

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pixuvri 29 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pixantrone.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat fih paxantrone maleate ekwivalenti għal 5.8 mg pixantrone.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kunnett wiehed fih 39 mg sodju.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lijoofilizzat blu skur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pixuvri huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfomi aggressivi taċ-ċelloli B Mhux-Hodgkin li jkunu rikaduti multipli jew refrattarji (NHL). Il-benefiċċju tal-kura b'pixantrone ma ġiex stabbilit f'pazjenti meta jintuża bħala kemoterapija tal-hames linja jew aktar f'pazjenti li huma refrattarji għat-terapija preċedenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pixuvri għandu jingħata minn tobbja li jafu jużaw l-aġenti antineoplastiċi u li għandhom il-faċilitajiet għall-monitoraġġ regolari tal-parametri kliniċi, ematoloġiċi u bijokimiċi waqt u wara l-kura (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 50 mg/m² ta' pixantrone fl-ewwel, it-tmien u l-15-il jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa mhux aktar minn 6 ċikli.

Jekk jogħġbok innota:

FI-UE d-doża rakkomandata tirreferi għall-baži tas-sustanza attiva (pixantrone). Kalkolazzjoni tad-doża individwali li trid tingħata lil pazjent trid tkun ibbażata fuq il-qawwa tas-soluzzjoni rikostitwita li fiha 5.8 mg/ml pixantrone u r-rakkomandazzjoni tad-doża ta' 50 mg/m². F'xi provi u pubblikazzjonijiet, id-doża rakkomandata hija bażata fuq l-ghamla tal-melħ (pixantrone dimaleate)

Madankollu, id-doża għandha tiġi aġġustata qabel il-bidu ta' kull ċiklu skont l-għadd ematoloġiku minimu jew it-tossicità massima miċ-ċiklu preċedenti ta' terapija. L-ammont ta' Pixuvri f'milligrammi li għandu jingħata lil pazjent għandu jkun stabbilit skont l-erja tal-wieċ tal-ġisem ta' pazjent (BSA). Il-BSA għandha tkun stabbilita skont l-istandard istituzzjonali għall-kalkolu tal-BSA u għandu jintuża kejl li jittiehed fl-ewwel jum ta' kull ċiklu.

Hija rakkomandata kawtela f'pazjenti obezi minhabba li t-tagħrif fuq id-dożaġġ ibbażat fuq il-BSA hija limitata hafna għal dan il-grupp.

Linji gwida għat-tibdil tad-doża

It-tibdil tad-doża u l-hin tad-doži sussegwenti għandhom jiġu stabbiliti minn ġudizzju kliniku skont il-grad u t-tul tal-majelosoppressjoni. Għal korsijiet sussegwenti, id-doża preċedenti normalment tista' tkun ripetuta jekk l-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demem u tal-plejtlits ikunu rritornaw għal livelli aċċettabbli.

Jekk fl-ewwel jum ta' kwalunkwe ċiklu l-Għadd Assolut tan-Newtrofili (ANC) ikun $< 1.0 \times 10^9/l$ jew l-għadd tal-plejtlits ikun $< 75 \times 10^9/l$ huwa rrakkomandat l-kura tiġi ttardjata sakemm l-ANC jirkupra għal $\geq 1.0 \times 10^9/l$ u l-għadd tal-plejtlits għal $\geq 75 \times 10^9/l$.

It-Tabella 1 u t-Tabella 2 huma rrakkomandati bhala gwidi għall-aġġustamenti tad-doża għat-8 u l-15-il jum taċ-ċikli ta' 28 jum.

Tabella 1			
Modifikazzjonijiet fid-doża għat-tossiċità ematoloġika fit-8 u l-15-il jum ta' kwalunkwe ċiklu			
Grad	Għadd ta' plejtlits	L-għadd tal-ANC	Tibdil tad-doża
1-2	$LLN^* - 50 \times 10^9/l$	$LLN - 1.0 \times 10^9/l$	L-ebda bidla fid-doża jew fl-iskeda.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1.0 - 0.5 \times 10^9/l$	Ittardja l-kura sakemm l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $\geq 50 \times 10^9/l$ u $ANC^{**} \geq 1.0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$	Ittardja l-kura sakemm l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $\geq 50 \times 10^9/l$ u $ANC^{**} \geq 1.0 \times 10^9/l$. Naqqas id-doża b'20%.
* LLN: L-inqas limitu tal-Medda normali (Lower Limit of the Normal range)			
** ANC: Għadd Assolut tan-Newtrofili (Absolute Neutrophil Count)			

Tabella 2	
Modifikazzjonijiet fil-kura għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi	
Tossiċità	Tibdil
Kull tossiċità mhux kardijaka ta' grad 3 jew 4 relatata mal-medicina minbarra nawsja jew rimettar	Ittardja l-kura sakemm ikun hemm irkupru għal grad 1. Naqqas id-doża b'20%.
Kull tossiċità kardjovaskulari ta' grad 3 jew 4 tal-NYHA* jew tnaqqis persistenti f'LVEF**	Ittardja l-kura u ssorvelja sakemm ikun hemm irkupru. Ikkunsidra li twaqqaf il-kura għal tnaqqis persistenti f'LVEF** ta' $\geq 15\%$ tal-valur tal-linja bazi.
* NYHA: Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (New York Heart Association)	
** LVEF: Frazzjoni tal-Hruġ Ventrikolari tax-Xellug (Left Ventricular Ejection Fraction)	

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pixuvri fit-tfal ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Anzjani

Ma jehtieġ l-ebda aġġustament speċifiku tad-doża f'pazjenti anzjani (ta' età ≥ 65 sena).

Indeboliment renali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pixuvri ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali. Il-pazjenti bil-kreatinina fis-serum $> 1.5 \times$ l-Ogħla Limitu tal-Medda Normali (ULN) kienu esklużi mill-istudju aleatorju. Għalhekk, Pixuvri għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali.

Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pixuvri f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika ma ġewx stabbiliti. Pixuvri għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. Pixuvri mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku eskretali sever, (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti bi status ta' rendiment batut

Fil-prezent m'hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' pazjenti bi status ta' rendiment batut (ECOG > 2). Ghandha tintuża kawtela fil-kura ta' pazjenti b'hal dawn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pixuvri huwa għall-użu minn ġol-vina biss. Is-sigurtà tal-użu intratekali ma gietx stabbilita.

Pixuvri huwa maħsub sabiex jingħata b'hal infużjoni ġol-vina bil-mod permezz ta' filtru fil-linja (għal tal-inqas 60 minuta) biss wara r-rikostituzzjoni b'5 ml ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni u wara aktar dilwizzjoni bil-klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni għal volum finali ta' 250 ml.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal pixantrone dimaleate, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Tilqim b'vaċċini b'virusijiet hajjin
- Soppresjoni profonda tal-mudullun
- Funjoni anormali severa tal-fwied.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kull kura inizjali b'Pixuvri għandha tkun preċeduta minn valutazzjoni bażika b'attenzjoni tal-għadd tad-dem, tal-livelli tas-serum tal-bilirubina totali, tal-livelli tas-serum tal-kreatinina totali, u tal-funzjoni kardijaka kif imkejla permezz tal-frazzjoni ta' hrug ventrikolari tax-xellug (left ventricular ejection fraction - LVEF).

Majelosoppresjoni

Tista' ssehh majelosoppresjoni severa. Il-pazjenti kkurati b'Pixuvri jista' jkollhom majelosoppresjoni (newtopenja, lewkopenja, anemija, tromboċitopenja, u limfopenja) bil-manifestazzjoni predominanti tkun in-newtopenja. Bid-doża u l-iskeda rrakkomandata, in-newtopenja normalment tkun temporanja, u tilhaq l-aktar punt baxx tagħha fil-15-22 jum wara l-għoti fl-ewwel, fit-tmien u fil-15-il jum bl-irkupru jsehh normalment sat-28 jum.

Jehtieg monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd tad-dem, inkluż l-għadd tal-lewkoċiti, taċ-ċelloli ħomor tad-dem, tal-plejtlits u l-għadd assolut tan-newtrofili. Jistgħu jintużaw fatturi ta' tkabbir ematopojetici rikombinanti skont il-linji gwida istituzzjonali jew dawg tal-Assoċjazzjoni Ewropea għall-Onkoloġija Medika (European Society for Medical Oncology - ESMO). Għandhom jiġu kkunsidrati t-tibdiliet fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Kardjotossicità

Waqt jew wara l-kura b'Pixuvri jistgħu jsehhu modifiki fil-funzjoni kardijaka inkluża LVEF imnaqqa jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb fatali (CHF).

