

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Pixuvri 29 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur pixantrón dímaleat sem samsvarar 29 mg af pixantróni.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykki pixantrón dímaleat sem samsvarar 5,8 mg af pixantróni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Eitt hettuglas inniheldur 39 mg natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykki, lausn.

Dökkblár, frostþurrkaður stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pixuvri er ætlað sem einlyfjameðferð fyrir fullorðna sjúklinga með B-frumu eitilæxli önnur en Hodgkins-sjúkdóm sem margoft hafa tekið sig upp eða eru illvíg og svara ekki meðferð. Ávinningur af meðferð með pixantróni hefur ekki verið staðfestur þegar það er notað sem fimmta eða síðari krabbameinsmeðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki reynst svara síðustu meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf Pixuvri verður að vera í höndum lækna sem kunna til verka við notkun æxlishefjandi lyfja og hafa aðstöðu til að fylgjast reglulega með klínískum, blóðfræðilegum og lífefnafræðilegum breytum meðan á meðferð stendur og í kjölfar hennar (sjá kafla 6.6).

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 50 mg/m² af pixantróni á 1., 8. og 15. degi af hverri 28 daga lotu í allt að 6 lotur.

Vinsamlegast athugið:

Í ESB eiga ráðlagðir skammtar við um basann af virka efninu (pixantróni). Útreikningur á einstökum skömmtum sem gefa skal sjúklingi verða að byggja á styrk tilbúinnar lausnar sem inniheldur 5,8 mg/ml af pixantróni sem og ráðlögðum skammti sem er 50 mg/m². Í sumum rannsóknum og birtum greinum er ráðlagður skammtur byggður á saltforminu (pixantrón dímaleati).

Samt sem áður er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn áður en hver lota hefst miðað við lággildi blóðtalningar eða hámarkseiturverkun í undanfarandi meðferðarlotu. Ákvarða skal magn af Pixuvri í milligrömmum handa hverjum sjúklingi á grundvelli líkamsyfirborðs hans. Við útreikning á líkamsyfirborði ber að styðjast við stofnunarstaðal til útreikninga á líkamsyfirborði og byggja á vigtaðri þyngd á 1. degi í hverri lotu.

Ráðlagt er að gæta nokkurrar varúðar hjá offitusjúklingum þar sem upplýsingar um skammtagiöf á grundvelli líkamsyfirborðs eru afar takmarkaðar fyrir þann hóp.

Leiðbeiningar um aðlögun skammta:

Ákvarða á skammtaaðlögun og tímasetningu síðari skammta á grundvelli klínískts mats miðað við stig og tímalengd mergbælingar. Í síðari lyfjalotum er venjulega unnt að endurtaka fyrri skammt ef fjöldi hvíttra blóðkorna og blóðflagna er kominn aftur í viðunandi mæligildi.

Ef heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) er $< 1,0 \times 10^9/l$ eða fjöldi blóðflagna er $< 75 \times 10^9/l$ á fyrsta degi lyfjalotu er ráðlagt að fresta meðferð þar til heildarfjöldi daufkyrninga hefur náð $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og fjöldi blóðflagna $\geq 75 \times 10^9/l$.

Ráðlagt er að nota töflu 1 og töflu 2 til leiðbeiningar við skammtaaðlaganir á 8. og 15. degi í 28 daga lotunum.

Tafla 1			
Skammtaaðlaganir vegna eiturverkana á blóð á 8. og 15. degi í lyfjalotu			
Stig	Fjöldi blóðflagna	Heildarfjöldi daufkyrninga	Skammtaaðlögun
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Engin breyting á skammti eða tímasetningum.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Fresta meðferð þar til bati hefur náðst á fjölda blóðflagna í $\geq 50 \times 10^9/l$ og ANC** í $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Fresta meðferð þar til bati hefur náðst á fjölda blóðflagna í $\geq 50 \times 10^9/l$ og ANC** í $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Minnka skammt um 20%.
* LLN: Eðlileg neðri mörk (Lower Limit of Normal).			
** ANC: Heildarfjöldi daufkyrninga (Absolute Neutrophil Count).			

Tafla 2	
Skammtaaðlaganir vegna eiturverkana á aðra vefi en blóð	
Eiturverkun	Aðlögun
Allar 3. eða 4. stigs lyfjatengdar eiturverkanir nema á hjarta, að undanskilinni ógleði eða uppköstum.	Fresta meðferð þar til bati hefur náðst niður á 1. stig. Minnka skammt um 20%.
Allar 3. eða 4. stigs eiturverkanir á hjarta og æðakerfi skv. NYHA*-skala eða þrálát hnignun á LVEF**.	Fresta meðferð og veita eftirlit fram að bata. Taka til athugunar að hætta notkun lyfsins ef $\geq 15\%$ lækun á LVEF** frá grunngildi helst.
* NYHA: New York Heart Association.	
** LVEF: Útfallsbrot vinstri slegils (Left Ventricular Ejection Fraction).	

Sérstakir hópar

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Pixuvri hjá börnum < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Engar sérstakrar skammtaaðlögunar er þörf hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Pixuvri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með kreatínín í sermi $> 1,5 \times$ eðlileg efri mörk (ULN, Upper Limit of Normal) voru útilokaðir úr slembiröðuðu rannsókninni. Því ber að gæta varúðar við notkun Pixuvri fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Pixuvri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun Pixuvri fyrir sjúklinga með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er ráðlagt að nota Pixuvri fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á útskilnaði í lifur (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með lága einkunn á færnismati

Engar upplýsingar liggja enn sem komið er fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með lága einkunn á færnismati (ECOG > 2). Gæta skal varúðar við meðferð slíkra sjúklinga.

Lyfjagjöf

Pixuvri er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi þess að nota lyfið í mænuvökva.

Ætlast er til að Pixuvri sé gefið sem hægt innrennsli í bláæð með síu í innrennslislínunni (á að minnsta kosti 60 mínútum) og ekki fyrr en lyfið hefur verið blandað með 5 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfslausn og þynnt frekar með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfslausn þar til heildarrúmmálið er 250 ml.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir pixantrón dímaleati eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Bólusetning með lifandi veirubóluefnum.
- Alvarleg beinmergsbæling.
- Óeðlileg lifrarstarfsemi á háu stigi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ávallt áður en meðferð með Pixuvri er hafin skal fara fram vandleg grunnmæling á fjölda blóðkorna, heildarmæligildum gallrauða í sermi, heildarmæligildum kreatínins í sermi og hjartastarfsemi með því að mæla útfallsbrot vinstri slegils (LVEF).

Mergbæling

Fram getur komið alvarleg mergbæling. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með Pixuvri er líklegt að vart verði við mergbælingu (daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og eitilfrumnafæð) þar sem mest ber á daufkyrningafæð. Þegar fylgt er ráðleggingum um skammt og tímasetningar er daufkyrningafæð venjulega skammvinn og nær laggildi sínu á 15.-22. degi eftir lyfjagjöf á 1., 8. og 15. degi og bati hefur venjulega náðst á 28. degi.

Nauðsynlegt er að fylgjast vandlega með blóðkornafjölda, þ.m.t. fjölda hvítkorna, rauðkorna, blóðflagna og heildarfjölda daufkyrninga. Nota má raðbrigða, blóðmyndandi vaxtarþætti samkvæmt leiðbeiningum stofnunarinnar eða ESMO (European Society for Medical Oncology). Íhuga ber að aðlaga skammtinn (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á hjarta

Breytingar á hjartastarfsemi, þ.m.t. lækkað útfallsbrot vinstri slegils eða banvæn hjartabilun, gætu komið fram meðan á meðferð með Pixuvri stendur eða í kjölfar hennar.

Virkur eða óvirkur hjarta- og æðasjúkdómur, undanfarandi meðferð með antracýklínum eða antracenedíónum, undanfarandi eða samtímis geislameðferð á miðmætissvæði eða samtímis notkun annarra lyfja með eiturverkanir á hjarta geta aukið hættuna á eiturverkunum á hjarta. Eiturverkanir á hjarta við notkun Pixuvri geta komið fram óháð því hvort hjartatengdir áhættuþættir eru fyrir hendi.

