

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pixuvri 29 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon bevat pixantrondimaleaat overeenkomend met 29 mg pixantron.

Na reconstitutie bevat elke ml concentraat pixantrondimaleaat overeenkomend met 5,8 mg pixantron.

Hulpstof met bekend effect:

Een injectieflacon bevat 39 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Donkerblauw, gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pixuvri is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met veelvuldig recidiverende of refractaire agressieve B-cel-non-hodgkinlymfomen (NHL). Er is geen voordeel van de behandeling met pixantron geconstateerd wanneer deze wordt gebruikt als vijfde lijns- of daaropvolgende chemotherapie bij patiënten die refractair zijn voor de vorige therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pixuvri moet worden toegediend door artsen die bekend zijn met het gebruik van antineoplastische middelen en die faciliteiten tot hun beschikking hebben om zowel tijdens als na de behandeling de klinische, hematologische en biochemische parameters regelmatig te kunnen controleren (zie rubriek 6.6).

Dosering

De aanbevolen dosering is 50 mg/m² pixantron op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus, gedurende maximaal 6 cycli.

NB:

De in de EU aanbevolen dosis verwijst naar de base van het actieve bestanddeel (pixantron). Berekening van de individuele dosis die aan de patiënt moet worden toegediend, moet worden gebaseerd op de sterkte van de gereconstitueerde oplossing die 5,8 mg/ml pixantron bevat en de aanbevolen dosis van 50 mg/m². In sommige onderzoeken en publicaties is de aanbevolen dosis gebaseerd op de zoutvorm (pixantrondimaleaat). Voor aanvang van elke cyclus moet de dosering echter worden aangepast gebaseerd op de laagste hematologische waarden (nadir) of de maximale toxiciteit uit de voorgaande therapiecyclus. De aan een patiënt toe te dienen hoeveelheid Pixuvri in milligrammen dient te worden gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt (body surface area, BSA). Bepaling van het BSA moet gebeuren aan de hand van de instellingsnorm voor BSA-berekening en moet gebruikmaken van een gewicht dat op dag 1 van elke cyclus is gemeten.

Enige voorzichtigheid is geboden bij obese patiënten, omdat er voor deze groep maar zeer beperkt gegevens beschikbaar zijn over dosering op basis van BSA.

Richtlijnen voor aanpassing van de dosering

Er moet op basis van klinische beoordeling worden bepaald of aanpassing van de dosering nodig is en op welk moment volgende doses worden toegediend, rekening houdend met de mate en de duur van myelosuppressie. Voor vervolgcuren geldt dat de voorafgaande dosering meestal kan worden herhaald, mits de aantallen leukocyten en trombocyten weer een acceptabel niveau hebben bereikt.

Als op dag 1 van een willekeurige cyclus de absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$ is of de trombocytentelling $< 75 \times 10^9/l$ is, verdient het aanbeveling de behandeling uit te stellen totdat de ANC weer $\geq 1,0 \times 10^9/l$ en de trombocytentelling weer $\geq 75 \times 10^9/l$ bedraagt.

Tabel 1 en tabel 2 zijn aanbevolen als richtlijnen voor aanpassing van de dosering op dag 8 en 15 van de 28-daagse cycli.

Tabel 1			
Aanpassingen van de dosering vanwege hematologische toxiciteit, op dag 8 en 15 van alle cycli			
Graad	Trombocytentelling	ANC	Aanpassing van de dosering
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Geen aanpassing in dosering of schema.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Stel behandeling uit tot trombocytentelling weer $\geq 50 \times 10^9/l$ en ANC** weer $\geq 1,0 \times 10^9/l$ bedraagt.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Stel behandeling uit tot trombocytentelling weer $\geq 50 \times 10^9/l$ en ANC** weer $\geq 1,0 \times 10^9/l$ bedraagt. Verlaag de dosis met 20%.
* LLN: ondergrens van de normaalrange			
** ANC: absolute neutrofielentelling			

Tabel 2	
Aanpassingen van de behandeling vanwege niet-hematologische toxiciteit	
Toxiciteit	Aanpassing
Alle geneesmiddelgerelateerde, niet-cardiale toxiciteiten van graad 3 of 4 anders dan misselijkheid of braken	Stel behandeling uit totdat herstel tot graad 1 is bereikt. Verlaag de dosis met 20%.
Alle cardiovasculaire toxiciteiten van NYHA*-klasse III of IV of aanhoudende afname van de LVEF**	Stel behandeling uit en monitor de waarden totdat herstel is bereikt. Overweeg staken van de behandeling bij aanhoudende afname van de LVEF** met $\geq 15\%$ van de uitgangswaarde.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: linkerventrieklejectiefractie	

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pixuvri bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen speciale aanpassing van de dosering nodig bij oudere patiënten (in de leeftijd vanaf 65 jaar).

Nierfunctiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van Pixuvri bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld. Patiënten met een serumcreatinine $> 1,5 \times \text{ULN}$ (bovengrens van het normaalbereik) waren uitgesloten van deelname aan het gerandomiseerde onderzoek. Voorzichtigheid is dan ook geboden indien Pixuvri wordt toegediend aan patiënten met nierfunctiestoornissen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van Pixuvri bij patiënten met leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid is dan ook geboden indien Pixuvri wordt toegediend aan patiënten met lichte of matige

leverfunctiestoornissen. Gebruik van Pixuvri wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een slechte prestatiestatus

Er is op dit moment geen informatie beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met een slechte prestatiestatus (ECOG > 2). Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

Wijze van toediening

Pixuvri is uitsluitend voor intraveneus gebruik. De veiligheid van intrathecaal gebruik is niet vastgesteld.

Pixuvri is bestemd voor toediening als langzame intraveneuze infusie (gedurende een periode van minimaal 60 minuten) met gebruikmaking van een in-line filter. Eerst moet het middel gereconstitueerd worden met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en vervolgens moet het verder verdund worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie tot een uiteindelijk volume van 250 ml.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor pixantrondimaleaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Immunisatie met levend-virusvaccins
- Ernstige beenmergsuppressie
- Ernstige afwijkingen in de leverfunctie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan de start van de behandeling met Pixuvri dient altijd zorgvuldige beoordeling plaats te vinden van de uitgangswaarden van het bloedbeeld, de serumconcentraties van totaal bilirubine en totaal creatinine, en de hartfunctie gemeten aan de hand van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF).

Myelosuppressie

Er kan ernstige myelosuppressie optreden. De kans is groot dat bij met Pixuvri behandelde patiënten myelosuppressie (neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie en lymfopenie) optreedt, waarvan neutropenie de voornaamste manifestatie is. Als de aanbevelingen voor dosering en schema worden gevolgd, is neutropenie doorgaans van voorbijgaande aard. De nadir ligt tussen dag 15 en 22 na toediening op dag 1, 8 en 15, en is meestal op dag 28 hersteld.