Il-mard kardjovaskulari attiv jew mhux attiv, it-terapija preċedenti b'antraċiklini jew antraċenedjoni, radjoterapija preċedenti jew fl-istess waqt fiż-zona medjastinali, jew użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali kardjotossici oħrajn jistgħu jżidu r-riskju ta' tossicità kardijaka. It-tossicità kardijaka b'Pixuvri tista' ssehh kemm jekk ikunu prezenti fatturi ta' riskju għall-qalb kif ukoll jekk le.

Fil-każ ta' pazjenti b'mard tal-qalb jew b'fatturi ta' riskju b'hal valur bażiku ta' LVEF ta' < 45% permezz ta' skan ta' multigated radionuclide (MUGA), anormalitajiet kardjovaskulari klinikament sinifikanti (tal-grad 3 jew 4 tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York [NYHA]), infart mijokardjaku fl-aħħar 6 xhur, aritmija severa, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, angina mhux ikkontrollata, jew dozi kumulattivi preċedenti ta' doxorubicin jew ekwivalenti li jaqbzu l-450 mg/m², għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa r-riskji meta mqabbla mal-benefiċċji qabel ma jingħataw kura b'Pixuvri.

Qabel tinbeda l-kura b'Pixuvri għandha tiġi sorveljata l-funzjoni kardijaka u wara dan, minn żmien għal żmien. Jekk ikun hemm tossiċità kardijaka waqt il-kura, wiehed għandu jevalwa r-riskju u l-benefiċċju li titkompla t-terapija b'Pixuvri.

Tumuri malinni sekondarji

L-iżvilupp ta' tumuri malinni ematoloġiċi bħal lewkimja akuta sekondarja majelojide (AML) jew sindromu majelodisplastiku (MDS) huwa riskju rikonoxxut assoċjat mal-kura b'anthracycline u inibituri oħra topoisomerase II. L-okkorrenza ta' kancer sekondarji, inkluż AML u MDS, jistgħu jsejnhu waqt jew wara trattament Pixuvri.

Infezzjoni

Ġew irrapportati infezzjonijiet, inklużi pulmonite, ċellulite, bronkite, u sepsis waqt il-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). L-infezzjonijiet ġew assoċjati ma' rikoveru l-isptar, xokk settiku u mewt. Il-pazjenti b'newtopenja huma aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet, għalkemm, fl-istudji kliniċi ma kienx hemm żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet atipici li diffiċli jkunu kkurati, bħal infezzjonijiet mikotiċi sistemici jew infezzjonijiet b'organizmi opportunistiċi bħal *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva u severa jew lil pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jesponuhom aktar għal xi infezzjoni serja.

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Pixantrone jista' jikkawża iperuricemija b'konsegwenza tal-kataboliżmu estensiv tal-purina li jakkumpanja l-lisi rapida ta' ċelloli neoplastiċi kkawzata mill-mediċina (sindrome tal-lisi tat-tumur) u jista' jwassal għal żbilanċ fl-elettroliti, li jista' johloq ħsara fil-kliwi. Il-livelli tal-aċidu uriku fid-demm, il-potassju, il-fosfat tal-kalċju, u l-kreatinina għandhom jiġu vvalutati wara l-kura f'pazjenti f'riskju għoli ta' lisi tat-tumur ((LDH għoli, volum għoli tat-tumur, livelli għoli tal-aċidu uriku bażiku jew tal-fosfat fis-serum). L-idratazzjoni, l-alkalinizzazzjoni tal-awrina, u l-profilassi b'allopurinol jew aġenti oħrajn għall-prevenzjoni tal-iperuricemija jistgħu jnaqqsu l-possibbiltà ta' kumplikazzjonijiet tas-sindrome tal-lisi tat-tumur.

Tilqim

It-tilqim jista' ma jkollu l-ebda effett meta jingħata waqt it-terapija b'Pixuvri. It-tilqim b'virusijiet ħajjin mhux indikat minhabba l-immunosoppressjoni assoċjata mat-terapija b'Pixuvri (ara sezzjoni 4.3).

Estravażjoni

Jekk issehh estravażjoni, l-għoti tal-mediċina għandu jieqaf minnufih u jinbeda f'vina oħra. Il-karatteristiċi mhux vesikanti ta' Pixuvri jnaqqsu r-riskju ta' reazzjoni lokali wara l-estraważjoni.

Prevenzjoni ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività

Il-fotosensittività hija riskju potenzjali bbażat fuq dejta mhux klinika *in vitro* u *in vivo* u ma ġewx irrapportati każijiet ikkonfermati fil-programm ta' provi kliniċi. Bħala prekawżjoni, il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jipproteġu lilhom infushom mix-xemx, inkluż billi jilbsu ħwejjeġ u jużaw kremi li jipproteġuhom mix-xemx. Minhabba li l-parti l-kbira tar-reazzjonijiet ta' fotosensittività kkawzati mill-mediċini huma kkawzati minn frekwenzi fil-medda tal-UV-A, huwa rrakkomandat li tintuża krema li tassorbi sew il-UV-A.

Pazjenti fuq dieta b'nuqqas ta' melħ

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 1000 mg (43 mmol) melħ għal kull doża wara d-dilwizzjoni. Dan għandu jiġi kkunsidrat mill-pazjenti li jkunu fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' melħ.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma ġewx irrapportati interazzjonijiet ma' mediċini oħrajn fil-bniedem u ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini fuq il-bnedmin.

Studji ta' inibizzjoni in vitro

L-istudji *in vitro* bl-aktar isoformi taċ-ċitokroma P450 komuni fil-bniedem (inkluzi CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, u 3A4) urew inibizzjoni possibbli tat-tip imhallat ta' CYP1A2 u CYP2C8 li tista' tkun ta' rilevanza klinika. Ma giet osservata l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ohra b'CYPP450s.

Theophylline: meta wiehed jaghti fl-istess waqt il-prodott mediċinali theophylline bl-indiċi terapewtiku żgħir, li huwa primarjament metabolizzat permezz ta' CYP1A2, hemm thassib teoretiku li dan is-sottostrat jista' jżid fil-konċentrazzjoni u jikkawża tossiċità mit-theophylline. Il-livelli tat-theophylline għandhom ikunu ssorveljati bir-reqqa fil-gimghat immedjatament wara l-bidu tat-terapija fl-istess waqt b'Pixuvri.

Warfarin huwa parzjalment metabolizzat permezz ta' CYP1A2, u għaldaqstant, jeżisti thassib teoretiku fir-rigward tal-ghoti fl-istess waqt ta' dan il-prodott mediċinali u l-effett li l-inibizzjoni tal-metabolizmu tiegħu jista' jkollha fuq l-azzjoni maħsuba tiegħu. Il-parametri ta' koagulazzjoni, b'mod speċifiku l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR), għandhom ikunu ssorveljati fil-jiem immedjatament wara l-bidu tat-terapija fl-istess waqt b'Pixuvri.

Amitriptyline, haloperidol, clozapine, ondansetron u propranolol huma metabolizzati permezz ta' CYP1A2, u għaldaqstant, jeżisti thassib teoretiku li l-ghoti flimkien ma' Pixuvri jista' jżid il-livelli fid-demmi ta' dan il-prodott mediċinali.

Għalkemm ir-riskju ta' inibizzjoni ta' pixantrone għal CYP2C8 ma setax ikun żgurat, għandha tintuża kawtela meta wiehed jaghti fl-istess waqt sustanzi li jkun primarjament metabolizzati permezz ta' CYP2C8, bħal *repaglinide, rosiglitazone, jew paclitaxel* eż. permezz ta' monitoraġġ bir-reqqa għall-effetti sekondarji.

Skont studji *in vitro*, pixantrone nstab li huwa sottostrat għall-proteini li jgħorru l-membrani P-gp/BRCP u OCT1 u aġenti li jinibixxu lil dawn it-trasportaturi jistgħu jnaqqsu t-tehid epatiku u l-effiċjenza tat-tnehhija ta' pixantrone. L-għadd tad-demmi għandu jkun issorveljat bir-reqqa meta jingħata flimkien ma' aġenti li jinibixxu lil dawn it-trasportaturi bħal cyclosporine A jew tacrolimus, li jintuża normalment għall-kontroll ta' mard kroniku tat-trapjant kontra l-ospitant, u l-aġenti ta' kontra l-HIV ritonavir, saquinavir, jew nelfinavir.