Sjúklingar með hjartasjúkdóm eða áhættuþætti á borð við grunnildi útfallsbrots vinstri slegils < 45% samkvæmt MUGA-myndgreiningu (multigrated radionuclide scan), klínískt marktæk einkenni frá hjarta og æðakerfi (sem eru 3. eða 4. stigs samkvæmt NYHA-skala [New York Heart Association]), hjartadrep á síðustu 6 mánuðum, alvarlegar hjartsláttartruflanir, háþrýsting sem ekki hefur tekist að ná stjórn á, hjartaöng sem ekki hefur tekist að ná stjórn á, eða hafa fengið skammta af doxórubicíni eða samsvarandi lyfi sem uppsafnaðir nema yfir 450 mg/m² eiga að gangast undir vandlegt mat á áhættu samanborið við ávinning af meðferð með Pixuvri áður en hún er gefin.

Fylgjast ber með hjartastarfsemi áður en meðferð með Pixuvri hefst og með reglulegu millibili upp frá því. Ef vart verður við eitruverkanir á hjarta meðan á meðferð stendur ber að meta áhættu samanborið við ávinning af áframhaldandi meðferð með Pixuvri.

Krabbamein sem fylgikvilli

Þróun blóðmeinsenda eins og bráðs kyrningahvítblæðis eða mergmisþroskaheilkennis (myelodysplastic syndrome) eru þekktir fylgikvillar meðferðar með krabbameinslyfjum sem innihalda antracyklín og aðra tóþóísómerasa-II hemla. Tilfelli bráðakrabbameina, þar með talið bráðs kyrningahvítblæðis (AML) og mergmisþroskaheilkennis (MDS), geta komið fram meðan á meðferð með Pixuvri stendur eða eftir að henni lýkur.

Sýking

Tilkynnt hefur verið um sýkingar í klínískum rannsóknum, þ.m.t. lungnabólgu, húðbeðsbólgu, berkjubólgu og sýklasótt (sjá kafla 4.8). Sýkingar hafa haft í för með sér innlögn á sjúkrahús, sýklasóttarlost og andlát. Sjúklingum með daufkyrningafæð er hættara við að fá sýkingar, en í klínískum rannsóknum varð hins vegar ekki vart aukins nýgengis ódæmigerðra sýkinga sem svara illa meðferð, eins og t.d. innvortis sveppasýkinga eða sýkinga af völdum tækifærissýkla á borð við *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri má ekki gefa sjúklingum með virka, alvarlega sýkingu eða sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóma sem geta gert þá enn næmari fyrir alvarlegum sýkingum.

Æxlislýsuheilkenni

Pixantrón getur framkallað þvagsýruhækkun í blóði sem afleiðingu víðtækrar þúrínsundrunar sem fylgir hröðu niðurbroti æxlisfrumna af völdum lyfsins (æxlislýsuheilkenni) og getur valdið blóðsaltaójafnvægi, sem getur leitt til nýrnaskaða. Mæla skal þvagsýrugildi, kalíum, kalsíumfosfat og kreatínín í blóði eftir meðferð hjá sjúklingum í mikilli hættu á að fá æxlislýsu (hækkaður laktatdehýdrógenasi [LDH], hátt æxlisrúmmál, hátt grunnildi þvagsýru eða fosfats í sermi). Vökvagjöf, lútun þvags og fyrirbyggjandi meðferð með allópúrínóli eða öðrum lyfjum til að hindra þvagsýruhækkun geta lágmarkað mögulega fylgikvilla æxlislýsuheilkennis.

Bólusetning

Bólusetning getur verið gagnslaus þegar hún er gefin meðan á meðferð með Pixuvri stendur. Ekki má fara í bólusetningu með lifandi veirubóluefnum vegna ónæmisbælingarinnar sem fylgir meðferð með Pixuvri (sjá kafla 4.3).

Leki lyfsins út fyrir æð

Ef lyfið lekur út fyrir æð skal hætta lyfjagjöfinni samstundis og hefja hana aftur í aðra bláæð. Þar sem Pixuvri veldur ekki blóðrumyndun er hættan á staðbundnum viðbrögðum eftir leka út fyrir æð í lágmarki.

Forvarnir gegn ljósnæmisviðbrögðum

Hætta á ljósnæmi er hugsanleg miðað við forklínískar upplýsingar *in vitro* og *in vivo* en ekki hefur verið tilkynnt um nein staðfest tilvik í klínískum rannsóknum. Sem forvörn ber að ráðleggja sjúklingum að vernda húðina gegn sól, m.a. með hlífðarfatnaði gegn sól og sólarvörn. Þar sem ljósnæmisviðbrögð af völdum flestra lyfja stafa af bylglengdum sem teljast til útfjólublárra A-geisla er mælt með að nota sólarvörn sem dregur í sig mikið af útfjólubláum A-geislum.

Sjúklingar á natríumskertu mataræði

Lyfið inniheldur u.þ.b. 43 mmól (1.000 mg) natríum í skammti eftir þynningu. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um neinar lyfjamilliverkanir hjá mönnum og engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá mönnum á milliverkunum við mismunandi lyf.

Rannsóknir á hamlandi áhrifum *in vitro*

Rannsóknir *in vitro* með algengustu tegundunum af cýtókróm P450 ísóensímum úr mönnum (þ.m.t. CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4) hafa leitt í ljós hugsanleg blönduð hamlandi áhrif á CYP1A2 og CYP2C8 sem geta skipt máli í klínísku tilliti. Ekki varð vart við neinar aðrar marktækar milliverkanir við CYP450 ísóensím sem skipta máli í klínísku tilliti.

Teófyllín: Við samtímis gjöf lyfsins teófyllíns, sem hefur þröngt lækningalegt hlutfall og umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP1A2, er fræðilegt tilefni til að hafa áhyggjur af að þéttni þessa hvarfefnis kunni að aukast og hafa í för með sér eitruverkanir af völdum teófyllíns. Fylgjast skal vandlega með mæligildum teófyllíns fyrstu vikurnar í kjölfar þess að meðferð með Pixuvri er hafin samhliða.

Warfarín umbrotnar að hluta fyrir tilstilli CYP1A2 og því er fræðilegt tilefni til að hafa áhyggjur af samtímis gjöf þess lyfs og þeim áhrifum sem hömlun á umbrotum þess gæti haft á fyrirhugaða verkun þess. Fylgjast ber með storkubreytum, og þá einkum INR-gildum (International Normalised Ratio), fyrstu dagana eftir að hafin er samhliða meðferð með Pixuvri.

Amitriptylín, halóperídól, klózapín, ondasetrón og própranolól umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2 og því er fræðilegt tilefni til að hafa áhyggjur af að samhliða meðferð með Pixuvri geti hækkað mæligildi í blóði.

Þó ekki hafi tekist að staðfesta hamlandi áhrif pixantróns á CYP2C8 ber að gæta varúðar við samtímis gjöf lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2C8, svo sem *repaglíníð, rósíglítazón eða paclitaxel*, t.d. með því að hafa vandlegt eftirlit með aukaverkunum.

Miðað við rannsóknir *in vitro* reyndist pixantrón vera hvarfefni himnuflutningspróteinanna P-gp/BRCP og OCT1 (P-glúkópróteins/próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini og lífræns katjónaflutningspróteins 1) og lyf sem blokka þessi flutningsprótein gætu dregið úr upptöku pixantróns í lifur og haft áhrif á hversu vel gengur að skilja það út. Hafa ber náið eftirlit með blóðkornafjölda við samtímis gjöf með lyfjum sem blokka slík flutningsprótein, á borð við cýklósporín A eða takrólímus, sem algengt er að nota til að hafa hemil á langvinnri græðlingshöfnun, og HIV-lyfjum á borð við rítónavír, saquínavír eða nelfínavír.

Þar að auki skal gæta varúðar við samfellda gjöf pixantróns samtímis lyfjum sem örva flutningspróteinmiðlað útfærði (efflux transport inducers), á borð við rífampicín, karbamazepín og glúkórtíkósteróíða, því útskilnaður pixantróns gæti aukist og valdið lækun á útsetningu þess í líkamanum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja ber konum á barneignaraldri og mökum þeirra að forðast þungun.