Zorgvuldige monitoring van het bloedbeeld is vereist, met inbegrip van de aantallen leukocyten, Hb gehalte en trombocyten en de absolute neutrofielentelling. Recombinante hematopoëtische groeifactoren kunnen worden gebruikt overeenkomstig de instellingsrichtlijnen of de richtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO). Daarbij moet rekening worden gehouden met de aanpassingen van de dosering (zie rubriek 4.2).

Cardiotoxiciteit

Tijdens of na behandeling met Pixuvri kunnen veranderingen in de hartfunctie optreden, waaronder afname van de LVEF en fataal congestief hartfalen (CHF).

Het risico op cardiale toxiciteit kan toenemen door de aanwezigheid van een actieve of latente cardiovasculaire aandoening, eerdere therapie met antracyclinen of antracenedionen, eerdere of gelijktijdige radiotherapie in het gebied van het mediastinum, of gelijktijdig gebruik van andere cardiotoxische geneesmiddelen. Los van eventueel aanwezige cardiale risicofactoren kan er bij gebruik van Pixuvri cardiale toxiciteit optreden.

Bij patiënten met een cardiale aandoening of risicofactoren, zoals een LVEF-waarde bij baseline van < 45%, aangetoond met een MUGA-scan (hartfunctiescintigrafie), klinisch significante cardiovasculaire afwijkingen

(gelijk aan New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV), myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden, ernstige aritmie, ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde angina, of eerdere cumulatieve doses doxorubicine of een vergelijkbaar middel die 450 mg/m² overschrijden, dienen de voor- en nadelen zorgvuldig te worden afgewogen voordat een behandeling met Pixuvri wordt gestart.

Monitoring van de hartfunctie is aangewezen, zowel voorafgaand aan als op gezette tijden na aanvang van de behandeling met Pixuvri. Als tijdens de behandeling cardiale toxiciteit wordt aangetoond, moeten de baten en risico's van het voortzetten van de therapie met Pixuvri worden beoordeeld.

Secundaire maligniteit

Het optreden van hematologische kwaadaardigheden zoals secundaire acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom (MDS) is een gekend risico van een behandeling met antracyclinen en andere topo-isomerase II-remmers. Secundaire vormen van kanker, met inbegrip van AML en MDS, kunnen verschijnen tijdens of na de behandeling met Pixuvri.

Infectie

Tijdens klinisch onderzoek zijn infecties gemeld, waaronder pneumonie, cellulitis, bronchitis en sepsis (zie rubriek 4.8). Infecties kunnen leiden tot ziekenhuisopname, septische shock en overlijden. Patiënten met neutropenie zijn vatbaarder voor infecties, hoewel er in klinisch onderzoek geen sprake was van een verhoogde incidentie van atypische, moeilijk te behandelen infecties, zoals systemische mycotische infecties of infecties door opportunistische organismen als *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri mag niet worden toegediend aan patiënten met een actieve, ernstige infectie en evenmin aan patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende aandoeningen die hen nog vatbaarder kunnen maken voor ernstige infecties.

Tumorlyssyndroom

Pixantron kan tot een verhoogd urinezuur leiden ten gevolge van het uitgebreide purinekatabolisme waarmee de geneesmiddelgeïnduceerde snelle lysis van neoplastische cellen gepaard gaat (tumorlyssyndroom) en kan de elektrolytenbalans verstoren, wat tot nierschade kan leiden. Daarom moeten de bloedconcentraties van urinezuur, kalium, calciumfosfaat en creatinine na de behandeling gecontroleerd worden bij patiënten met een hoog risico op tumorlysis (verhoogd LDH, groot tumorvolume, hoge concentratie urinezuur of serumfosfaat bij baseline). De mogelijke complicaties van het tumorlyssyndroom kunnen tot een minimum worden beperkt door middel van hydratatie, alkalisering van de urine en profylaxe met allopurinol of andere middelen ter voorkoming van hyperurikemie.

Immunisatie

Het is mogelijk dat immunisatie niet werkzaam is wanneer ze tijdens de Pixuvri-therapie wordt gegeven. Immunisatie met levend-virusvaccins is gecontra-indiceerd vanwege de met Pixuvri-therapie geassocieerde immunosuppressie (zie rubriek 4.3).

Extravasatie

Indien zich extravasatie voordoet, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en in een andere ader worden hervat. Dankzij de niet-blaartrekkende eigenschappen van Pixuvri is het risico op lokale reacties na extravasatie minimaal.

Preventie van fotosensibiliteitsreacties

Fotosensibiliteit is een mogelijk risico dat is gebaseerd op niet-klinische in-vitro- en in-vivogegevens. Er zijn geen bevestigde gevallen gemeld in het programma van klinisch onderzoek. Uit voorzorg moet patiënten worden aangeraden zich te beschermen tegen zonlicht, onder meer door beschermende kleding te dragen en zonnebrandcrème te gebruiken. Aangezien de meeste geneesmiddelgeïnduceerde fotosensibiliteitsreacties worden veroorzaakt door golflengten binnen het UVA-bereik, verdient het aanbeveling zonnebrandcrème te gebruiken die in hoge mate UVA-licht absorbeert.

Patiënten met een natriumbepoort dieet

Dit geneesmiddel bevat na verdunning ongeveer 1000 mg (43 mmol) natrium per dosis. Bij patiënten met een natriumbepoort dieet moet hiermee rekening worden gehouden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geneesmiddelinteracties gemeld bij mensen en er is geen onderzoek gedaan naar interacties van geneesmiddelen bij mensen.

In-vitro-onderzoek naar inhibitie

Uit *in-vitro*-onderzoek met de meest voorkomende isovormen van humaan cytochroom P450 (inclusief CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4) is een mogelijke gemengde inhibitie van CYP1A2 en CYP2C8 naar voren gekomen die van klinisch belang kan zijn. Er zijn geen andere significante interacties van klinisch belang waargenomen met CYP450-isovormen.

Theofylline: bij gelijktijdige toediening van het geneesmiddel theofylline, dat een smalle therapeutische breedte heeft en hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, bestaat er theoretische bezorgdheid dat de concentratie van dit substraat kan toenemen en er theofyllinetoxiciteit kan ontstaan. De theofyllinespiegels moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord in de weken direct na de start van de gelijktijdige toediening met Pixuvri.

Warfarine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP1A2. Om die reden is ook hier sprake van theoretische bezorgdheid ten aanzien van gelijktijdige toediening met dit geneesmiddel en het effect dat inhibitie van zijn metabolisme zou kunnen hebben op de beoogde werking ervan. De stollingsparameters, in het bijzonder de INR (international normalised ratio), moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord in de dagen direct na de start van de gelijktijdige toediening met Pixuvri.