Barra minn hekk, għandha tintuża kawtela meta pixantrone jingħata kontinwament flimkien ma' indutturi tat-trasport tal-effluss bħal rifampicin, carbamazepin u glukokortikoidi, minhabba li t-tnehhija ta' pixantrone tista' tizdied b'konsegwenza ta' nuqqas ta' espożizzjoni sistemika.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal u s-sieheb tagħhom għandhom jingħataw parir li jevitaw it-tqala. In-nisa u l-irġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 6 xhur wara it-traattament.

Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' pixantrone f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

L-użu ta' Pixuvri mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk Pixuvri/metaboliti jigix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-ttraattament b'Pixuvri.

Fertilità

Wara l-ghoti ripetut ta' Pixuvri f'dozi baxxi sa 0,1 mg/kg/kuljum, fil-klieb instabet atrofiya testikolari dipendenti mid-doża. Dan l-effett ma ġiex ivvalutat fil-bniedem. Bħal fil-każ ta' aġenti oħrajn fil-klassi generali ta' aġenti li jagħmlu ħsara lill-aċidu deossiribonukleju (DNA), Pixuvri jista' jkun assoċjat man-

nuqqas ta' fertilità. Ghalkemm l-effett fuq il-fertilità ma ġiex aċċertat, bħala prekawzjoni l-pazjenti rġiel għandhom jinghataw parir li jużaw metodi ta' kontraċezzjoni (preferribbilment li jilqgħu) waqt il-kura u għal perjodu ta' 6 xhur wara l-kura sabiex sperma ġdida tkun tista' timmatura. Biex wiehed jevita r-riskju ta' nuqqas ta' fertilità fit-tul, wiehed għandu jikkunsidra l-ħażna tal-isperma.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Mhux magħruf jekk Pixuvri għandux effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' Pixuvri kienet ivvalutata f'407 pazjenti.

L-aktar tossiċità komuni hija s-soppressjoni tal-mudullun, b' mod partikolari tal-ġidd tan-newtrofili. Ghalkemm l-inċidenza ta' soppressjoni severa tal-mudullun b'konsegwenzi kliniċi hija relattivament baxxa, il-pazjenti kkurati b'Pixuvri kienu ssorveljati mill-qrib permezz tal-għadd frekwenti tad-demem, b' mod partikolari għan-newtopenja. L-inċidenza ta' infezzjonijiet severi kienet baxxa u ma dehrux infezzjonijiet opportunistiċi assoċjati mal-kompromess tal-immunità. Ghalkemm l-okkorrenza ta' tossiċità kardijaka manifestata permezz ta' CHF tidher li hija aktar baxxa minn dak li huwa mistenni minn prodotti mediċinali relatati bħall-antraċiklini, huwa rrakkomandat il-monitoraġġ tal-LVEF kemm permezz ta' skans MUGA jew b'ECHO sabiex wiehed jevalwa l-kardjotossiċità subklinika. L-esperjenza b'pixantrone hija limitata għal pazjenti b'LVEF $\geq 45\%$ bil-parti l-kbira tal-pazjenti jkollhom valuri ta' $\geq 50\%$. L-esperjenza fl-ghoti ta' Pixuvri lil pazjenti b'kompromess kardijaku aktar sinifikanti hija limitata u għandha ssir biss fil-kuntest ta' prova klinika. Tossiċitajiet oħrajn bħal nawsja, rimettar u dijarea kienu ġeneralment rari, ħfief, riversibbli, ġestibbli u mistennija f'pazjenti kkurati b'agenti ċitotossiċi. L-effetti fuq il-funzjoni epatika jew renali kienu minimi jew inezistenti.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina (ADR) irrapportati b'Pixuvri huma minn dejta finali mill-istudji kollha kompluti. L-ADRs huma elenkati fit-Tabella 3 hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u skont il-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati mill-aktar serju sal-inqas serju.

Tabella 3		
Reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrapportati b'konnessjoni ma' Pixuvri fi studji kompluti b'Pixuvri skont il-frekwenza		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Komuni</i>	Infezzjoni newtopenika, infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni
	<i>Mhux komuni</i>	Bronkite, kandidjasi, ċellulite, herpes zoster, meningite, infezzjoni fid-dwiefer, infezzjoni fungali orali, herpes orali, pulmonite, gastroenterite salmonella, xokk settiku
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<i>Mhux komuni</i>	Progressjoni tan-neoplażma Malinn sekondarju (inkluż rapporti ta' AML u MDS)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika *	<i>Komuni ħafna</i>	Newtopenja, lewkopenja, limfopenja, anemija, tromboċitopenja
	<i>Komuni</i>	Newtopenja bid-deni, disturbi fid-demem
	<i>Mhux komuni</i>	Nuqqas ta' mudullun, esinofilja
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni</i>	Sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

Tabella 3		
Reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati b'konnessjoni ma' Pixuvri fi studji kompluti b'Pixuvri skont il-frekwenza		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni</i>	Anoressija, ipofosfatemija
	<i>Mhux komuni</i>	Iperurikemija, ipokalcemija, iponatremija,
Disturbi psikjatriċi	<i>Mhux komuni</i>	Ansjetà, nuqqas ta' rqaq, disturbi fl-irqaq
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni</i>	Disturbi fit-toghma, parestesija, uġiġh ta' ras, nġhas
	<i>Mhux komuni</i>	Sturdament, letargija
Disturbi fl-ġhajnejn	<i>Komuni</i>	Konġuntivite
	<i>Mhux komuni</i>	Nixfa fl-ġhajnejn, keratite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<i>Mhux komuni</i>	Vertiġini
Disturbi fil-qalb*	<i>Komuni</i>	Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, disturb tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, imblukkar tal-bundle branch, takikardija
	<i>Mhux komuni</i>	Arritmija
Disturbi vaskulari	<i>Komuni</i>	Sfuriġa, tibdil fil-kulur tal-vina, pressjoni baxxa
	<i>Mhux komuni</i>	Disturbi fil-vini
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni</i>	Dispneġa, soġhla
	<i>Mhux komuni</i>	Effużjoni plewrali, pnewmonite, rinorrea
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni ħafna</i>	Nawsġa, rimettar
	<i>Komuni</i>	Stomatite, dijarea, stitikezza, uġiġh addominali, nixfa fil-halq, dispepsġa
	<i>Mhux komuni</i>	Esofaġite, parestesija orali, emorraġija rettali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Mhux komuni</i>	Iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda *	<i>Komuni ħafna</i>	Tibdil fil-kulur tal-ġilda, alopeċġa
	<i>Komuni</i>	Eritema, disturbi fid-dwiefer, ħakk
	<i>Mhux komuni</i>	Għaraq bil-lejl, tbengil, raxx makulari, ulċeri fil-ġilda
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Komuni</i>	Uġiġh fl-ġhadam
	<i>Mhux komuni</i>	Artralġġa, artrite, uġiġh fid-dahar, dġħjufġa muskolari, uġiġh muskuloskeletali fis-sider, ebusġa muskuloskeletali, uġiġh fl-ġhonq, uġiġh fl-estremittajiet
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarġa	<i>Komuni ħafna</i>	Kromaturġa
	<i>Komuni</i>	Proteinurġa, ematurġa
	<i>Mhux komuni</i>	Oligurġa
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<i>Mhux komuni</i>	Erezzjoni spontanġa tal-pene

Tabella 3		
Reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati b'konnessjoni ma' Pixuvri fi studji kompluti b'Pixuvri skont il-frekwenza		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	<i>Komuni hafna</i>	Astenja
	<i>Komuni</i>	Gheja, infjammazzjoni tal-mukoza, deni, uġigh fis-sider, edema
	<i>Mhux komuni</i>	Bard, kesha fejn tinghata l-injezzjoni, reazzjoni lokali
Investigazzjonijiet	<i>Komuni</i>	Żieda tal-alanine aminotransferase, zieda tal-aspartate aminotransferase, zieda tal-alkaline phosphatase fid-demm, zieda tal-kreatinina fid-demm
	<i>Mhux komuni</i>	Żieda tal-bilirubina fl-awrina, zieda fil-fosfru fid-demm, zieda fl-urea tad-demm, zieda tal-gamma-glutamyltransferase, zieda fl-ghadd ta' newtrofili, tnaqqis fil-piż