Konur og karlar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pixantróns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Pixuvri er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Pixuvri/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Pixuvri stendur.

Frjósemi

Eftir endurtekna gjöf Pixuvri, í skömmtum allt niður í 0,1 mg/kg/dag, greindist skammtaháð eistarýrnun hjá hundum. Þessi áhrif hafa ekki verið metin hjá mönnum. Eins og á við um önnur lyf úr þeim almenna flokki lyfja sem skemma DNA (deoxýríbósakjarnsýru) getur Pixuvri haft í för með sér skerta frjósemi. Þótt ekki sé búið að ganga úr skugga um áhrif á frjósemi er rétt í varúðarskygni að ráðleggja karlkyns sjúklingum að nota getnaðarvörn (og þá helst tálmaðvörn) meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur til að gefa nýjum sáðfrumum kost á að þroskast. Til að forðast hættuna á langvarandi ófrjósemi ber að íhuga geymslu sæðis í sæðisbanka.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki er þekkt hvort Pixuvri hafi áhrif á hæfni til aksturs bifreiðar eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Öryggi Pixuvri var metið hjá 407 sjúklingum.

Algengasta eiturverkunin er beinmergsbæling, einkum á frumum úr flokki daufkyrninga. Þó að nýgengi alvarlegrar mergbælingar með klínískum afleiðingum sé tiltölulega lágt hefur verið fylgst náið með sjúklingum sem fengið hafa meðferð með Pixuvri með tíðri blóðtalningu, einkum til að fylgjast með daufkyrningafæð. Nýgengi alvarlegra sýkinga var lágt og ekki varð vart við tækifærissýkingar sem tengjast veikluðu ónæmiskerfi. Þótt tíðni eiturverkana á hjarta, sem koma fram sem hjartabilun, virðist vera lægri en búast mætti við þegar notuð eru skyld lyf, á borð við antracyklín, er mælt með að fylgjast með útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) annað hvort með MUGA-myndgreiningu eða ómskoðun til að meta hvort fyrir hendi séu eiturverkanir á hjarta án klínískra einkenna. Reynsla af notkun pixantróns takmarkast við sjúklinga með útfallsbrot vinstri slegils $\geq 45\%$ og hjá flestum sjúklingunum eru mæligildin $\geq 50\%$. Takmörkuð reynsla er af notkun Pixuvri fyrir sjúklinga með umtalsverðari hættu á hjartavandamálum og einungis skal gefa slíkum sjúklingum Pixuvri innan vébanda klínískrar rannsóknar. Aðrar eiturverkanir, á borð við ógleði, uppköst og niðurgang, voru yfirleitt fátíðar, vægar, afturkræfar, viðráðanlegar og viðbúnar hjá sjúklingum sem fá meðferð með frumueitrandi lyfjum. Áhrif á lifrar- eða nýrnastarfsemi voru óveruleg eða ekki fyrir hendi.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun Pixuvri byggjast á lokagögnum úr öllum rannsóknum sem lokið er. Aukaverkanir eru taldar upp í töflu 3 hér í framhaldinu samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við Pixuvri í rannsóknum sem lokið hefur verið á Pixuvri, flokkaðar eftir tíðni		
Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>Algengar</i>	Sýking í tengslum við daufkyrningafæð, sýking í öndunarvegi, sýking
	<i>Sjaldgæfar</i>	Berkjubólga, hvítsveppasýking, húðbeðsbólga, ristill, heilahimnubólga, naglasýking, sveppasýking í munni, áblásturssótt í munni, lungnabólga, maga- og garnabólga af völdum salmonellu, sýklasóttarlost
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<i>Sjaldgæfar</i>	Æxli ágerist Bráðakrabbamein (þ.á m. frásagnir af AML og MDS)
Blóð og eitlar*	<i>Mjög algengar</i>	Daufkyrningafæð, hvítkornafæð, eartilfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð
	<i>Algengar</i>	Daufkyrningafæð með sóttthita, blóðkvilli
	<i>Sjaldgæfar</i>	Beinmergsbilun, rauðkyrningafjöldi
Ónæmiskerfi	<i>Sjaldgæfar</i>	Ofnæmi fyrir lyfinu
Efnaskipti og næring	<i>Algengar</i>	Lystarleysi, fosfatslækkun í blóði
	<i>Sjaldgæfar</i>	Þvagsýruhækkun, kalsíumlækkun í blóði, natríumlækkun í blóði
Gedræn vandamál	<i>Sjaldgæfar</i>	Kviði, svefnleysi, svefnröskun
Taugakerfi	<i>Algengar</i>	Bragðtruflanir, húðskynstruflun, höfuðverkur, svefnhöfgi
	<i>Sjaldgæfar</i>	Sundl, drungi
Augu	<i>Algengar</i>	Tárubólga
	<i>Sjaldgæfar</i>	Augþurrkur, glærubólga
Eyru og völungarhús	<i>Sjaldgæfar</i>	Svimi
Hjarta*	<i>Algengar</i>	Starfstruflun í vinstri slegli, hjartakvilli, blóðfylluhjartabilun, greinrof, hraðsláttur
	<i>Sjaldgæfar</i>	Hjartsláttartruflun
Æðar	<i>Algengar</i>	Fölvi, sýnilegar bláæðar, lágþrýstingur
	<i>Sjaldgæfar</i>	Bláæðakvilli
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Algengar</i>	Mæði, hósti
	<i>Sjaldgæfar</i>	Fleiðruvökvi, lungnabólga, nefrennsli
Meltingarfæri	<i>Mjög algengar</i>	Ógleði, uppköst
	<i>Algengar</i>	Munnbólga, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkir, munnþurrkur, meltingartruflanir
	<i>Sjaldgæfar</i>	Vélindisbólga, skynttruflun í munni, endaparmsblæðing
Lifur og gall	<i>Sjaldgæfar</i>	Hækkun gallrauða í blóði
Húð og undirhúð*	<i>Mjög algengar</i>	Uppliton á húð, hárlos
	<i>Algengar</i>	Hörundsroði, naglakvilli, kláði
	<i>Sjaldgæfar</i>	Nætursviti, depilblæðingar, dröfnútbrot, húðsár
Stoðkerfi og stoðvefur	<i>Algengar</i>	Beinverkir

Tafla 3 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við Pixuvri í rannsóknum sem lokið hefur verið á Pixuvri, flokkaðar eftir tíðni		
Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
	<i>Sjaldgæfar</i>	Liðverkur, liðbólga, bakverkur, vöðvaslappleiki, brjóstverkur frá stoðkerfi, stirðleiki í stoðkerfi, hálsverkur, verkur í útlím
Nýru og þvagfæri	<i>Mjög algengar</i>	Litað þvag
	<i>Algengar</i>	Prótein í þvagi, blóð í þvagi
	<i>Sjaldgæfar</i>	Þvagþurrð
Æxlunarfæri og brjóst	<i>Sjaldgæfar</i>	Tilefnislaus stinning getnaðarlíms
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Mjög algengar</i>	Þróttleysi
	<i>Algengar</i>	Þreyta, slímhúðarbólga, sótthiti, brjóstverkur, bjúgur
	<i>Sjaldgæfar</i>	Kuldahrollur, kuldi á stungustað, staðbundið viðbragð
Rannsóknaniðurstöður	<i>Algengar</i>	Hækkaður alanínámínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi, hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði, hækkað kreatínín í blóði
	<i>Sjaldgæfar</i>	Gallrauði í þvagi, fosfórþækkun í blóði, þvagefnishækkun í blóði, hækkun á gamma-glútamýltransferasa, hækkaður daufkyrningafjöldi, þyngdartap

* Aukaverkanir ræddar hér í framhaldinu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkanir á blóð og fylgikvillar daufkyrningafæðar

Eiturverkanir á blóð eru þær eiturverkanir sem oftast hafa komið fram, en yfirleitt hefur reynst auðvelt að vinna bug á þeim með meðferð með ónæmisörvandi lyfjum og stuðningi með blóðgjöf eftir þörfum. Þó að 3.-4. stigs daufkyrningafæð hafi komið oftar fram í slembiröðuðu rannsókninni hjá þeim sem fengu Pixuvri var hún í meirihluta tilvika án fylgikvilla, jökst ekki við endurtekna meðferð og hafði í för með lága tíðni af daufkyrningafæð með sótthita eða sýkingum. Mikilvægt er að ekki var venjan að grípa þyrfti til stuðnings með vaxtarþáttum og sjaldgæft var að gefa þyrfti blóðgjöf með rauðum blóðkornum og blóðflögum. (Sjá kafla 4.4.)