Amitriptyline, haloperidol, clozapine, ondansetron en propranolol worden gemetaboliseerd door CYP1A2 en daarom bestaat er theoretische bezorgdheid dat gelijktijdige toediening van Pixuvri de bloedspiegels van dit geneesmiddel kan verhogen.

Hoewel niet met zekerheid kon worden vastgesteld dat er bij pixantron een risico op inhibitie van CYP2C8 bestaat, is toch voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van stoffen die hoofdzakelijk door CYP2C8 worden gemetaboliseerd, zoals *repaglinide, rosiglitazon of paclitaxel*, bijvoorbeeld door het optreden van eventuele bijwerkingen nauwlettend in de gaten te houden.

Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat pixantron een substraat is voor de membraantransporteiwitten P-gp/BCRP en OCT1. Middelen die deze transporters inhiberen, zijn in staat de opname en uitscheiding van pixantron door de lever minder efficiënt te maken. Nauwlettende monitoring van het bloedbeeld is aangewezen in geval van gelijktijdige toediening met middelen die de genoemde transporters inhiberen, zoals ciclosporine A en tacrolimus, twee vaak gebruikte middelen om chronische graft-versus-host-reacties onder controle te houden, en de anti-hiv-middelen ritonavir, saquinavir en nelfinavir.

Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht wanneer pixantron continu gelijktijdig wordt toegediend met stoffen die het effluxtransport versterken, zoals rifampicine, carbamazepine en glucocorticoiden, aangezien dit tot verhoogde excretie van pixantron kan leiden en daarmee tot verlaagde systemische blootstelling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en hun partners moet worden geadviseerd een zwangerschap te vermijden.

Vrouwen en mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden daarna.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pixantron bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Pixuvri wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen

worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Pixuvri/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden vermeden tijdens behandeling met Pixuvri.

Vruchtbaarheid

Na herhaalde toedieningen van doses Pixuvri van slechts 0,1 mg/kg/dag, werd bij honden een dosisafhankelijke testiculaire atrofie waargenomen. Bij mensen is dit effect niet beoordeeld. Net als andere middelen in de algemene categorie van middelen die desoxyribonucleïnezuur (DNA) beschadigen, kan Pixuvri in verband worden gebracht met vruchtbaarheidsstoornissen. Hoewel het effect op de vruchtbaarheid niet met zekerheid is vastgesteld, is het uit voorzorg raadzaam mannelijke patiënten te adviseren anticonceptie (bij voorkeur een barrièremethode) te gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling, zodat nieuw sperma kan uitrijpen. Om het risico op langdurige onvruchtbaarheid te vermijden, dient spermaopslag te worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het is niet bekend of Pixuvri invloed heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Pixuvri is onderzocht bij 407 patiënten.

De meest voorkomende toxiciteit is beenmergsuppressie, in het bijzonder neutropenie. Hoewel de incidentie van ernstige beenmergsuppressie met klinische gevolgen relatief laag is, zijn de met Pixuvri behandelde patiënten zorgvuldig gemonitord door middel van regelmatige bloedbeeldbepalingen, vooral met het oog op neutropenie. De incidentie van ernstige infecties was laag en er zijn geen opportunistische infecties waargenomen die samenhangen met een gecompromitteerd immuunsysteem. Ondanks dat het aantal gevallen van cardiale toxiciteit die tot uiting komt als CHF lager lijkt te zijn dan verwacht zou kunnen worden bij verwante geneesmiddelen, zoals antracyclinen, verdient het toch aanbeveling de LVEF te monitoren via MUGA-scans of echografie om subklinische cardiotoxiciteit te kunnen beoordelen. De ervaring met pixantron is beperkt tot patiënten met een LVEF van $\geq 45\%$; het merendeel van de patiënten had waarden van $\geq 50\%$. De ervaring met het toedienen van Pixuvri aan patiënten die in hogere mate cardiaal gecompromitteerd zijn, is beperkt. Toediening aan deze groep mag dan ook uitsluitend plaatsvinden in het kader van een klinisch onderzoek. Andere toxiciteit, waaronder misselijkheid, braken en diarree, kwam over het algemeen niet vaak voor en was doorgaans licht van aard, reversibel, beheersbaar en te verwachten bij patiënten die met cytotoxische middelen worden behandeld. De effecten op de lever- of nierfunctie waren minimaal dan wel afwezig.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bij gebruik van Pixuvri gemelde bijwerkingen zijn afkomstig uit definitieve gegevens van alle voltooide onderzoeken. De bijwerkingen staan in tabel 3 hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst.

Tabel 3
Aan Pixuvri gerelateerde bijwerkingen, gemeld in voltooid onderzoek met Pixuvri, ingedeeld naar frequentie

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak</i>	Neutropenische infectie, luchtweginfectie, infectie
	<i>Soms</i>	Bronchitis, candidiasis, cellulitis, herpes zoster, meningitis, nagelinfectie, orale schimmelinfectie, orale herpes, pneumonie, salmonellagastro-enteritis, septische shock
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<i>Soms</i>	Progressie van neoplasma Secundaire kwaadaardigheden (met inbegrip van meldingen van AML en MDS)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	<i>Zeer vaak</i>	Neutropenie, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie
	<i>Vaak</i>	Febriele neutropenie, bloedaandoening
	<i>Soms</i>	Beenmergfalen, eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms</i>	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Vaak</i>	Anorexie, hypofosfatemie
	<i>Soms</i>	Hyperurikemie, hypocalciëmie, hyponatriëmie
Psychische stoornissen	<i>Soms</i>	Angst, slapeloosheid, slaapstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Smaakstoornissen, paresthesie, hoofdpijn, slaperigheid
	<i>Soms</i>	Duizeligheid, lethargie
Oogaandoeningen	<i>Vaak</i>	Conjunctivitis
	<i>Soms</i>	Droog oog, keratitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Soms</i>	Vertigo
Hartaandoeningen*	<i>Vaak</i>	Linkerventrikeldisfunctie, hartaandoening, congestief hartfalen, bundeltakblok, tachycardie
	<i>Soms</i>	Aritmie
Bloedvataandoeningen	<i>Vaak</i>	Bleekheid, aderverkleuring, hypotensie
	<i>Soms</i>	Aderaandoening
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak</i>	Dyspneu, hoest
	<i>Soms</i>	Pleura-effusie, pneumonitis, rinorroe
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Misselijkheid, braken
	<i>Vaak</i>	Stomatitis, diarree, constipatie, buikpijn, droge mond, dyspensie
	<i>Soms</i>	Oesofagitis, orale paresthesie, rectaal bloedverlies
Lever- en galaandoeningen	<i>Soms</i>	Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Huidverkleuring, alopecia
	<i>Vaak</i>	Erytheem, nagelaandoening, pruritus
	<i>Soms</i>	Nachtelijk zweten, petechiën, maculaire huiduitslag, huidzweer