* ADRs diskussi hawn taht

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikolari

Tossicitajiet ematoloġiċi u kumplikazzjonijiet ta' newtropsenja

It-tossicitajiet ematoloġiċi kienu l-aktar tossicità osservata iżda, generalment, kienu ġestiti tajjeb permezz ta' immunostimulanti u b'appoġġ ta' trasfuzjonijiet kif meħtieġ. Għalkemm in-newtropsenja ta' grad 3-4 seħhet aktar spiss fil-prova aleatorja fost dawk li ngħataw Pixuvri, fil-parti l-kbira tal-każijiet ma kinitx ikkumplikata, ma kinitx kumulattiva u assoċjata ma' incidenza baxxa ta' newtropsenja bid-deni jew infezzjonijiet. Ta' importanza kien il-fatt li l-appoġġ tal-fattur ta' tkabbir ma kienx meħtieġ b'mod regolari u t-trasfuzjonijiet biċ-ċelloli ħomor tad-demm u l-plejtlits ma kinux komuni. (Ara sezzjoni 4.4)

Tossicità kardijaka

Fl-istudju PIX 301, tnaqqis fil-frazzjoni tal-hruġ seħh fi 13-il pazjent (19.1%) fil-grupp ta' Pixuvri. Fi 11-il pazjent ikkurat b'Pixuvri, dawn l-avvenimenti kienu ta' grad 1-2 u f'żewġ pazjenti kienu ta' grad 3; dawn l-avvenimenti kienu temporanji u mhux relatati mad-doża ta' Pixuvri. Avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (termini tal-MedDRA insuffiċjenza tal-qalb u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) seħhew f'6 pazjenti (8.8%) ikkurati b'Pixuvri (2 pazjenti bi grad 1-2, pazjent bi grad 3, u 3 pazjenti bi grad 5). Tliet pazjenti li ngħataw Pixuvri (4.4%) kellhom takikardija, aritmija, takikardija tas-sinus, jew bradikardija.

Hija rrakkomandata valutazzjoni kardijaka bażika bi skan MUGA jew ECHO, b'mod speċjali f'pazjenti b'fatturi ta' riskju akbar ta' tossicità kardijaka. Għandu jiġi kkunsidrat li l-iskan MUGA jew id-determinazzjonijiet tal-ECHO tal-LVEF jiġu ripetuti f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħal espożizzjoni kumulattiva għolja għall-antraċiklini preċedenti jew mard tal-qalb sinifikanti diġà eżistenti. (Ara sezzjoni 4.4)

Tossicitajiet oħrajn komuni

It-tibdil fil-kulur tal-ġilda u l-kromaturja huma effetti magħrufa relatati mal-ġoti ta' Pixuvri minhabba l-kulur tal-kompost (blu). It-tibdil fil-kulur tal-ġilda generalment jitlaq fi żmien ftit jiem sa ġimgħat sakemm jiġi eliminat il-prodott mediċinali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali imnizzla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma kienx hemm rapporti ta' dozi eċċessivi b'Pixuvri.

Dozi singoli ta' pixantrone sa 158 mg/m² inghataw fi provi kliniċi ta' zidiet fid-doża mingħajr evidenza ta' tossiċità relatata mad-doża.

Jekk tingħata doża eċċessiva, hija rrakkomandata ġestjoni ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, antraċiklini, u sustanzi relatati
Kodiċi ATC: L01DB11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Is-sustanza attiva ta' Pixuvri hija pixantrone, aza-anthracenedione ċitotossiku.

B' differenza minn antraċiklini (doxorubicin u oħrajn) u antraċenedjoni (mitoxantrone) approvati, pixantrone huwa biss inibitur dgħajef ta' topoisomerase II. Barra minn hekk, b' differenza mill-antraċiklini jew l-antraċenedjoni, pixantrone jalkalizza direttament id-DNA u jiffirma addutti tad-DNA stabbli u kisriet fid-double-strand. Barra minn hekk, minhabba li jinkorpora eteroatomu tan-nitroġenu fl-istruttura tal-holqa u m'għandux gruppi ta' ketone, pixantrone għandu inqas possibbiltà li jiġġenera speċijiet tal-ossigenu reattivi, jgħaqqad il-ħadid, u jiffirma metaboliti tal-alkohol li jinhassu li jikkawżaw it-tossiċità kardijaka tal-antraċiklini. Minhabba din l-istruttura unika, pixantrone iproduċa kardjotossiċità minima fil-mudelli tal-animali meta mqabbel ma' doxorubicin jew mitoxantrone.

Analizi komprensiva retrospettiva tal-PK/PD tal-popolazzjoni tal-provi tal-Ewwel fażi u korsijiet ta' tahlit (Fażi 1/2) urew li s-sopravvivenza mingħajr progressjoni u n-newtropsenja ta' Grad 2-3 kienu relatati mal-espożizzjoni għal Pixuvri.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pixuvri bhala terapija b' aġent waħdieni kienu evalwati fi prova, aleatorja, u kkontrollata attiva f' diversi ċentri f' pazjenti b' NHL aggressiv rikadut jew refrattarju wara li rċevew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti (PIX301). Dan l-istudju qassam b' mod aleatorju 140 pazjent (1:1) għal kura kemm b' Pixuvri kif ukoll għal kemoterapija b' aġent waħdieni magħżul minn riċerkaturi fil-fergħa tal-komparatur. Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi bażiċi tal-mard kienu bbalanċjati tajjeb bejn il-gruppi kkurati, u ma kienet innotata l-ebda differenza statistikament sinifikanti. Għall-istudju iġenerali, l-età medja tal-pazjenti kienet 59, 61% kienu rġiel, 64% kienu Kawkasi, 76% kellhom mard bażiku fl-istadju III/IV ta' Ann Arbor, 74% kellhom punteġġ bażiku ≥ 2 tal-Indiċi Pronjostiku Internazzjonali (IPI), u 60% kienu rċevew ≥ 3 kemoterapiji preċedenti. Pazjenti b' limfoma taċ-ċelloli mantle ma kinux inkluzi fl-istudju ċentrali. Il-pazjenti f' PIX 301 riedu jkunu sensitivi għal terapija preċedenti b' antraċiklini (CR jew PR ikkonfermat jew mhux ikkonfermat).

Hemm dejta limitata f' pazjenti li qabel ġew ikkurati b' rituximab (38 pazjent fil-fergħa ta' Pixuvri u 39 pazjent fil-fergħa tal-komparatur).

Ir-rispons tat-tumur kien ivvalutat minn bord ta' revizjoni ċentrali indipendenti u mingħajr għarfien tas-sustanza skont is-sessjoni ta' hidma internazzjonali għall-istandardizzar tal-kriterji ta' rispons għall-NHL. Il-pazjenti kkurati b' Pixuvri urew rata ferm oghla ta' rispons komplut u rispons komplut mhux ikkonfermat (CR/CRu), u rata ta' rispons oġġettiv oghla (ORR), meta mqabbla mal-grupp li ngħataw il-komparatur (ara t-Tabella 4).

Tabella 4						
Sommarju tar-rispons skont il-bord ta' valutazzjoni indipendenti (popolazzjoni ITT)						
	Tmiem il-Kura			Tmiem l-Istudju		
	Pixuvri (n=70)	Komparatur (n=70)	valur P	Pixuvri (n=70)	Komparatur (n=70)	valur P
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, u PR)	26 (37.1%)	10 (14.3%)	0.003	28 (40.0%)	10 (14.3%)	0.001
Intuża t-test ta' preċizzjoni Fisher sabiex jitqabblu l-proporzjonijiet fil-gruppi kemoterapewtiċi ta' Pixuvri u tal-komparatur						

Il-pazjenti kkurati b'Pixuvri urew titjib ta' 40% fis-sopravvivenza mingħajr progressjoni meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b'agenti komparaturi b'PFS medju ta' 2.7 xhur aktar (proporzjon ta' periklu (HR)=0.60, logrank p=0.005) (ara l-Figura 1 hawn taht).

Is-sopravvivenza globali medja għall-pazjenti kkurati b'Pixuvri kienet ta' 2.6 xhur aktar meta mqabbla mal-pazjenti kkurati bil-komparatur (HR=0.79, logrank p=0.25) (ara l-Figura 2 ta' hawn taht).