Eiturverkanir á hjarta

Í PIX 301 rannsókninni varð vart við lækkað útfallsbrot hjá 13 sjúklingum (19,1%) hjá hópnum sem fékk Pixuvri. Hjá 11 sjúklingum sem fengu meðferð með Pixuvri voru þessar aukaverkanir 1.-2. stigs og hjá 2 sjúklingum voru þær 3. stigs. Þessar aukaverkanir voru skammvinnar og ekki í hlutfalli við skammt af Pixuvri. Hjartabilun (bæði hjartabilun og hjartabilun með bjúg skv. MedDRA flokkunarkerfinu) kom fram hjá 6 sjúklingum (8,8%) sem fengu meðferð með Pixuvri (2 sjúklingar með 1.-2. stig, 1 sjúklingur með 3. stig og 3 sjúklingar með 5. stig). Þrjár sjúklingar með Pixuvri (4,4%) voru með hraðslátt, hjartsláttartruflanir, sínushraðslátt eða hægslátt.

Ráðlagt er að meta hjartað fyrir meðferð með MUGA-myndgreiningu eða ómskoðun, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti sem auka hættuna á eiturverkunum á hjarta. Íhuga ber að endurtaka MUGA-myndgreiningu eða ómskoðun til að reikna út útfallsbrot vinstri slegils hjá sjúklingum með áhættuþætti á borð við með mikla uppsafnaða útsetningu antracyklína úr fyrri meðferð eða marktækan hjartasjúkdóm fyrir meðferð. (Sjá kafla 4.4.)

Aðrar algengar eiturverkanir

Upplitun húðar og litað þvag eru þekktar aukaverkanir sem tengjast Pixuvri-gjöf vegna litar efnasambandsins (blátt). Upplitun húðar hverfur venjulega á fáeinum dögum til vikum eftir því sem lyfið hreinsast brott.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engar tilkynningar liggja fyrir um ofskömmtun Pixuvri.

Stakir skammtar af pixantróni, allt upp í 158 mg/m², hafa verið gefnir í klínískum rannsóknum, þar sem notaðir voru stighækkandi skammtar, án þess að fram kæmu vísbendingar um skammtaháðar eiturverkanir.

Í ofskömmtunartilviki er ráðlagt að veita stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, antracýklín og skyld efni.

ATC flokkur: L01DB11.

Verkunarháttur

Virka innihaldsefnið í Pixuvri er pixantrón, frumueitrandi aza-antracenedíón.

Ólíkt samþykktum antracýklínunum (doxórubicín og öðrum) og antracenedíónum (mítóξανtróni) er pixantrón einungis veikur blokki gegn tóþóísómerasa II. Ólíkt antracýklínunum eða antracenedíónum hefur pixantrón þar að auki bein alkýlerandi áhrif á DNA og myndar stöðug DNA-viðhengi (DNA adducts) og krosstengsl (double-strand breaks). Þar sem það felur í sér niturheterófrumeind (nitrogen heteroatom) í hringuppbyggingunni og er ekki með ketónhópa, er jafnframt minni hætt á að pixantrón myndi hvarfgjarnar súrefnissameindir, bindi járn og myndi alkóhólumbrotsefni sem talin eru valda eiturverkunum antracýklína á hjarta. Vegna einstakrar uppbyggingar sinnar framkallaði pixantrón óverulegar eiturverkanir á hjarta í dýralíkönunum samanborið við doxórubicín eða mítóξανtrón.

Víðtæk aftursýn þýðisgreining á lyfjahvörfum/lyfhrifum (PK/PD-greining) úr 1. stigs rannsóknum og samsettum lyfjameðferðum (1./2. stigs) leiddu í ljós að fylgni var milli skömmtunar Pixuvri og lifunar án versunar og 2.-3. stigs dauftyfningafæðar.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Pixuvri í einlyfjameðferð voru metin í fjölsetra, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við virkt efni hjá sjúklingum með margendurtekin eða þralát og ágeng B-frumu eitilæxli önnur en Hodgkins-sjúkdóm sem höfðu áður fengið minnst tvær fyrri meðferðir (PIX301). Í þessari rannsókn var 140 sjúklingum slembiraðað (1:1) annað hvort í meðferð Pixuvri eða einlyfja krabbameinslyfsmeðferð sem rannsóknarlæknir mátti velja fyrir samanburðararminn. Gott jafnvægi var á lýðfræðilegum breytum og auðkennum sjúkdómsins í upphafi rannsóknarinnar hjá sjúklingum í meðferðarhópunum tveimur og ekki varð vart við neinn tölfraðilega marktækan mismun. Að því er varðar rannsóknina í heild var miðgildi aldurs sjúklinga 59 ár, 61% voru karlkyns, 64% voru af hvíta kynstofninum, 76% voru með sjúkdóm á III./IV. stigi skv. Ann Arbor skala við upphaf rannsóknarinnar, hjá 74% töldust horfur vera ≥ 2 við upphaf rannsóknarinnar á IPI-skala (International Prognostic Index) og 60% höfðu fengið ≥ 3 fyrri krabbameinslyfjameðferðir. Sjúklingar með möttulfrumueitilæxli (mantle cell lymphoma) voru ekki teknir með í meginrannsókninni. Í PIX 301 var þess krafist að sjúklingar hefðu verið næmir fyrir fyrri meðferð með antracýklíni (staðfest eða óstaðfest full svörun eða hlutasvörun).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með rítúxímabi (38 sjúklingar í Pixuvri-arminum og 39 sjúklingar í samanburðararminum).

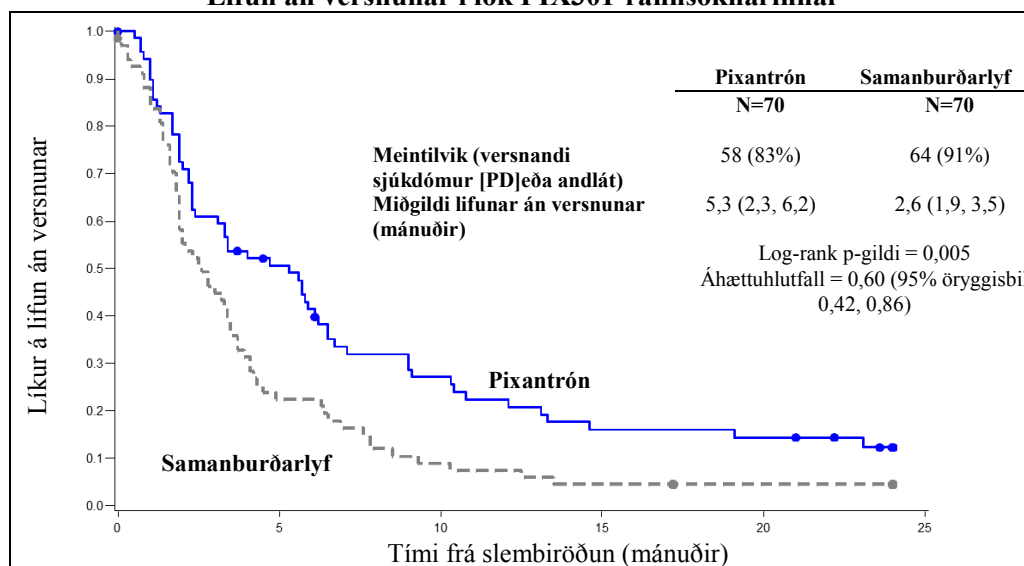
Æxlissvörun var metin af sjálfstæðum miðlægum og blinduðum matshópi í samræmi við fyrirmæli alþjóðlegrar vinnusmiðju sem sá um að staðla svörunarskilmerki fyrir B-frumu eítílæxli önnur en Hodgkins-sjúkdóm. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Pixuvri var hlutfall fullrar svörunar og óstaðfestar fullrar svörunar (CR/CRu) marktækt hærra, og hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) var jafnframt hærra, samanborið við samanburðarhópinn (sjá töflu 4).