Tabel 3 Aan Pixuvri gerelateerde bijwerkingen, gemeld in voltooid onderzoek met Pixuvri, ingedeeld naar frequentie		
Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Botpijn
	<i>Soms</i>	Artralgie, artritis, rugpijn, spierzwakte, musculoskeletale pijn op de borst, musculoskeletale stijfheid, nekpijn, pijn in een extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Gekleurde urine
	<i>Vaak</i>	Proteïnurie, hematurie
	<i>Soms</i>	Oligurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms</i>	Spontane erectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i>	Asthenie
	<i>Vaak</i>	Vermoeidheid, mucosale ontsteking, pyrexie, pijn op de borst, oedeem
	<i>Soms</i>	Rillingen, koud gevoel op de infuusinsteekplaats, lokale reactie
Onderzoeken	<i>Vaak</i>	Verhoogd ALAT, verhoogd ASAT, verhoogd alkalisch fosfatase, verhoogd serumcreatinine
	<i>Soms</i>	Bilirubine in de urine, verhoogd bloedfosfor, verhoogd serumureum, verhoogd gammaglutamyltransferase, verhoogd aantal neutrofielen, verlaagd gewicht

* *Bijwerkingen worden hieronder besproken*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische toxiciteiten en complicaties van neutropenie

Hematologische toxiciteiten zijn het vaakst waargenomen, maar ze waren over het algemeen goed te beheersen met immunostimulantia en zo nodig transfusie ter ondersteuning. Neutropenie van graad 3-4 kwam in het gerandomiseerde onderzoek weliswaar vaker voor bij patiënten die Pixuvri ontvingen, maar verliep in het merendeel van de gevallen zonder complicaties, was niet-cumulatief en ging gepaard met een lage incidentie van febrile neutropenie of infecties. Belangrijk is dat ondersteuning met groeifactoren niet standaard nodig was en dat transfusies met erythrocyten en trombocyten maar een enkele keer nodig waren. (Zie rubriek 4.4)

Cardiale toxiciteit

In het PIX 301-onderzoek deed zich bij 13 patiënten (19,1%) in de Pixuvri-groep een afname van de ejectiefractie voor. Bij 11 met Pixuvri behandelde patiënten waren deze bijwerkingen van graad 1-2 en bij 2 patiënten van graad 3; de voorvallen waren van voorbijgaande aard en niet gerelateerd aan de dosis Pixuvri. Voorvallen van hartfalen (MedDRA-termen hartfalen en congestief hartfalen) traden op bij 6 patiënten (8,8%) die met Pixuvri werden behandeld (2 patiënten met graad 1-2, 1 patiënt met graad 3 en 3 patiënten met graad 5). Drie met Pixuvri behandelde patiënten (4,4%) kregen (sinus) tachycardie, aritmie, of bradycardie. Het wordt aanbevolen om bij baseline een cardiale evaluatie uit te voeren door middel van een MUGA-scan of echografie, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde cardiale toxiciteit. Bij patiënten met risicofactoren als hoge cumulatieve blootstelling aan antracyclinen of significante, reeds bestaande hartziekte moeten herhaalde MUGA-scans of echografie worden overwogen om de LVEF te bepalen. (Zie rubriek 4.4)

Andere vaak voorkomende toxiciteiten

Huidverkleuring en gekleurde urine zijn bekende bijwerkingen die samenhangen met de Pixuvri-behandeling; ze worden veroorzaakt door de kleur van de verbinding (blauw). Doorgaans verdwijnt de huidverkleuring na een paar dagen tot weken, zodra het geneesmiddel uit het lichaam verdwijnt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met Pixuvri gemeld.

In klinisch onderzoek met oplopende doses zijn enkelvoudige doses pixantron tot 158 mg/m² toegediend zonder dat er dosisgerelateerde toxiciteit is aangetoond.

In geval van overdosering wordt een ondersteunende behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antracyclinen en verwante stoffen. ATC-code: L01DB11

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel in Pixuvri is pixantron, een cytotoxisch aza-antracenedion.

Anders dan andere goedgekeurde antracyclinen (o.a. doxorubicine) en antracenedionen (mitoxantron) is pixantron slechts een zwakke remmer van topo-isomerase II. Bovendien alkyleert pixantron, in tegenstelling tot antracyclinen en antracenedionen, rechtstreeks DNA dat stabiele DNA-adducten en dubbelstrengsbreuken vormt. Doordat de ringstructuur van pixantron een stikstofheteroatoom bevat en geen ketongroepen heeft, is het bovendien minder geneigd zuurstofradicalen te doen ontstaan, ijzer te binden en alcoholmetabolieten te vormen, reacties waarvan wordt gedacht dat ze de cardiale toxiciteit van antracyclinen veroorzaken. Dankzij deze unieke structuur veroorzaakte pixantron in diermodellen minimale cardiotoxiciteit in tegenstelling tot doxorubicine of mitoxantron.

Een uitgebreide, retrospectieve, farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) populatieanalyse van fase I-onderzoeken en combinatieregimes (fase I/II) toonde aan dat progressievrije overleving en neutropenie van graad 2-3 samenhangen met de blootstelling aan Pixuvri.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Pixuvri als monotherapie zijn geëvalueerd in een multicenter, gerandomiseerd onderzoek met actieve controle bij patiënten met recidiverend of refractair agressief NHL die ten minste twee eerdere therapieën hadden gekregen (PIX 301). In dit onderzoek werden 140 patiënten door randomisatie (1:1) toegewezen aan behandeling met ofwel Pixuvri, ofwel een door de onderzoeker gekozen monochemotherapie in de vergelijkende arm. De demografische gegevens en de ziektekenmerken van patiënten bij baseline waren evenwichtig verdeeld over de behandelgroepen; er werden geen statistisch significante verschillen vastgesteld. De kenmerken van de onderzoekspopulatie als geheel: de mediane leeftijd van de patiënten was 59 jaar; 61% was van het mannelijk geslacht; 64% was van het Kaukasische ras; 76% had bij baseline Ann Arbor- ziektestadium III/IV; 74% had bij baseline een IPI-score ≥ 2 (internationale prognostische index); en 60% had ≥ 3 voorgaande chemotherapieën gekregen. Patiënten met mantelcellymfoom werden niet opgenomen in het hoofdonderzoek. Een vereiste voor deelnemende patiënten

aan PIX 301 was dat ze gevoelig waren geweest voor eerdere antracyclinetherapie (bevestigde of onbevestigde complete respons [CR] of partiële respons [PR]).

