötőhártya-gyulladás)
- hasmenés
- hasi fájdalom
- a torok és a száj gyulladása és/vagy kifeléelyesedése
- 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 1 beteget érinthetnek):

- súlyos fertőzések, például széptikus sokk, hörghurut, tüdőgyulladás, kandida fertőzés, kötőszövet-gyulladás (cellulitisz), agyhártyagyulladás, gyomor-bél hurut (gastroenteritisz)
- vírusfertőzések, például övsömör vagy más vírusok reaktiválódása, például ajakherpesz
- idegesség, álmatlanság
- energiahány
- szédülés
- szemszárazság
- szájszibbadás
- 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 vérerek 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban 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. Kiszerezés: 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 képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Danmark**

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

**Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

**Norge**

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

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 939 1000

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**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

**Κόπος**

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**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**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.

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 szivja fel az előírt adaghoz szükséges mennyiséget (az 5,8 mg/ml koncentráció alapján) és töltsen 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 sejtmérgező. 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 [ $7 \pm 2\%$  szabad klór] 0,58 mg Pixuvri-ra számítva)

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