Figura 1
PIX301 Sopravvivenza mingħajr progressjoni - tmiem l-istudju

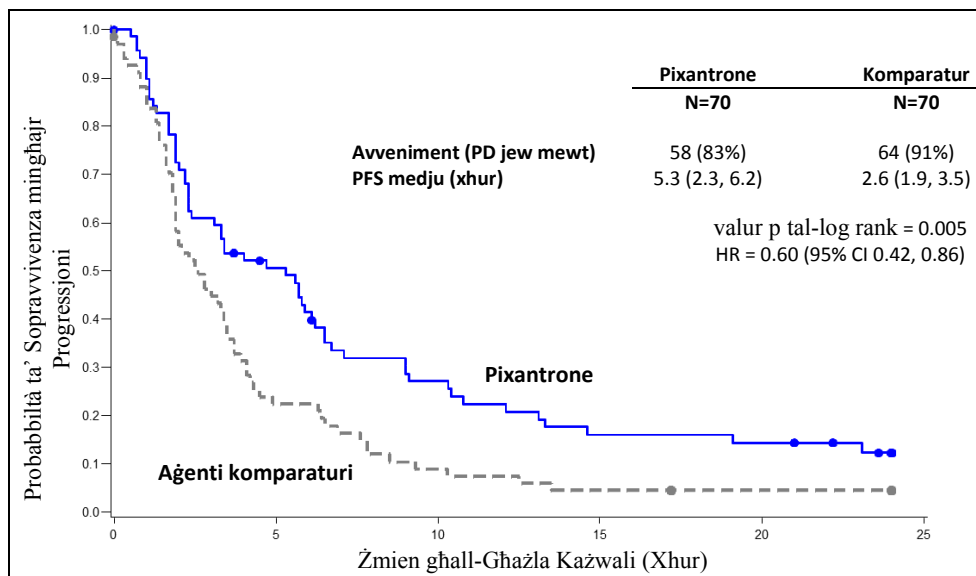
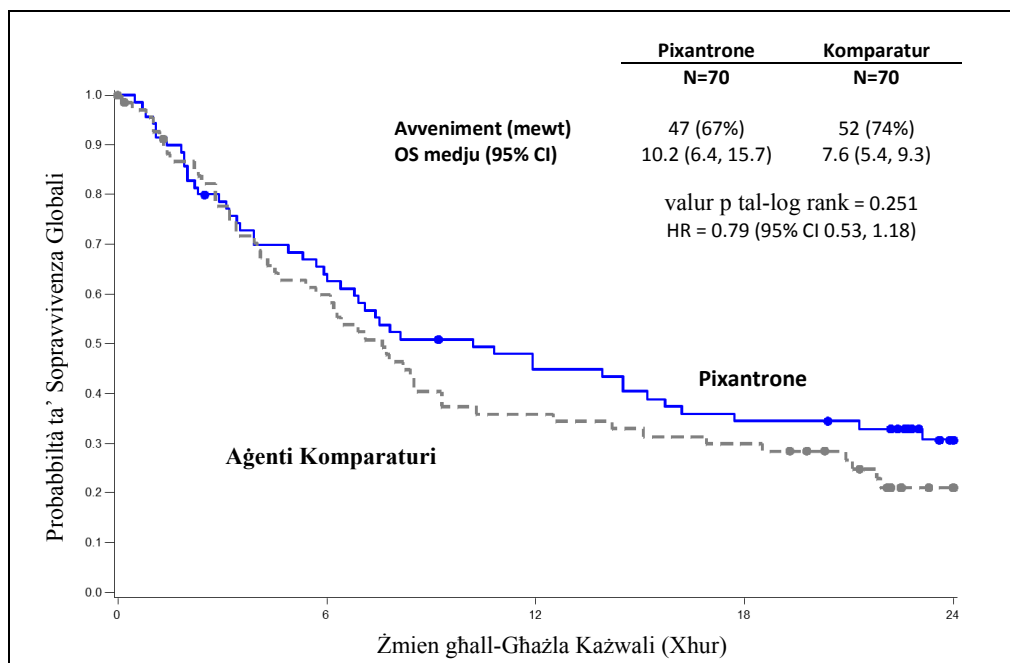


Figura 2
PIX 301 Sopravvivenza globale - tmiem l-istudju



Ir-rizultati fil-pazjenti li qabel kienu kkurati b'rituximab xorta urew benefiċċju oghla bil-kura b'Pixuvri meta mqabbel mal-komparatur għar-rata ta' rispons globali (31.6% b'Pixuvri meta mqabbel ma' 17.9% bil-komparatur) u sopravvivenza medja mingħajr progressjoni (3.3 xhur b'Pixuvri meta mqabbel ma' 2.5 xhur bil-komparatur). Madankollu, il-benefiċċju ta' Pixuvri ma' għieq stabbilit meta użat bħala l-ħames linja jew aktar f'pazjenti refrattarji għall-aħħar terapija, u hemm dejta limitata ħafna f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Pixuvri fit-trabi tat-twelid sa inqas minn 6 xhur għar-raġuni li l-NHL ma' jfegġx f'dan is-sottogrupp pedjatriku speċifiku.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Pixuvri f'pazjenti minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena b'NHL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali għie awtorizzat taht dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti minn ġol-vina, il-koncentrazzjonijiet fil-plazma ta' pixantrone laħqu l-koncentrazzjoni massima fl-aħħar tal-infużjoni u mbagħad naqsu b'mod poli-esponenzjali. Il-farmakokinetika ta' Pixuvri kienet indipendenti mid-doża fil-medda tad-doża ta' bejn it-3 mg/m² sa 105 mg/m² u ma' għiet osservata l-ebda differenza sostanzjali meta l-prodott mediċinali ngħata bħala aġent waħdieni jew fi studji ta' tahlit ta' aġenti. L-espożizzjonijiet bħala aġent waħdieni ammontaw għal:

Doża ta' Pixuvri (mg/m ²)	Numru ta' Pazjenti	AUC (0-24h) (ng.hr/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Minn analizi ta' dejta tal-PK tal-popolazzjoni, għal doża rreġistrata mmirata ta' 50 mg/m² ta' pixantrone, l-espożizzjoni medja taċ-ċiklu ta' 28 jum kienet 6320 ng.hr/ml (90% CI, 5990-6800 ng.hr/ml), għal 3 doži /ċikli ta' 4 ġimgħat.

Distribuzzjoni

Pixuvri għandu volum kbir ta' distribuzzjoni ta' 25.8 l u huwa madwar 50% marbut mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliti aċetilati huma l-aktar prodotti ta' bijotrasformazzjoni ta' pixantrone. Madankollu, *in vitro*, il-konverżjoni ta' pixantrone fil-metaboliti aċetilati kemm permezz ta' NAT1 kif ukoll permezz ta' NAT2 kienet limitata ħafna. Fl-awrina tal-bniedem, il-kompost kien prinċipalment eliminat mhux mibdul, u nstabu ammonti żgħar ħafna ta' metaboliti aċetilati ta' fażi I u fażi II. Għalhekk, il-metabolizmu ma jidherx li huwa passaġġ importanti ta' eliminazzjoni għal pixantrone. Il-metaboliti aċetilati kienu farmakoloġikament inattivi u metabolikament stabbli.

Eliminazzjoni

Pixantrone għandu tneħhija totali moderata sa għolja fil-plażma ta' 72.7 l/sieġha u tneħhija renali baxxa li tammonta għal inqas minn 10% tad-doża mogħtija f'0-24 sieġha. Il-half-life terminali kienet tvarja bejn 14.5 sa 44.8 sigħat b' medja ta' 23.3 ± 8.0 (n=14, CV=34%) u medja ta' 21.2 sieġha. Minhabba l-kontribuzzjoni limitata ta' tneħhija renali, it-tneħhija fil-plażma mhijiex prinċipalment renali. Pixuvri jista' jkun metabolizzat fil-fwied u/jew imneħhi fil-bili. Minhabba li l-metabolizmu jidher li huwa limitat, it-tneħhija biljari ta' pixantrone mhux mibdul tista' tkun il-passaġġ ta' eliminazzjoni ewlenija. It-tneħhija epatika tqarreb il-fluss tal-plażma epatiku, li jindika proporzjon ta' tneħhija epatika għoli u, għaldaqstant, tneħhija attiva effiċjenti tas-sustanza prinċipali. It-tehid epatiku ta' pixantrone huwa possibbilment medjat permezz ta' trasportaturi attivi b'OCT1 u t-tneħhija biljari permezz ta' P-gp u BCRP.