Tafla 4						
Yfirlit yfir svörun samkvæmt sjálfstæðum matshópi (allt þýðið = ITT, Intent to Treat Population)						
	Meðferðarlök			Lök rannsóknar		
	Pixuvri (n=70)	Samanburðar- lyf (n=70)	P- gildi	Pixuvri (n=70)	Samanburðar- lyf (n=70)	P- gildi
Full svörun/óstaðfest full svörun (CR/CRu)	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	0,009
Full svörun (CR)	8 (11,4%)	0 (0%)		11 (15,7%)	0 (0,0%)	
Óstaðfest full svörun (CRu)	6 (8,6%)	4 (5,7%)		6 (8,6%)	5 (7,1%)	
ORR= full svörun, óstaðfest full svörun og hlutasvörun	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001
Nákvæmnispróf Fishers var notað til að bera saman hlutföll hjá hópum sem fengu Pixuvri og samanburðarhópum sem fengu annað krabbameinslyf.						

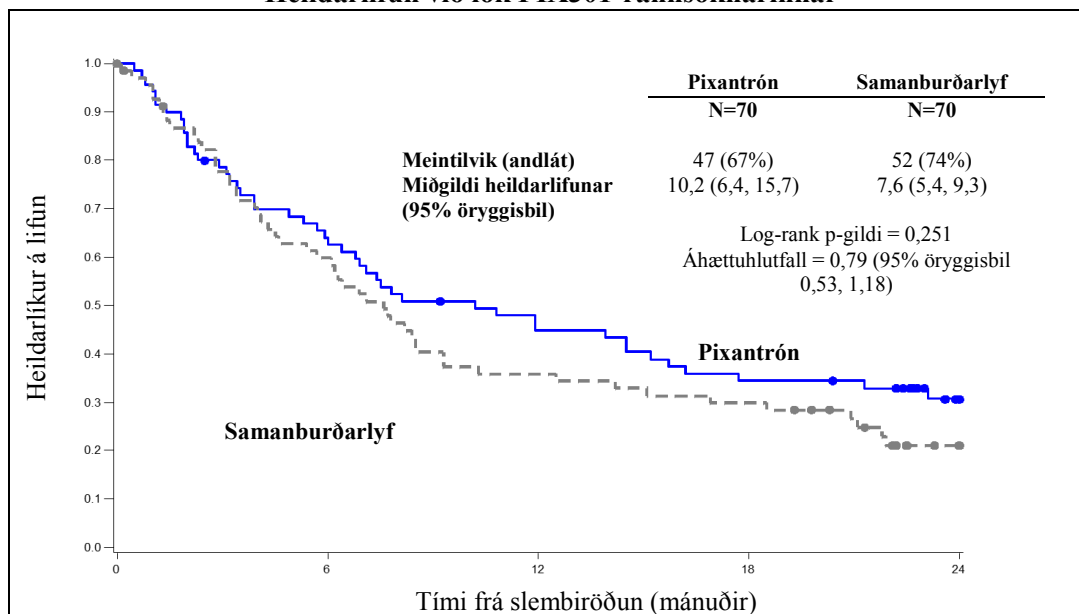
Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Pixuvri varð 40% bati á lifun án versnunar samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með samanburðarlyfjum. Miðgildi lifunar án versnunar reyndist 2,7 mánuðum lengra (áhættuhlutfall [HR]=0,60, Log-rank próf p=0,005) (sjá mynd 1 hér í framhaldinu).

Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Pixuvri var 2,6 mánuðum lengra samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með samanburðarlyfi (áhættuhlutfall=0,79, Log-rank próf p=0,25) (sjá mynd 2 hér í framhaldinu).

Mynd 1
Lifun án versunar í lok PIX301-rannsóknarinnar



Mynd 2
Heildarlifun við lok PIX301-rannsóknarinnar



Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með ritúxímabi reyndist ávinningur af meðferð með Pixuvri einnig betri en af samanburðarlyfi að því er varðar svörunarhlutfall í heild (31,6% við notkun Pixuvri samanborið við 17,9% við notkun samanburðarlyfs) og miðgildi lifunar án versunar (3,3 mánuðir við notkun Pixuvri samanborið við 2,5 mánuði við notkun samanburðarlyfs). Hins vegar hefur ávinningur af notkun Pixuvri ekki verið staðfestur þegar það er notað sem fimmta eða seinni meðferð hjá sjúklingum sem svöruðu ekki síðustu meðferð og afar takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þann hóp sjúklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pixuvri hjá ungbörnum frá fæðingu til innan við 6 mánaða aldurs á þeim grundvelli að B-frumu eitilæxli önnur en Hodgkins-sjúkdómur koma ekki fyrir hjá þessum tiltekna undirhópi barna.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Pixuvri hjá sjúklingum frá 6 mánaða til innan við 18 ára með B-frumu eitilæxli önnur en Hodgkins-sjúkdóm (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir Samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir gjöf í bláæð náði plasmabéttni pixantróns hámarksbéttni við lok innrennslisins og lækkaði síðan samkvæmt fjölveldisfalli (poly-exponentially). Lyfjahvörf Pixuvri voru skammtaháð á skammtabilinu 3 mg/m² til 105 mg/m² og ekki varð vart við neinn umtalsverðan mun eftir því hvort lyfið var gefið sem einlyfjameðferð eða í rannsóknum á samsettri meðferð. Taflan hér í framhaldinu sýnir meðalskömmun lyfsins í einlyfjameðferð:

Skammtur af Pixuvri (mg/m ²)	Fjöldi sjúklinga	AUC (0-24klst.) (ng.klst./ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Í greiningu á upplýsingum um lyfjahvörf hjá rannsóknarþýði, þar sem skráður skammtur sem ætlunin var að gefa var 50 mg/m² af pixantróni, var miðgildi skömmunar í 28 daga lyfjagjafarlotu 6.320 ng.klst./ml (90% öryggisbil, 5.990-6.800 ng.klst./ml), við notkun 3 skammta / 4 vikna lotu.

Dreifing

Dreifingarrúmmál Pixuvri er víðtækt, þ.e. 25,8 l, og u.þ.b. 50% af lyfinu binst plasmapróteinum.

Umbrot

Acetýleruð umbrotsefni eru helstu umbrotsafurðir pixantróns. Hins vegar hefur umbreyting pixantróns *in vitro* í acetýleruð umbrotsefni, annað hvort fyrir tilstilli N-acetyltransferasa 1 (NAT1) eða N-acetyltransferasa 2 (NAT2), reynst afar takmörkuð. Í þvagi úr mönnum skildist efnasambandið aðallega út óbreytt og afar lítið magn fannst af I. fasa og II. fasa acetýleruðum umbrotsefnum. Þar af leiðandi virðast umbrot ekki vera mikilvæg brotthvarfsleið fyrir pixantrón. Aceýleruð umbrotsefni voru lyfjafræðilega óvirk og stöðug hvað umbrot varðar.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun pixantróns úr plasma hefur reynst vera miðlungshá til há, eða sem nemur 72,7 l/klst., og útskilnaður þess úr nýrum hefur reynst vera lágur, þ.e. innan við 10% af gefnum skammti á 0-24 klst. Lokahelmingunartími var á bilinu 14,5 til 44,8 klst. Meðalgildi var 23,3 ± 8,0 (n=14, frávikshlutfall=34%) og miðgildi var 21,2 klst. Vegna þess hve framlag nýrnaúthreinsunar er takmarkað fer úthreinsun úr plasma aðallega fram annars staðar en í nýrum. Pixuvri getur umbrotnað í lifur og/eða skilist út í galli. Þar sem umbrot virðast vera takmörkuð gæti útskilnaður óbreytts pixantróns í galli verið helsta brotthvarfsleiðin. Úthreinsun í lifur er nálægt plasmaflæði gegnum lifur, sem bendir til þess að útdrattarhlutfall í lifur sé hátt og þar af leiðandi að brotthvarf virka móðurefnisins gangi vel fyrir sig. Upptaka pixantróns í lifur fer hugsanlega fram fyrir tilstilli virkra OCT1-flutningspróteina (lífrænna katjónaflutningspróteina 1) og útskilnaður í gall fyrir tilstilli P-gp (P-glykópróteins) og BCRP (próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini).