Er zijn maar weinig gegevens beschikbaar over patiënten die eerder met rituximab zijn behandeld (38 patiënten in de Pixuvri-arm en 39 patiënten in de vergelijkende arm).

De tumorrespons werd, overeenkomstig de richtlijnen van de internationale werkgroep voor standaardisatie van de responscriteria voor NHL, beoordeeld door een geblindeerd, onafhankelijk, centraal beoordelingspanel. In vergelijking met de controlegroep was bij de met Pixuvri behandelde patiënten een significant hoger percentage complete responsen en onbevestigde complete responsen (CR/Cru) en een hoger objectief responspercentage (ORR) te zien (zie tabel 4).

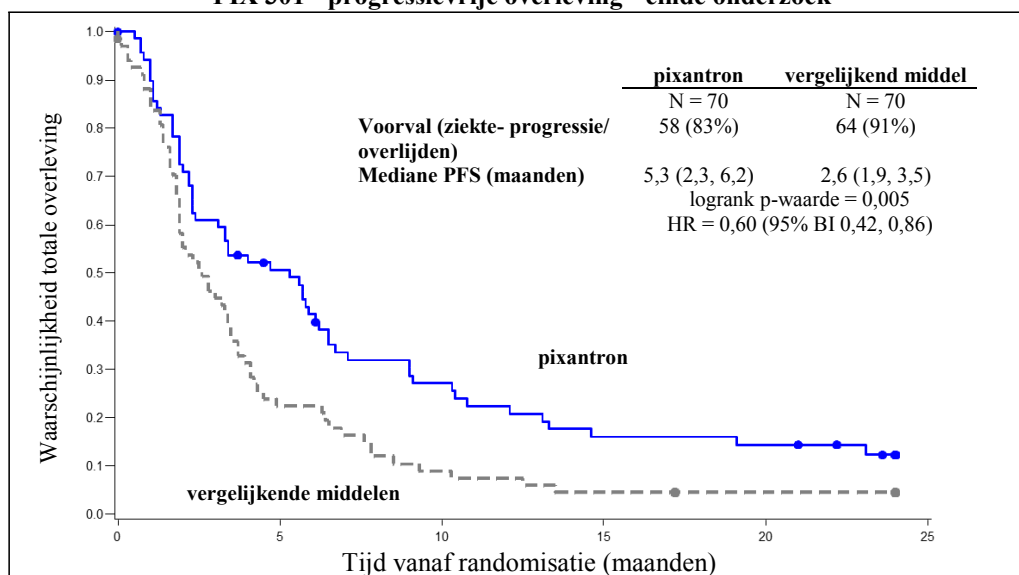
Tabel 4						
Samenvatting van de respons volgens onafhankelijk beoordelingspanel (ITT-populatie)						
	Einde behandeling			Einde onderzoek		
	Pixuvri (n=70)	Vergelijkend middel (n=70)	p- waarde	Pixuvri (n=70)	Vergelijkend middel (n=70)	p- waarde
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	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 en PR)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001

De exacte toets van Fisher is gebruikt om de proporties in de Pixuvri-groep en de vergelijkende chemotherapiegroep te vergelijken.

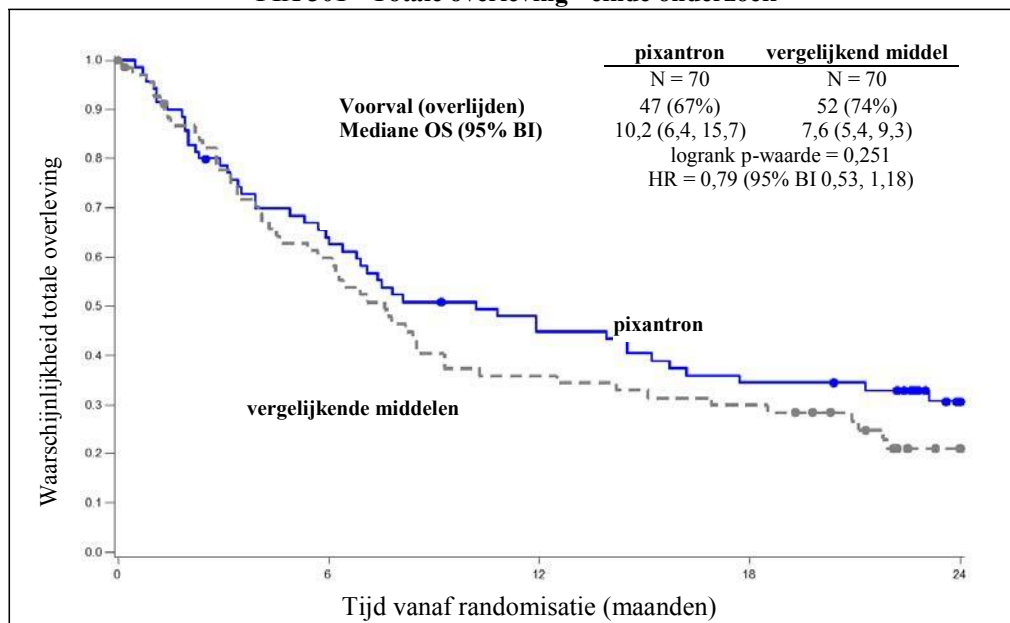
Bij de met Pixuvri behandelde patiënten werd een verbetering van 40% in de progressievrije overleving (PFS) geconstateerd ten opzichte van de met vergelijkende middelen behandelde patiënten: de mediane PFS was 2,7 maanden langer (hazard ratio (HR)=0,60, logrank p=0,005) (zie figuur 1 hieronder).

De mediane totale overleving (OS) van met Pixuvri behandelde patiënten was 2,6 maanden langer dan bij patiënten die met een vergelijkend middel werden behandeld (HR=0,79, logrank p=0,25) (zie figuur 2 hieronder).