Pixantrone kellu biss ftit jew xejn kapaċità li jinibixxi P-gp, BCRP, u l-mekkanizmu ta' trasport BSEP *in vitro*.

Pixantrone inibixxa t-trasport tal-metformin medjat minn OCT1 *in vitro*, iżda mhux mistenni li jinibixxi OCT1 *in vivo* f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Pixantrone kien inibitur dgħajjed tat-trasportaturi tat-tehid OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' pixantrone uriet li hija lineari f' medda wiesgħa ta' doži, minn 3 mg/m² sa 105 mg/m².

Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(-i)/farmakodinamika(-i)

Ġiet osservata relazzjoni bejn l-espożizzjoni tal-plażma għal pixantrone u l-għadd tan-newtrofili.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Wara għotja waħda ta' Pixuvri ġol-vina ta' 29 mg/kg u 38 mg/kg, kien hemm imwiet immedjati fil-ġrieden (114 mg/m², LD10). Ġie osservat tnaqqis fiċ-ċelloli bojod u ħomor tad-demem u bidliet fil-mudullun, fil-milsa, fil-kliwi fit-testikoli. Riżultati simili kienu rrapportati fil-firien, u fil-klieb b' 116 mg/m². Fil-klieb sehhew takikardija u bidliet elettrokardjografici (ECG) minnufih wara l-kura.

Fi studji ta' doži ripetuti fil-ġrieden, fil-firien, u fil-klieb, is-sejbiet ewlenin kienu majelotossicità, nefrotossicità (minbarra l-klieb), u ħsara fit-testikoli.

Fil-klieb, Pixuvri mogħti f'0.5 sa 0.9 mg/kg għal sitt ċikli ma kkawżax mewt jew sinjali kliniċi severi, inklużi bidliet fl-ECG jew fil-piż tal-ġisem. L-irġiel kienu aktar sensitivi għall-kura, fir-rigward tat-tnaqqis fiċ-ċelloli bojod tad-demem u l-għadd ta' plejtlits (riversibbli) u t-tnaqqis tal-limfojdi (milsa u timu), kif ukoll tat-tossicità notevoli għall-organi riproduttivi, kif mistenni minn aġent ċitotossiku. Hlief għal zieda temporanja fl-espożizzjoni tan-nisa, wara t-tielet ċiklu, ma kienx hemm differenzi notevoli fil-parametri farmakokinetiċi. L-irġiel urew, madankollu, espożizzjoni ftit aktar għolja min-nisa.

Fil-klieb, il-qalb ma kinitx affettwata mill-kura, peress li ma dehret l-ebda bidla fl-ECG f'hinijiet differenti tal-kura, lanqas ma nstabu xi bidliet fil-qalb fil-patoloġija grossa u fl-istopatoloġija. Bl-istess mod il-funzjoni tal-kliewi u l-istoloġija ma kinux affettwati kemm fl-istudji ta' 4 ġimghat kif ukoll f'dawk ta' 26 ġimgha.

Ġie evalwat il-potenzjal kardjotossiku ta' Pixuvri meta mqabbel ma' dozi ekwiattivi ta' doxorubicin u mitoxantrone fi ġrieden mhux konxji mill-kura u kkurati qabel b'doxorubicin. Pixantrone dimaleate sa 27 mg/kg mogħti darbtejn f'ġimgha għal 4 ġimghat ma kkaġunax effetti kardjotossiċi, filwaqt li mitoxantrone, kif mistenni, kien kardjotossiku fid-dozi kollha ttestjati (0.6, 1.6, u 1.5 mg/kg). Pixuvri kkawża ftit nefropatija. Intweriet ukoll kardjotossiċità minima b'Pixuvri b'ċikli ta' kura ripetuti fl-istess dozi.

Studji dwar il-ġenotossiċità kkonfermaw il-potenzjal għal effetti klastoġenici fiċ-ċelloli tal-mammiferi *in vitro* u *in vivo*. Pixuvri kien mutageniku fit-test ta' Ames, žied l-għadd ta' aberazzjonijiet kromożomali fil-limfoċiti tal-bniedem, u žied il-frekwenza ta' mikronuklei *in vivo*.

Pixuvri kkawża tossiċità għall-omm u għall-fetu fil-firien u fil-fniek, anki f'doza daqstant baxxa ta' 1.8 mg/kg mogħtija fid-9-11-il jum ta' tqala, filwaqt li dozi akbar irrizultaw f'aborti u assorbiment totali tal-embriju. L-embrijotossiċità kienet ikkaratterizzata minn tnaqqis fil-piż medju tal-fetu, malformazzjonijiet tal-fetu u ossifikazzjoni tal-fetu mhux kompluta jew ittardjata. Ma sar l-ebda studju fit-tul fuq l-animali sabiex ikun stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku ta' Pixuvri. Ma sar l-ebda studju ta' tolleranza lokali.

Pixuvri ntweria li jikkawża effetti fototossiċi fuq ċelloli 3T3 *in vitro*.

Fi studju ta' unitajiet li jiffurmaw kolonja fil-ġrieden, il-majelotossiċità ta' Pixuvri u mitoxantrone mogħtija f'LD10 tagħhom (pixantrone dimaleate 38 mg/kg u mitoxantrone 6.1 mg/kg) kienet simili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Lactose monohydrate
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett magħluq 5 snin

Soluzzjoni rikostitwita u dilwita

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) u f'espożizzjoni għad-dawl tax-xemx f'boroż tal-infuzjoni standard tal-polyethylene (PE).

Minn aspekk mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel ma jintuża huma fir-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux saru f'kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fil-frigġ (2°C sa 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħgieg tat-Tip I b'tapp griż tal-lastku butyl b'sigill tal-aluminju u għatu tal-plastik aħmar li fih 50 mg pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pixantrone. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni

Irrikostitwixxi b'mod asettiku kull kunjett ta' 29 mg b'5 ml ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. It-trab lijoofilizzat għandu jinhall kompletament f'60 sekonda billi thawdu. Dan jagħti soluzzjoni blu skura b'koncentrazzjoni ta' pixantrone ta' 5.8 mg/ml.

Igbed b'mod asettiku l-volum meħtieg għad-doża meħtiega (ibbażata fuq koncentrazzjoni ta' 5.8 mg/ml) u ttrasferixxi ġo borża ta' infużjoni ta' 250 ml ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni għall-injezzjoni. Il-koncentrazzjoni finali ta' pixantrone fil-borża tal-infużjoni għandha tkun inqas minn 580 mikrogramma /ml ibbażata fuq it-tidhil tal-prodott mediċinali rikostitwit. Il-kompatibbiltà ma' dilwenti oħrajn ma' gietx iddeterminata. Wara li tittrasferixxieh, hallat sew il-kontenut tal-borża tal-infużjoni. It-taħlita għandha tkun soluzzjoni ċara u blu skura.

Waq t l-ghoti tas-soluzzjoni dilwita ta' Pixuvri għandhom jintużaw filtri in-line tad-daqs tal-pori ta' 0.2 µm tal-polyethersulfone.

Pixuvri huwa aġent ċitotossiku. Evita l-kuntatt mal-għajnejn u mal-ġilda. Uża ingwanti, maskri, u nuċċali ta' protezzjoni meta tuża Pixuvri u waqt il-proċeduri ta' dekontaminazzjoni.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Pixuvri huwa għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott inkluż materjal użat għar-rikostituzzjoni, għad-dilwizzjoni, u għall-ghoti għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali li japplikaw għall-aġenti ċitotossici.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/764/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 Mejju 2012

Data tal-aħhar tiġdid: 22 Marzu 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHAL L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Ir-Renju Unit

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Franza

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHAL L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14 (7) tal-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Li jwettaq studju aleatorju kkontrollat tal-Fażi 3 (PIX306) dwar pixantrone-rituximab f'konfront ma' gemcitabine-rituximab f'pazjenti b' NHL aggressiv taċ-ċelloli B, li fuqhom ma rnexxiex CHOP-R avanzat u li mhumiex eliġibbli għat-trapjant awtologu taċ-ċelloli staminali (ASCT) (tieni linja) jew li fuqhom ma rnexxiex l-ASCT (tat-3 jew tar-4 linja). Għandu jiġi ppreżentat rapport dwar l-istudju kliniku.</p>	<p>31 ta' Diċembru 2018</p>

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Pixuvri 29 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
pibantrone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih pibantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pibantrone. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat fih pibantrone dimaleate ekwivalenti għal 5.8 mg pibantrone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Lactose monohydrate, sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide. Fih il-melħ, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.
Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Irrikostitwixxi u ddilwixxi qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu minn ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Uża b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/764/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pixuvri 29 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pixantrone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pixantrone. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 5.8 mg pixantrone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Lactose monohydrate, sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide. Fih il-melħ, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Irrikostitwixxi u ddilwixxi qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu minn ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Uża b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/764/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Pixuvri 29 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni pixantrone

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Pixuvri u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pixuvri
3. Kif għandek tuża Pixuvri
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Pixuvri
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

1. X'inhu Pixuvri u għalxiex jintuża

Pixuvri jappartjeni għal grupp ta' mediċini farmakoterapewtiċi magħrufa bhala 'aġenti antineoplastiċi'. Dawn jintużaw għall-kura tal-kanċer.