Pixantrón hafði einungis væga eða enga getu til að blokka flutningskerfi P-gp, BCRP og BSEP (útflutningspumpu gallsalts) *in vitro*.

Pixantrón blokkaði flutning metformíns fyrir tilstilli OCT1 *in vitro* en ekki er búist við að það blokki OCT1 *in vivo* þegar þéttinn er á því bili sem á við í klínísku tilliti.

Pixantrón hafði lítil blokkunaráhrif á upptökuflutningspróteinin OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf pixantróns hafa reynst vera línuleg á breiðu skammtabili, frá 3 mg/m² til 105 mg/m².

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Fram hafa komið tengsl milli skömmtunar pixantróns í plasma og fjölda daufkyrninga.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eftir að stakur skammtur af Pixuvri, af stærðargráðunni 29 mg/kg og 38 mg/kg, var gefinn í bláæð varð vart við skyndidaða hjá músunum (skammtur sem olli dauða 10% þýðis (LD10) = 114 mg/m²). Vart varð við fækkun hvítkorna og rauðkorna og breytingar á beinmerg, milta, nýrum og eistum. Tilkynt var um svipaðar niðurstöður hjá rottum og hjá hundum þegar skammturinn var 116 mg/m². Hjá hundum komu hraðsláttur og breytingar á hjartalínuriti fram strax eftir meðferð.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hjá músunum, rottum og hundum voru helstu niðurstöður eiturverkanir á beinmerg, eiturverkanir á nýru (nema hjá hundum) og eistnaskaði.

Hjá hundum olli Pixuvri, sem gefið var í skammtinum 0,5 til 0,9 mg/kg í sex lotur, ekki bana eða alvarlegum klínískum einkennum, þ.m.t. breytingum á hjartalínuriti eða líkamspýngd. Karldýr voru viðkvæmari fyrir meðferð að því er varðar fækkun á hvítkornum og blóðflögum (afturkræf) og eitileyðingu (lymphoid depletion, milta og hóstarkirtill) og einnig umtalsverðar eiturverkanir á æxlunarfæri, eins og búast má við af frumueitrandi lyfjum. Að undanskilinni skammvinnri hækkun á skömmtun hjá kvendýrum eftir þriðju lyfjalotuna var enginn umtalsverður mismunur á lyfjahlvörfum. Hins vegar varð vart örlítið hærri skömmtunar hjá karl- en kvendýrum.

Hjá hundum hafði meðferð ekki áhrif á hjartað, þar sem engar breytingar á hjartalínuriti varð vart á mismunandi tímaseiðum meðferðar, og ekki varð heldur vart neinna breytinga á hjarta sem sjást með berum augum – og við vefjameinafræðirannsóknir. Á svipaðan hátt sáust ekki áhrif á starfsemi og vefjafræðilega uppbyggingu í nýrum hvorki í 4 né 26 vikna rannsóknunum.

Metnar voru mögulegar eiturverkanir Pixuvri á hjarta samanborið við jafnvirka skammta af doxórubicíni og mítoxantróni hjá músunum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og músunum sem höfðu áður fengið meðferð með doxórubicíni. Allt upp í 27 mg/kg af pixantrón dímaleati, sem gefin voru tvisvar í viku í 4 vikur, framkölluðu engar eiturverkanir á hjarta, en hins vegar ollu allir prófaðir skammtar af mítoxantróni (0,6, 1,6 og 1,5 mg/kg), eins og við var að búast, eiturverkunum á hjarta. Pixuvri framkallaði vægan nýrnakvilla. Einnig var sýnt fram á óverulegar eiturverkanir á hjarta af völdum Pixuvri þegar gefnar voru endurteknar lotur af sömu skömmtum.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðafni staðfestu að lyfið geti valdið litningabrenslun í spendýrafrumum *in vitro* og *in vivo*. Pixuvri reyndist hafa stökkbreytandi áhrif í Ames-prófi, jók fjölda litningagalla í eitilfrumum úr mönnum og jók tíðni smákjarna *in vivo*.

Pixuvri olli eiturverkunum á móður og fóstur hjá rottum og kaninum, jafnvel við notkun svo lítills skammts sem 1,8 mg/kg, sem gefinn var á 9.-11. degi meðgöngu og hærri skammtar ollu fósturláti og algerum fósturvísishvörfum. Eiturverkanir á fósturvísi einkenndust af lækkaðri meðalþýngd fóstura, vansköpunum á fósturum og ófullkominni eða seinkaðri beinmyndun hjá fósturum. Engar langtímarannsóknir hafa verið gerðar á dýrum til að staðfesta hvort Pixuvri geti haft krabbameinsvaldandi áhrif. Engin rannsókn var gerð á staðbundnu þoli.

Pixuvri hefur reynst valda eiturverkunum sem virkjast í ljósi (phototoxic effects) á 3T3 frumur *in vitro*.

Í rannsókn á þyrpingarmyndandi einingum (Colony Forming Units) hjá músum voru eiturverkanir á beinmerg af völdum Pixuvri og mítoxantróns svipaðar þegar gefinn var skammtur sem veldur dauða 10% þýðis (LD10: 38 mg/kg pixantrón dímaleat og 6,1 mg/kg mítoxantrón).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð.
Laktósaeinhýdrat.
Natríumhýdroxíð (til sýrustillingar).
Saltsýra (til sýrustillingar).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

5 ár.

Blönduð og þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir að lyfið hefur verið tekið í notkun í 24 klst. við stofuhita (15°C til 25°C) og útsetningu fyrir dagsljósi í hefðbundnum innrennslispokum úr pólýetýleni.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki gefið strax eru geymslutími og aðstæður eftir að lyfið hefur verið tekið í notkun og áður en það er gefið á ábyrgð notanda og ekki ætti venjulega að bíða lengur en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og vottaðar smitsæfðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I, með bútýlgúmmítappa með álinnsigli og rauðu plastloki, sem inniheldur 50 mg pixantrón dímaleat, sem samsvarar 29 mg af pixantróni. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun og þynning

Blandið á smitsæfðan hátt 5 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfslausn út í hvert 29 mg hettuglas. Frostþurrkaði stofninn ætti að leysast algerlega upp á 60 sekúndum þegar glasið er hrist. Þá verður til dökkblá lausn með pixantróni í þéttinni 5,8 mg/ml.

Dragið upp á smitsæfðan hátt það rúmmál sem þarf til að fá skammtinn sem ætlunin er að nota (byggt á 5,8 mg/ml þéttni) og flytjið það yfir í 250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfslausn. Lokþéttni pixantróns í innrennslispokanum á að vera lægri en 580 míkrogrömm/ml miðað við blandaða lyfið sem bætt er í pokann. Ekki hefur verið gengið úr skugga um samrýmanleika við aðra þynningarvökva. Eftir flutning ber að blanda innihaldinu í innrennslispokanum vandlega saman. Blandan á að vera tær og dökkblá lausn.

Nota á slöngusúr í innrennslislínuna úr pólýetersúlfóni með 0,2 µm gatastærð meðan verið er að gefa þynnta Pixuvri-lausn.

Pixuvri er frumueitrandi lyf. Forðast skal snertingu við augu og húð. Nota ber hanska, grímur og hlífðargleraugu við meðhöndlun Pixuvri og meðan á aðgerðum til að koma í veg fyrir mengun stendur.

Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Pixuvri er einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi, þ.m.t. efnunum sem notuð eru til að blanda, þynna og gefa lyfið, í samræmi við gildandi reglur um frumueitrandi lyf.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/764/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. maí 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frakkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Að framkvæma slembiraðaða, 3. stigs samanburðarrannsókn (PIX306) á pixantrón-rítúxímabi samanborið við gemcitabín-rítúxímab hjá sjúklingum með	31. desember 2018

Lýsing	Tímamörk
<p>ágeng B-frumu eitilæxli önnur en Hodgkins-sjúkdóm, sem fengu ekki bata af fyrstu meðferð með CHOP-R krabbameinslyfjum, uppfylla ekki skilyrðin til að gangast undir samgena stofnfrumuígræðslu (sem aðra meðferð) eða hafa ekki fengið bata af samgena stofnfrumuígræðslu (sem þriðju eða fjórðu meðferð). Leggja skal fram skýrslu um klínísku rannsóknina.</p>	

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Pixuvri 29 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pixantrón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur pixantrón dímaleat sem samsvarar 29 mg af pixantróni. Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni pixantrón dímaleat sem samsvarar 5,8 mg af pixantróni.

3. HJÁLPAEFNI

Laktósaeinhýdrat, natríumklóríð, saltsýra, natríumhýdroxíð. Inniheldur natríum, sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pakkningastærð er 1 hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Blandið og þynnið fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumueitrandi: Meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/764/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Pixuvri 29 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pixantrón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur pixantrón dímaleat sem samsvarar 29 mg af pixantróni. Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni pixantrón dímaleat sem samsvarar 5,8 mg af pixantróni.

3. HJÁLPAEFNI

Laktósaeinhýdrat, natríumklóríð, saltsýra, natríumhýdroxíð. Inniheldur natríum, sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Blandið og þynnið fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumueitrandi: Meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/764/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pixuvri 29 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pixantrón

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pixuvri og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pixuvri
3. Hvernig nota á Pixuvri
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pixuvri
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pixuvri og við hverju það er notað

Pixuvri er flokkað eftir verkun sinni í lyfjaflokk sem nefnist „æxlishefjandi lyf“. Þau eru notuð til meðferðar við krabbameini.

Pixuvri er notað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með eitilæxli önnur en Hodgkins-sjúkdóm sem margoft hafa tekið sig upp eða eru illvíg og svara ekki meðferð. Pixuvri drepur krabbameinsfrumur með því að bindast við DNA og valda þannig frumudauða. Það er notað fyrir sjúklinga með krabbamein sem hefur ekki svarað meðferðum með öðrum krabbameinslyfjum eða endurtekið sig í kjölfar þeirra.

2. Áður en byrjað er að nota Pixuvri

Ekki má nota Pixuvri:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pixantrón dímaleati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef nýlega hefur verið gengist undir bólusetningu.
- ef staðfest hefur verið að lágur fjöldi rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna hafi verið þrálátur og langvarandi.
- ef fyrir hendi eru mjög alvarleg lifravarvandamál.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Pixuvri er notað:

- ef staðfest hefur verið að fjöldi hvítra blóðkorna sé afar lágur.

- ef fyrir hendi er hjartasjúkdómur eða hár blóðþrýstingur sem ekki hefur tekist að ná stjórn á, einkum ef hjartabilun hefur verið staðfest eða fram hefur komið hjartaáfall á síðustu sex mánuðum.
- ef fyrir hendi er sýking.
- ef gengist hefur verið undir krabbameinsmeðferð einhvern tíma áður.
- ef fylgt er sérstöku natríumskertu mataræði.
- ef tekin eru önnur lyf sem gætu haft milliverkanir við Pixuvri (sjá „Notkun annarra lyfja“ hér í framhaldinu).

Næmi húðar gagnvart sólarljósi

Meðan á meðferð með pixantróni stendur skal halda í lágmarki eða forðast veru í sólarljósi, hvort sem er náttúrulegu eða frá lömpum (sólarlömpum til brúnkumeðferðar eða meðferðar með útfjólubláum A-/B-geislum). Ef fyrirhuguð er vera í sólarljósi ber að klæðast hlífðarfatnaði gegn sólinni og nota sólarvörn sem dregur í sig mikið af útfjólubláum A-geislum.

Börn og unglíngar

Ekki má gefa börnum undir 18 ára aldri Pixuvri, því engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með lyfinu hjá börnum og unglíngum.

Notkun annarra lyfja samhliða Pixuvri

Látið lækninn vita öll um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er afar mikilvægt þar sem notkun fleiri en eins lyfs á sama tíma getur eflt eða veikt áhrif lyfjanna. Ekki má nota Pixuvri samhliða öðrum lyfjum nema læknirinn hafi staðfest að það sé óhætt. Einkum ber að gæta þess að láta lækninn vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er notað eða hefur nýlega verið notað:

Látið lækninn vita ef notuð eru lyf á borð við:

- Warfarín til að hindra blóðtappamyndun.
- Teófýllín til meðferðar við lungnasjúkdómum, eins og lungnaþembu eða astma.
- Amitríptýlín til meðferðar við þunglyndi.
- Olanzapín, klózapín til meðferðar við geðklofa eða geðhvarfasýki.
- Halóperídól til meðferðar við kvíða og svefnleysi.
- Ondasetrón til að fyrirbyggja ógleði og uppköst meðan á meðferð með krabbameinslyfjum stendur.
- Própranolól til meðferðar við háum blóðþrýstingi.

Notkun Pixuvri með mat eða drykk

Óþarf er að breyta mataræði eftir meðferð með Pixuvri nema læknirinn gefi fyrirmæli um það.

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

Ekki má gefa þunguðum konum Pixuvri því það getur valdið ófæddum börnum skaða. Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Nota verður örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Pixuvri stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þetta gildir bæði um konur sem geta orðið þungaðar og karla sem geta feðrað barn meðan Pixuvri er notað.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Pixuvri stendur.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað hvort Pixuvri hafi áhrif á hæfni til aksturs bifreiðar eða notkunar véla.

Upplýsingar fyrir sjúklinga á natríumskertu mataræði

Lyfið inniheldur u.þ.b. 43 mmól (1.000 mg) natríum í skammti eftir þynningu. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

3. Hvernig nota á Pixuvri

Hve mikið af Pixuvri er gefið

Magnið (skammturinn) af Pixuvri sem gefið verður veltur á líkamsyfirborði í fermetrum (m²). Í útreikningi á því er stuðst við hæð og þyngd. Einnig verður tekið mið af niðurstöðum úr blóðprufum og sjúkdómsástandi. Ráðlagður skammtur er 50 mg/m². Ef nauðsyn krefur mun læknirinn aðlaga skammtinn meðan á meðferð stendur.

Læknirinn lætur gera nokkrar rannsóknir áður en Pixuvri er gefið.

Hve oft Pixuvri er gefið

Pixuvri er gefið á 1., 8. og 15. degi af hverri 28 daga lotu í allt að 6 lotur.

Áður en innrennslið hefst kunna að verða gefin lyf til að fyrirbyggja eða draga úr hugsanlegum viðbrögðum við Pixuvri, t.d. lyf til að fyrirbyggja ógleði.

Hvernig Pixuvri er gefið

Pixuvri er gefið með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð). Hjúkrunarfræðingur eða læknir sér um lyfjagjöfina.

Hve langan tíma innrennslið tekur

Innrennslið tekur u.þ.b. eina klukkustund nema annað sé tekið fram.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Innrennsliðsviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur komið fram verkur/roði á stungustað meðan á innrennsli Pixuvri stendur. Látið þann sem gefur innrennslið tafarlaust vita ef vart verður við verk eða ef stungustaðurinn verður rauður. Vera kann að hægja þurfi á innrennslinu eða stöðva það. Þegar þessi einkenni hverfa eða batna er unnt að halda innrennslinu áfram.

Pixuvri er dökkblátt á litinn og í nokkra daga eftir innrennsli Pixuvri getur komið fram blámi á húð og augum og einnig getur þvag upplitast og orðið bláleitt. Upplitun húðar hverfur venjulega á fáeinum dögum til vikum eftir því sem lyfið hreinsast brott.

Sýkingar

Látið lækninn vita ef einkenni um sýkingu koma fram (t.d. sótthiti, kuldahrollur, erfiðleikar við að anda, hósti, sár í munni, erfiðleikar við að kyngja eða alvarlegur niðurgangur) eftir meðferð með Pixuvri. Tilhneiging til sýkingar gæti aukist eftir meðferð með Pixuvri.