Figuur 1
PIX 301 - progressievrije overleving - einde onderzoek



Figuur 2
PIX 301 - Totale overleving - einde onderzoek



De resultaten van eerder met rituximab behandelde patiënten lieten nog altijd een superieur behandelvoordeel zien met Pixuvri ten opzichte van de vergelijkende groep ten aanzien van het totale responspercentage (31,6% met Pixuvri tegenover 17,9% met het vergelijkende middel) en de mediane progressievrije overleving (3,3 maanden met Pixuvri tegenover 2,5 maanden met het vergelijkende middel). Het voordeel van Pixuvri is echter niet vastgesteld wanneer het wordt gebruikt als vijfdelijns- of daaropvolgende chemotherapie bij patiënten die refractair zijn voor de vorige therapie, en er zijn maar zeer weinig gegevens beschikbaar over deze groep patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pixuvri bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 6 maanden, op grond van het feit dat NHL niet voorkomt in deze specifieke subgroep van pediatrische patiënten.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pixuvri bij patiënten met NHL in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel minstens ieder jaar beoordelen en zo nodig zal deze SPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening bereikten de plasmaconcentraties van pixantron aan het einde van de infusie de maximale concentratie en namen vervolgens polyexponentieel af. In het dosisbereik van 3 mg/m² tot 105 mg/m² was de farmacokinetiek van Pixuvri dosisafhankelijk en er werden geen wezenlijke verschillen waargenomen tussen toediening van het geneesmiddel als monotherapie of als onderdeel van combinatietherapie. Gemiddelde blootstellingen bij monotherapie leverden de volgende AUC op:

Dosis Pixuvri (mg/m ²)	Aantal patiënten	AUC (0-24u) (ng.u/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Uit een analyse van farmacokinetische populatiegegevens kwam naar voren dat de mediane blootstelling tijdens een 28-daagse cyclus bij een vastgelegde streefdosis van 50 mg/m² pixantron 6320 ng.u/ml (90% BI, 5990-6800 ng.u/ml) bedroeg bij 3 doses / cyclus van 4 weken.

Distributie

Pixuvri heeft een groot distributievolume van 25,8 l en is voor circa 50% gebonden aan plasma- eiwitten.

Biotransformatie

Geacetyeerde metabolieten zijn de voornaamste biotransformatieproducten van pixantron. In vitro vond er echter maar in geringe mate conversie plaats van pixantron in geacetyeerde metabolieten door hetzij NAT1, hetzij NAT2. De verbinding werd hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden in de urine en er werden maar zeer geringe hoeveelheden geacetyeerde fase I- en fase II- metabolieten aangetroffen. Het metabolisme lijkt dan ook geen belangrijke eliminatieroute te zijn voor pixantron. De geacetyeerde metabolieten waren farmacologisch inactief en metabolisch stabiel.

Eliminatie

Pixantron heeft een matige tot hoge totale plasmaklaring van 72,7 l/u en een lage renale klaring, die in de eerste 24 uur minder dan 10% van de toegediende dosis voor haar rekening neemt. De terminale halfwaardetijd varieerde tussen 14,5 en 44,8 uur met een gemiddelde van 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%) en een mediaan van 21,2 uur. Vanwege het beperkte aandeel van de renale klaring is de plasmaklaring voornamelijk extrarenaal. Pixuvri kan worden gemetaboliseerd in de lever en/of worden uitgescheiden met de gal. Aangezien er maar beperkte uitscheiding via het metabolisme lijkt te zijn, is biliaire excretie van onveranderd pixantron wellicht de belangrijkste eliminatieroute. De hepatische klaring benadert de hepatische plasmastroom, wat duidt op een hoge hepatische extractieratio en dus een effectieve eliminatie van het oorspronkelijke werkzame bestanddeel. De hepatische opname van pixantron wordt mogelijk tot stand gebracht door actieve OCT1-transporters, en de biliaire excretie door P-gp en BCRP.

In vitro was pixantron slechts in geringe mate of helemaal niet in staat P-gp-, BCRP- en BSEP-transportmechanismen te remmen.

In vivo inhibeerde pixantron weliswaar het OCT1-gemedieerde metforminetransport, maar naar verwachting zal het OCT1 in vivo niet in klinisch relevante concentraties inhiberen.

In vitro was pixantron een slechte remmer van de opnametransporters OATP1B1 en OATP1B3.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pixantron is lineair gebleken over een breed dosisbereik, namelijk van 3 mg/m² tot 105 mg/m².

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er is een relatie waargenomen tussen de plasmablootstelling aan pixantron en de neutrofielentelling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na een enkelvoudige intraveneuze toediening van doses Pixuvri van 29 mg/kg en 38 mg/kg werd bij muizen acute sterfte waargenomen (114 mg/m², LD10). Er werden afnames in de aantallen witte en rode bloedcellen gezien en veranderingen in beenmerg, milt, nieren en testes. Bij ratten werden vergelijkbare bevindingen gemeld, evenals bij honden, bij doses van 116 mg/m². Bij honden traden meteen na de behandeling tachycardie en elektrocardiografische (ecg-)veranderingen op.

In onderzoeken met herhaalde doses bij muizen, ratten en honden waren myelotoxiciteit, nefrotoxiciteit (behalve bij honden) en schade aan de testes de belangrijkste bevindingen.

Bij honden veroorzaakte toediening van zes cycli Pixuvri met doses van 0,5 tot 0,9 mg/kg geen mortaliteit of ernstige klinische verschijnselen, met inbegrip van veranderingen in ecg of lichaamsgewicht. Mannetjes waren gevoeliger voor de behandeling ten aanzien van de afname in aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes (reversibel) en de lymfoïde depletie (milt en thymus), maar ook ten aanzien van de duidelijke toxiciteit voor de voortplantingsorganen, zoals verwacht kan worden bij een cytotoxisch middel. Met uitzondering van een voorbijgaande verhoging in de blootstelling bij vrouwtjes na de derde cyclus, waren er geen opvallende verschillen in de farmacokinetische parameters. Mannetjes vertoonden echter een iets hogere blootstelling dan vrouwtjes.

Bij honden werd het hart niet aangetast door de behandeling: op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling waren er geen ecg-veranderingen waarneembaar en er werden er evenmin veranderingen in het hart aangetroffen bij macroscopische pathologie en histopathologie. Ook de nierfunctie en de histologie bleven onaangetast, zowel in 4 weken als in 26 weken durende onderzoeken.

Het cardiotoxische vermogen van Pixuvri werd vergeleken met dat van gelijkwaardige doses doxorubicine en mitoxantron bij behandelingsnaïeve en vooraf met doxorubicine behandelde muizen. Toediening twee keer per week gedurende 4 weken van doses pixantrondimaleaat tot 27 mg/kg had geen cardiotoxische effecten tot gevolg, terwijl mitoxantron zoals verwacht cardiotoxisch was bij alle onderzochte doses (0,6, 1,6 en 1,5 mg/kg). Pixuvri veroorzaakte geringe nefropathie. Ook in herhaalde behandelingscycli met dezelfde dosis werd de minimale cardiotoxiciteit van Pixuvri aangetoond.

In onderzoeken naar genotoxiciteit werd *in vitro* en *in vivo* het vermogen om abnormale wijzigingen in de chromosoomstructuur teweeg te brengen in zoogdiercellen bevestigd. Pixuvri was mutageen in de Ames-test, verhoogde het aantal chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten en verhoogde *in vivo* de frequentie van micronuclei.