Pixuvri jintuża fil-kura ta' pazjenti adulti b'Limfomi Mhux Hodgkin aggressivi rikaduti jew refrattarji multipli. Pixuvri joqtol iċ-ċelloli tal-kanċer billi jehel mad-DNA, u b'hekk joqtol iċ-ċelloli. Jintuża għal pazjenti li l-kanċer tagħhom ma jirreaġixx jew jitfaċċa mill-ġdid wara li jkunu ngħataw kura b'kemoterapija ohra.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pixuvri

Tużax Pixuvri:

- jekk inti allergiku għal pixantrone dimaleate jew għal xi sustanza ohra ta' din il-mediċina (imniżżlafis-sezzjoni 6).
- jekk ingħatajt xi tilqima dan l-aħħar.
- jekk qalulek li għandek għadd baxx persistenti u fit-tul ta' ċelloli homor tad-demmm, ta' ċelloli bojod tad-demmm u ta' plejtlits.
- jekk għandek problemi serji hafna tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Pixuvri:

- jekk qalulek li l-għadd ta' ċelloli bojod tiegħek huwa baxx hafna.
- jekk għandek mard tal-qalb jew pressjoni għolja tad-demmm mhux ikkontrollata, b'mod speċjali jekk qatt qalulek li kellek indeboliment tal-qalb jew jekk kellek attakk tal-qalb f'dawn l-aħħar sitt xhur.
- jekk għandek xi infezzjoni.
- jekk qatt irċevejt xi kura għall-kanċer.
- jekk issegwi xi dieta partikolari li fiha ma jintużax melh.

- jekk qed tiehu medicini ohrajn li jistgħu jinteraġixxu ma' Pixuvri (ara 'Medicini ohra u Pixuvri' hawn taht).

Sensittività tal-ġilda għad-dawl

Waqt il-kura b'pixantrone, għandek tnaqqas jew tevita li tesponi ruhek għad-dawl tax-xemx naturali jew artifiċjali (sodod għall-użu ta' tat-tixmix jew kura ta' UVA/B). Jekk tkun espost għax-xemx, għandek tilbes hwejjeġ li jipproteġuk mix-xemx u tuża krema ta' protezzjoni qawwija kontra x-xemx li tassorbi tajjeb il-UV-A.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taht it-18-il sena għaliex m'hemm informazzjoni dwar il-kura b'Pixuvri fit-tfal u fl-adolexxenti.

Medicini ohra u Pixuvri

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħhar xi medicini ohra. Dan huwa importanti ferm minhabba li l-użu ta' aktar minn medicina waħda fl-istess waqt jista' jsahhah jew idgħajjed l-effett tagħhom. Pixuvri m'għandux jintuża ma' medicini ohrajn sakemm it-tabib tieghek ma jkunx qallek li tista' tagħmel dan minghajr periklu.

B'mod partikolari, kun ċert li tkellem lit-tabib tieghek jekk qed tuża, jew użajt dan l-aħhar, xi waħda minn dawn il-medicini:

Ghid lit-tabib tieghek jekk tiehu medicini bħal:

- Warfarin sabiex tipprevjeni l-formazzjoni ta' emboli tad-demem
- Theophylline għall-kura ta' kundizzjonijiet tal-pulmun bħal emfizema jew azzma
- Amitriptyline għall-kura tad-depressjoni
- Olanzapine, Clozapine għall-kura tal-iskizofrenija jew depressjoni manijaka
- Haloperidol għall-kura tal-ansjetà u tan-nuqqas ta' rقاد
- Ondansetron għall-prevenzjoni tan-nawsja u tar-rimettar waqt il-kemoterapija
- Propranolol għall-kura tal-pressjoni għolja

Pixuvri ma' ikel u xorb

M'għandekx għalfejn tibdel id-dieta tieghek wara l-kura b'Pixuvri sakemm ma jordnalekx tagħmel dan it-tabib tieghek.

Tqala, treddigh u fertilità

Pixuvri m'għandux jingħata lil nisa tqal minhabba li jista' jagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf. Jekk inti tqila jew qed tredda, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir ta' tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Għandhom jintużaw kontraċettivi bħala prekawzjoni waqt il-kura b'Pixuvri u sa 6 xhur wara l-kura. Dan japplika għal nisa u rġiel li jistgħu jkollhom it-tfal.

Treddax waqt li tkun qieghda tingħata l-kura b'Pixuvri.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux magħruf jekk Pixuvri għandux xi effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Informazzjoni għal pazjenti fuq dieta b'nuqqas ta' melh

Dan il-prodott medicinali fih madwar 1000 mg (43 mmol) ta' sodju f'kull doża wara d-dilwizzjoni. Dan għandu jiġi kkunsidrat mill-pazjenti li jkunu fuq dieta ta' melh limitat.

3. Kif ghandek tuża Pixuvri

Kemm jinghata Pixuvri

L-ammont (doża) ta' Pixuvri li jinghatalek jiddependi mill-erja tal-wiċċ tal-ġisem tiegħek f' metri kwadri (m²). Dan huwa ddeterminat mit-tul u l-piż tiegħek. Ir-riżultati tat-testijiet tad-demm u l-kundizzjoni medika tiegħek ukoll jiġu kkunsidrati. Id-doża rakkomandata hija 50 mg/m². Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jaġġusta d-doża waqt il-kura.

It-tabib tiegħek jagħmel xi testijiet qabel jagħtik Pixuvri.

Kull meta jinghata Pixuvri

Pixuvri jinghata fl-ewwel, fit-tmien u fil-15-il jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli.

Qabel ma tinghata l-infuzjoni tista' tinghata mediċini għall-prevenzjoni jew it-tnaqqis ta' reazzjonijiet possibbli għal Pixuvri, bħal mediċini li jipprevjenu d-dardir.

Kif jinghata Pixuvri

Pixuvri jinghata permezz ta' dripp f'vina (infuzjoni ġol-vina). Dan isir minn infermier jew tabib.

Kemm iddum l-infuzjoni

L-infuzjoni tiegħu madwar siegħa sakemm ma jgħidulekx mod ieħor.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet għall-infuzjoni

Rarament jista' jkollok xi uġiġħ/hmura fil-post mnejn tinghata l-injezzjoni waqt l-infuzjoni ta' Pixuvri. Għid minnufih lill-persuna li tkun qiegħda tagħtik l-infuzjoni jekk thoss xi uġiġħ jew jekk ikollok hmura fejn tkun saret l-injezzjoni. Jista' jkun meħtieġ li l-infuzjoni ssir aktar bil-mod jew titwaqqaf. Meta dawn is-sintomi jgħibu jew jitjiebu, l-infuzjoni tkun tista' tkompli.

Pixuvri għandu kulur blu skur u għal bosta jiem wara li tinghata Pixuvri, il-ġilda tiegħek u għajnejk jistgħu jieħdu kulur kahlani, u l-awrina tiegħek tista' tkun xi ftit fil-blu. Il-kulur fil-ġilda ġeneralment jgħib fi ftit jiem sa ftit ġimgħat sakemm tiġi eliminata l-mediċina.

Infezzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni (pereżempju, deni, bard, diffikultà biex tiegħu n-nifs, sogħla, selhiet f'ħalqek, diffikultà biex tibra' jew dijarea qawwija) wara l-kura b'Pixuvri. Tista' tiegħu infezzjoni aktar faċilment wara li tkun inghatajt Pixuvri.