Hjarta

Fyrir gæti komið að meðferðin dragi úr dælustarfsemi hjartans eða jafnvel að fram komi alvarlegur sjúkdómur sem kallast hjartabilun, einkum ef hjartastarfsemi var ekki sem skyldi strax þegar meðferð með Pixuvri hófst. Læknirinn mun fylgjast með hjartastarfsemi ef einhver merki eru um áhrif á hjartað.

Látið lækninn vita ef einhverrar af eftirtöldum aukaverkunum virðist hafa orðið vart.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af 10 einstaklingum):

- velgja, uppköst
- upplitun húðar
- hárþynning eða hárlos
- óeðlilegur litur á þvagi
- líkamlegt máttleysi

- lágur fjöldi hvítra blóðkorna, lágur fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi) og lágur fjöldi blóðflagna (getur skapað þörf fyrir blóðgjöf).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af 100 einstaklingum):

- sýking, á borð við lungnasýkingu, húðsýkingar, sýkingar ásamt fækkun hvítra blóðkorna, þruska
- sóttthiti
- bragðtruflanir
- óeðlileg tilfinning í húð, á borð við dofa, náladofa, stingi (húðskynstruflun)
- höfuðverkur
- syfja
- þreyta
- bólga í augum (tárubólga)
- niðurgangur
- verkur í kviði
- bólga og/eða sáramyndun í kverkum og munni
- munnþurrkur, hægðatregða, meltingartregða, lystarleysi
- húðbreytingar á borð við roða og kláða í húð, naglabreytingar
- hjartaskaði, minnkuð geta hjartans til að dæla blóði, rof á leiðni rafboða í hjarta, ójafn eða hraður hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur
- sýnilegar bláæðar á húð, fól húð
- mæði, hósti
- blóð í þvagi
- of mikið prótein í þvagi
- þroti á fótleggjum eða ökklum eða öðrum líkamshlutum
- beinverkir
- brjóstverkur
- lág mæligildi fosfats í blóði
- óeðlilegar niðurstöður í lifrar- eða nýrnaprófum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af 1.000 einstaklingum):

- alvarlegar sýkingar á borð við sýklasóttarlost, berkjubólgu, lungnabólgu, hvítsveppasýkingu, húðbeðsbólgu, heilahimnubólgu, maga- og garnabólgu
- veirusýkingar á borð við ristil eða endurvirkjun á öðrum veirum á borð við áblásturssótt í munni
- taugaveiklun, svefnleysi
- orkuleysi
- sundl, svimi
- augnþurrkur
- dofi í munni
- sýking í hornhimnu
- ofnæmi gegn lyfinu
- lækkun á mæligildi kalsíum og natríum í blóði; hækkun á mæligildi þvagsýru í blóði
- bólga eða vökvasöfnun umhverfis lungu
- nefrennsli
- blæðing t.d. í þörmum, purpurarauðir blettir á líkamanum vegna rofinna æða
- erting í bláæð
- nætursviti
- óreglulegur hjartsláttur
- tilefnislaus stinning getnaðarlíms
- útbrot og/eða sáramyndun á húð
- verkur, þroti, máttleysi, stirðleiki í liðamótum eða vöðvum
- minnkuð þvagframleiðsla
- þyngdartap
- aukinn gallrauði í blóði eða þvagi
- vélindisbólga

- verkur í hálsi, baki, útlimum
- naglasýking
- æxli ágerist
- ný krabbamein í beinmerg eða blóði, eins og brátt kynningahvítblæði (AML) eða mergmisþroskaheilkenni (MDS)
- beinmergsbilun
- hækkun rauðkyrninga í blóði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pixuvri

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Pixuvri inniheldur ekkert sem hindrar bakteríuvöxt og því er mælt með að nota það tafarlaust eftir blöndun. Ef það er ekki gefið tafarlaust eru geymslutími og aðstæður eftir að lyfið er tekið í notkun og áður en það er gefið á ábyrgð notanda og ekki ætti venjulega að bíða lengur en í 24 klst. við 2°C til 8°C.

Blönduð pixantrónlausn er stöðug í allt að 24 klst. við stofuhita (15°C til 25°C) í hefðbundnum innrennslispokum.

Pixuvri er einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi, þ.m.t. efnum sem notuð eru til að blanda, þynna og gefa lyfið, í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pixuvri inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pixantrón. Hvert hettuglas inniheldur 50 mg pixantrón dímaleat (sem samsvarar 29 mg af pixantróni).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, natríumhýdroxíð, saltsýra og natríumklóríð.

Lýsing á útliti Pixuvri og pakkningastærðir

Pixuvri er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Stofninn er dökkblár útlits og er afgangur í hettuglösum sem innihalda 29 mg af pixantróni. Pakkningastærð: 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Ítarlegar leiðbeiningar fyrir notendur**LESIÐ ALLAR LEIÐBEININGARNAR UM UNDIRBÚNING ÁÐUR EN LYFIÐ ER BLANDAD****Sérstakar varúðarreglur við notkun**

Pixuvri er lyf við krabbameini sem er skaðlegt fyrir frumur; gæta skal varúðar við meðhöndlun. Forðast skal snertingu við augu og húð. Nota ber hanska, grímur og hlífðargleraugu við meðhöndlun og meðan á aðgerðum til að koma í veg fyrir mengun stendur. Ef Pixuvri (frostþurrkaður stofn eða blönduð lausn) kemst í snertingu við húð skal samstundis þvo húðina og skola slímhúðir vandlega með vatni.

Blöndun/undirbúningur fyrir gjöf í bláæð

Hvert einnota hettuglas af Pixuvri inniheldur pixantrón dímaleat sem samsvarar 29 mg af pixantróni. Eftir blöndun með 5 ml af 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríð stungulyfi inniheldur hver ml af þykkni pixantrón dímaleat sem samsvarar 5,8 mg af pixantróni.

Blandið með smitsæfðum aðferðum 5 ml af 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríð stungulyfslausn út í hvert 29 mg hettuglas. Stofninn ætti að leysast algerlega upp á 60 sekúndum þegar glasið er hrist. Þá verður til dökkblá lausn með pixantróni í þéttinni 5,8 mg/ml.

Dragið upp með smitsæfðum aðferðum það rúmmál sem þarf til að fá skammtinn sem ætlunin er að nota (byggt á 5,8 mg/ml þéttni) og flytjið það yfir í 250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríð stungulyfslausn. Ekki hefur verið gengið úr skugga um samrýmanleika við aðra

þynningarvökva. Eftir flutning ber að blanda innihaldinu í innrennslispokanum vandlega saman. Blandan á að vera dökkblá lausn.

Nota á slöngusíur í innrennslislínuna úr pólýetersúlfóni með 0,2 µm gatastærð meðan verið er að gefa þynnta Pixuvri-lausn.

Geymsluaðstæður eftir að lyfið hefur verið tekið í notkun

Pixuvri inniheldur ekkert sem hindrar bakteríuvöxt og því er mælt með að nota það tafarlaust eftir blöndun. Ef það er ekki gefið tafarlaust eru geymslutími og aðstæður eftir að lyfið er tekið í notkun og áður en það er gefið á ábyrgð notanda og ekki ætti venjulega að biða lengur en í 24 klst. við 2°C til 8°C.

Blönduð og þynnt lausnin er stöðug í allt að 24 klst. við stofuhita (15°C til 25°C) og í dagsbirtu í hefðbundnum innrennslispokum úr pólýetýleni.

Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og meðhöndlun

Pixuvri er frumueitrandi lyf. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Meðhöndla verður tæki og fleti sem mengast fyrir slysi af Pixuvri með natríumhýpóklórítlausn (100 µl af vatni og 20 µl af natríumhýpóklóríti [7 ± 2% af fánlegum klór] fyrir 0,58 mg af Pixuvri).

Búnað á borð við hettuglös, nálar og sprautur sem notaðar eru við að gefa Pixuvri skal meðhöndla sem eittraðan úrgang.