Bij ratten en konijnen veroorzaakte Pixuvri maternale en foetale toxiciteit. Dit gebeurde al vanaf doses van 1,8 mg/kg, toegediend op dag 9-11 van de dracht; hogere doses resulteerden in abortus en volledige embryoresorptie. Embryonale toxiciteit werd gekenmerkt door een lager gemiddeld foetaal gewicht, misvormingen en onvolledige of vertraagde ossificatie. Er zijn geen langdurige dieronderzoeken uitgevoerd om het carcinogene vermogen van Pixuvri vast te stellen. Er is geen onderzoek naar lokale verdraagbaarheid uitgevoerd.

Er is aangetoond dat Pixuvri fototoxische effecten veroorzaakt op 3T3-cellen *in vitro*.

In een onderzoek naar kolonievormende eenheden bij muizen bleek de myelotoxiciteit van Pixuvri en mitoxantron vergelijkbaar te zijn bij toediening van hun respectieve LD10 (pixantrondimaleaat 38 mg/kg en mitoxantron 6,1 mg/kg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Lactosemonohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-correctie)
Hydrochloorzuur (voor pH-correctie)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

5 jaar

Gereconstitueerde en verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit na bereiding is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C) en blootstelling aan daglicht, in polyethyleen (PE) standaardinfuuszakken.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tussen bereiding en gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen type I-injectieflacon met grijze butyl rubber stop, aluminium dichting en rode plastic cap; bevat 50 mg pixantrondimaleaat overeenkomend met 29 mg pixantron. Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Reconstitutie en verdunning

Gebruik aseptische technieken om elke injectieflacon van 29 mg te reconstitueren met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Beweeg de injectieflacon heen en weer; het gelyofiliseerde poeder moet binnen 60 seconden volledig opgelost zijn. Het resultaat is een donkerblauwe oplossing met een concentratie van 5,8 mg/ml pixantron.

Gebruik aseptische technieken om het benodigde volume voor de vereiste dosis (gebaseerd op een concentratie van 5,8 mg/ml) op te trekken en over te brengen naar een infuuszak van 250 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De uiteindelijke concentratie van pixantron in de infuuszak moet minder dan 580 microgram/ml zijn, gebaseerd op de overgebrachte hoeveelheid geneesmiddel. Compatibiliteit met andere verdunningsmiddelen is niet vastgesteld. Meng de inhoud van de infuuszak na het overbrengen goed. Het mengsel moet een heldere, donkerblauwe oplossing zijn.

Tijdens de toediening van de verdunde Pixuvri-oplossing moeten in-line filters van polyethersulfon worden gebruikt met een poriegrootte van 0,2 µm.

Pixuvri is een cytotoxisch middel. Vermijd contact met de ogen en huid. Gebruik tijdens hantering van Pixuvri en tijdens decontaminatieprocedures handschoenen, maskers en oogbescherming.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Pixuvri is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, inclusief materiaal gebruikt voor reconstitutie, verdunning en toediening, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische middelen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/764/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2012
Datum van laatste verlenging: 22 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP- aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Een gerandomiseerd, gecontroleerd fase III-onderzoek (PIX306) uitvoeren met pixantron-rituximab versus gemcitabine-rituximab bij patiënten met agressieve B- cel-NHL bij wie eerstelijns therapie met CHOP-R heeft gefaald en die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) (tweede lijn) of bij wie ASCT (derde of vierde lijn) heeft gefaald; een klinisch onderzoeksrapport indienen.	31 december 2018

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pixuvri 29 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie pixantron

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat pixantrondimaleaat overeenkomend met 29 mg pixantron. Na reconstitutie bevat elke ml concentraat pixantrondimaleaat overeenkomend met 5,8 mg pixantron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat, natriumchloride, hydrochloorzuur, natriumhydroxide. Bevat natrium; zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik reconstitueren en verdunnen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN**

TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/764/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pixuvri 29 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie pixantron

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) STOF (FEN)

Elke injectieflacon bevat pixantrondimaleaat overeenkomend met 29 mg pixantron. Na reconstitutie bevat elke ml concentraat pixantrondimaleaat overeenkomend met 5,8 mg pixantron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat, natriumchloride, hydrochloorzuur, natriumhydroxide. Bevat natrium; zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik reconstitueren en verdunnen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN
TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/764/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pixuvri 29 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie pixantron

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pixuvri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pixuvri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pixuvri behoort tot een farmacotherapeutische categorie van geneesmiddelen die ‘antineoplastische middelen’ worden genoemd. Deze middelen worden gebruikt om kanker te behandelen.

Pixuvri wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met veelvuldig recidiverende of refractaire agressieve non-hodgkinlymfomen. Pixuvri doodt kankercellen door aan DNA te binden, wat leidt tot celdood. Het wordt gebruikt bij patiënten bij wie de kanker niet reageert op andere chemotherapiebehandelingen of is teruggekomen nadat ze andere chemotherapiebehandelingen hadden gekregen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft kort geleden een vaccinatie gekregen.
- U heeft volgens de artsen aanhoudend, langdurig lage aantallen rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes.
- U heeft zeer ernstige leverproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u verteld is dat u een zeer laag aantal witte bloedcellen heeft;
- als u een hartziekte of ongecontroleerde hoge bloeddruk heeft, vooral als u ooit verteld is dat u hartfalen heeft of als u in de afgelopen zes maanden een hartaanval heeft gehad;
- als u een infectie heeft;

- als u ooit al eens voor kanker bent behandeld;
- als u een specifiek zoutarm dieet volgt;
- als u nog andere geneesmiddelen inneemt die een wisselwerking zouden kunnen hebben met Pixuvri (zie de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ hieronder).

Gevoeligheid van de huid voor zonlicht

Tijdens de behandeling met Pixuvri moet u blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht (zonnebank of lichtbehandeling met UVA/UVB) zo veel mogelijk of helemaal vermijden. Als u toch aan zonlicht zult worden blootgesteld, moet u beschermende kleding dragen en zonnebrandcrème gebruiken die in hoge mate UVA-licht absorbeert.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar, want er is geen informatie beschikbaar over de behandeling met Pixuvri bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pixuvri nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dat is uitermate belangrijk, omdat het gebruik van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd het effect van die middelen kan versterken of juist kan verzwakken. Pixuvri mag niet samen met andere geneesmiddelen worden gebruikt, tenzij uw arts u heeft verteld dat het veilig is.