Il-qalb

Hemm possibbiltà li l-funzjoni ta' ppumpjar ta' qalbek tista' tonqos minhabba l-kura jew saħansitra tista' tiżviluppa kundizzjoni serja li tissejjah indeboliment tal-qalb, b'mod speċjali jekk il-funzjoni ta' qalbek kienet diġà kompromessa fil-bidu tal-kura b'Pixuvri. It-tabib tiegħek jissorvelja l-funzjoni ta' qalbek jekk ikun hemm xi sinjal jew sintomu li jindika li qalbek għiet affettwata.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tahseb li ghandek xi wahda minn dawn ir-reazzjonijiet

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda f'10):

- nawsja, rimettar
- tibdil fil-kulur tal-ġilda
- tnaqqis jew waqgħa ta' xagħar
- kulur mhux normali tal-awrina

- dgħufija fizika
- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm, għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demmm (anemija), u għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm (jistgħu jehtiegu trasfuzjoni).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f' 100):

- infezzjoni bħal infezzjoni fil-pulmuni, infezzjonijiet fil-ġilda, infezzjonijiet b' ċelloli bojod baxxi tad-demmm, traxx
- deni
- disturbi fit-toghma
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda bħal theddil, tneumnin, u tingiż (parestezija)
- uġiġħ ta' ras
- ngħas
- għeja
- infjammazzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- dijarea
- uġiġħ fl-addome
- infjammazzjoni u/jew ulċeri fil-gerżuma u fil-ħalq
- nixfa fil-ħalq, stitikezza, indigestjoni, nuqqas ta' aptit
- bidliet fil-ġilda bħal ħmura u ħakk fil-ġilda, bidliet fid-dwiefer
- ħsara lill-qalb, tnaqqis fl-abbiltà tal-qalb li tippompja d-demmm, imblukkar ta' sinjali elettrici f' qalbek, taħbit tal-qalb irregolari jew mgħaġġel.
- pressjoni tad-demmm baxxa
- bidla fil-kulur tal-vini, ġilda pallida
- qtugħ ta' nifs, sogħla
- demm fl-awrina
- proteina żejda fl-awrina
- nefha fis-saqajn jew fl-għekiesi jew f' partijiet oħra tal-ġisem
- uġiġħ fl-għadam
- uġiġħ fis-sider
- livelli baxxi ta' fosfat fid-demmm
- test tad-demmm mhux normali għall-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f' 1000):

- infezzjonijiet severi bħal xokk settiku, bronkite, pulmonite, kandidjasi, ċellulite, meningite, gastroenterite
- infezzjonijiet virali bħal ħruq ta' Sant' Antnin jew ir-riattivazzjoni ta' virusijiet oħrajn bħall-herpes fil-ħalq
- nervożiżmu, nuqqas ta' rqađ
- telf ta' enerġija
- sturdament, vertiġini
- nixfa fl-għajnejn
- tneumnin fil-ħalq
- infezzjoni tal-kornea
- allergija għall-medicina
- nuqqas fil-livell tal-kalċju u tas-sodju fid-demmm; zieda fil-livell tal-aċidu uriku fid-demmm
- infjammazzjoni jew akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmuni
- imnieher iqattar
- fsada bħal fsada fl-imsaren, tikek vjola fuq il-ġisem minħabba vini miksur
- irritazzjoni fil-vini
- għaraq bil-lejl
- taħbit tal-qalb irregolari
- erezzjoni spontanja
- raxx/ jew ulċera fil-ġilda
- uġiġħ, nefha, dgħufija, ebusija fil-ġogi jew fil-muskoli
- tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina
- tnaqqis fil-piż
- zieda tal-biliribuna fid-demmm jew fl-awrina

- infjammazzjoni fil-grizmejn
- uġiġh fl-ghonq, fid-dahar, fl-estrematijiet
- infezzjoni fid-dwiefer
- progressjoni tan-neoplażma (tumur)
- kanċer ġdid tal-mudullun jew demm, bhal lewkimja majelojde akuta (AML) jew sindromu majelodisplastiku (MDS)
- indeboliment tal-mudullun
- zieda fl-esinofili fid-demm.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Pixuvri

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2°C – 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Pixuvri ma fih xejn li jipprevjeni l-iżvilupp tal-batterji u għaldaqstant huwa rakkomandat li jintuża minnufih wara r-rikostituzzjoni. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx idumu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' pixantrone hija stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) f'boroż tal-infużjoni standard.

Pixuvri huwa għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott inkluz materjal użat għar-rikostituzzjoni, għad-dilwizzjoni, u għall-ghoti għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pixuvri

- Is-sustanza attiva hija pixantrone. Kull kunjett fih 50 mg pixantrone dimaleate (ekwivalenti għal 29 mg pixantrone). L-eċċipjenti l-oħra huma lactose monohydrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid, u sodium chloride.

Kif jidher Pixuvri u l-kontenut tal-pakkett

Pixuvri huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa trab blu skur li jiġi f'kunjetti li fihom 29 mg ta' pixantrone. Daqs tal-pakkett: kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Ir-Renju Unit

Manifattur

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton,
Lancashire BL5 3XX
Ir-Renju Unit

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Franza

Ghal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Ireland

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina nghatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li ghad trid tinghata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Agenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-gdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taggorna dan il-fuljett kif mehtieg.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE /ŻEE fis-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss lill-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:

Struzzjonijiet dettaljati għall-utenti**AQRA L-ISTRUZZJONIJIET KOLLHA DWAR IL-PREPARAZZJONI QABEL IR-RIKOSTITUZZJONI****Prekawzjonijiet speċjali għall-użu**

Pixuvri huwa prodott medicinali ta' kontra l-kancer li jagħmel hsara liċ-ċelloli; għandek tużah b'attenzjoni kbira. Evita l-kuntatt mal-ghajnejn u mal-gilda. Uża ingwanti, maskri, u nuċċali ta' protezzjoni meta tużah u waqt il-proċeduri ta' dekontaminazzjoni. Jekk Pixuvri (trab lijoofilizzat jew soluzzjoni likwida rikostitwita) imiss mal-gilda, aħsel il-gilda minnufih u laħlah il-membrani tajjeb bl-ilma.

Rikostituzzjoni/preparazzjoni għall-ghoti minn ġol-vini

Kull kunjett ta' użu wiehed ta' Pixuvri fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pixantrone. Wara r-rikostituzzjoni b'5 ml klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, kull ml ta' koncentrat fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 5.8 mg pixantrone.

Permezz ta' proċeduri sterili, irrikostitwixxi kull kunjett ta' 29 mg b'5 ml klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. It-trab għandu jinhall għal kollox f'60 sekonda jekk thawdu. Dan jagħtik soluzzjoni blu skur b'koncentrazzjoni ta' pixantrone ta' 5.8 mg/ml.

Permezz ta' proċeduri sterili, iġbed il-volum mehtieġ għad-doża mehtieġa (ibbażata fuq konċentrazzjoni ta' 5.8 mg/ml) u ttrasferixxi għal borża ta' infużjoni ta' 250 ml ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Il-kompatibilità ma' dilwenti oħrajn ma' gietx stabbilita. Wara li tittrasferixxieh, hallat sew il-kontenut tal-borża tal-infużjoni. It-tahlita għandha ssir soluzzjoni blu skura.

Waqt l-ġhoti tas-soluzzjoni dilwita ta' Pixuvri għandhom jintużaw filtri in-line tad-daqs tal-pori ta' 0.2 µm tal-polyethersulfone.

Kundizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu

Pixuvri ma fih xejn li jipprevjeni l-iżvilupp tal-batterji u għaldaqstant huwa rrakkomandat li jintuża minnufih wara r-rikostituzzjoni. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-hażna waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx idumu aktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita hija stabbli għal 24 siegħa f' temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) u f' espożizzjoni għad-dawl tax-xemx f' boroż tal-infużjoni standard tal-polyethylene (PE).

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Pixuvri huwa aġent ċitotossiku. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Apparat u uċuħ ikkontaminati bi zball b'Pixuvri għandhom jiġu mnaddfa b' soluzzjoni ta' sodium hypochlorite (100 µl ta' ilma u 20 µl ta' sodium hypochlorite [$7 \pm 2\%$ ta' klorin disponibbli] għal 0.58 mg ta' Pixuvri).

Tagħmir bħal kunjetti, labar u siringi użati għall-ġhoti ta' Pixuvri għandu jiġi ttrattat bħala skart tossiku.