Gebruikt u op dit moment een van de onderstaande geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Dan is het extra belangrijk dat u het uw arts vertelt.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt zoals:

- warfarine, om het ontstaan van bloedstolsels te voorkomen;
- theofylline, voor de behandeling van longziekten zoals emfyseem of astma;
- amitriptyline, voor de behandeling van depressie;
- olanzapine of clozapine, voor de behandeling van schizofrenie of manisch-depressieve stoornis;
- haloperidol, voor de behandeling van angst en slapeloosheid;
- ondansetron, om misselijkheid en overgeven tijdens chemotherapie te voorkomen;
- propranolol, voor de behandeling van hoge bloeddruk.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U hoeft uw dieet niet aan te passen na de behandeling met Pixuvri, tenzij uw arts u hiertoe opdracht geeft.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Pixuvri mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, aangezien het middel schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet een geschikte anticonceptiemethode gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling met Pixuvri. Dit geldt zowel voor vrouwen die zwanger kunnen worden als voor mannen die Pixuvri krijgen en een kind kunnen verwekken.

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Pixuvri.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet bekend of Pixuvri invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Informatie voor patiënten met een zoutarm dieet

Dit geneesmiddel bevat na verdunning ongeveer 1000 mg (43 mmol) natrium per dosis. Patiënten met een zoutarm dieet moeten hiermee rekening houden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De hoeveelheden (de dosis) Pixuvri die u krijgt, hangen af van uw lichaamsoppervlak in vierkante meters (m²). Dat wordt berekend aan de hand van uw lengte en gewicht. Er wordt ook rekening gehouden met de uitslagen van uw bloedtests en uw gezondheidstoestand. De aanbevolen dosis is 50 mg/m². Indien nodig zal uw arts de dosis tijdens de behandeling aanpassen.

Voordat u Pixuvri krijgt, zal uw arts eerst een aantal tests doen.

Hoe vaak krijgt u Pixuvri?

U krijgt Pixuvri op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen, gedurende maximaal 6 cycli.

Voordat u de infusie krijgt toegediend, kan het zijn dat u geneesmiddelen krijgt om eventuele reacties op Pixuvri te voorkomen of te verminderen, bijvoorbeeld geneesmiddelen om misselijkheid tegen te gaan.

Hoe krijgt u Pixuvri toegediend?

Pixuvri wordt bij u toegediend via een infuus in een ader (intraveneuze infusie). Dit wordt aangebracht door een verpleegkundige of een arts.

Hoe lang duurt de infusie?

De infusie zal ongeveer een uur duren, tenzij anders vermeld.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Reacties op de infusie

In zeldzame gevallen komt tijdens de infusie van Pixuvri pijn/roodheid op de injectieplaats voor. Voelt u pijn of wordt de injectieplaats rood? Vertel dat dan onmiddellijk aan de persoon die u het infuus toedient. Het kan nodig zijn het infuus langzamer te laten inlopen of stop te zetten. Wanneer deze symptomen verdwijnen of beter worden, kan het infuus worden voortgezet.

Pixuvri heeft een donkerblauwe kleur. Het kan zijn dat er gedurende een aantal dagen na de toediening van Pixuvri een blauwige verkleuring van uw huid en ogen optreedt. Ook uw urine kan blauwig verkleuren. De huidverkleuring verdwijnt over het algemeen na een paar dagen tot weken, naarmate het geneesmiddel het lichaam verlaat.

Infecties

Krijgt u na de behandeling met Pixuvri symptomen van een infectie (bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, moeite met ademen, hoest, zweertjes in uw mond, moeite met slikken, ernstige diarree)? Vertel dat dan uw arts. Het zou kunnen dat u sneller infecties krijgt nadat u Pixuvri heeft gekregen.

Hart

De kans bestaat dat de pompfunctie van uw hart afneemt als gevolg van de behandeling. Het zou zelfs kunnen dat u een ernstige aandoening ontwikkelt, hartfalen genoemd, in het bijzonder als uw hartfunctie bij de start van de behandeling met Pixuvri al niet optimaal was. Als er enig teken of symptoom is dat erop wijst dat uw hart is aangetast, zal uw arts uw hartfunctie in de gaten houden.

Denkt u dat bij u een van de volgende reacties optreedt? Vertel dat dan uw arts.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden):

- misselijkheid, braken;
- huidverkleuring;
- dunner worden of uitvallen van haar;
- abnormale verkleuring van de urine;
- lichamelijke zwakte;

- laag aantal witte bloedcellen, laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede), en laag aantal bloedplaatjes (een transfusie kan nodig zijn om dit te verhelpen).

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 100 mensen optreden):

- infectie, bijvoorbeeld infectie van de longen of de huid, infecties door de lage aantallen witte bloedcellen, spruw;
- koorts;
- smaakstoornissen;
- ongewone gewaarwordingen op de huid, zoals een doof, tintelend of prikkelend gevoel (paresthesie);
- hoofdpijn;
- slaperigheid;
- vermoeidheid;
- oogontsteking (conjunctivitis);
- diarree;
- buikpijn;
- ontsteking en/of zweertjes in de keel en mond;
- droge mond, verstopping, spijsverteringsproblemen, verminderde eetlust;
- veranderingen van de huid, zoals roodheid en jeuk, en veranderingen van de nagels;
- schade aan het hart, afname van het vermogen van het hart om bloed rond te pompen, blokkade van elektrische signalen in uw hart, onregelmatige of snelle hartslag;
- lage bloeddruk;
- aderverkleuring, bleke huid;
- kortademigheid, hoest;
- bloed in de urine;
- te veel eiwit in de urine;
- zwelling van benen of enkels of andere delen van het lichaam;
- botpijn;
- pijn op de borst;
- lage concentraties fosfaat in het bloed;
- afwijkende bloedsuikerslagen voor de lever- of nierfunctie.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 1000 mensen optreden):

- ernstige infecties, zoals septische shock, bronchitis, longontsteking, candidiasis (schimmelinfectie), cellulitis (ontsteking van huid en bindweefsel), hersenvliesontsteking, maag-darmontsteking;
- virusinfecties, zoals gordelroos, of reactivering van andere virussen, bijvoorbeeld herpes in de mond;
- zenuwachtigheid, slapeloosheid;
- verlies van energie;
- duizeligheid, draaiduizeligheid;
- droge ogen;
- doof gevoel in de mond;
- infectie van het hoornvlies;
- allergie voor het geneesmiddel;
- verlaging van de concentraties calcium en natrium in het bloed; verhoging van de concentratie urinezuur in het bloed;
- ontsteking van of vochtophoping rond de longen;
- loopneus;
- bloeding, bijvoorbeeld een bloeding in de darmen, of paarse puntjes op uw lichaam als gevolg van kapotte bloedvaatjes;
- aderirritatie;
- nachtelijk zweten;
- onregelmatige hartslag;
- spontane erectie;
- huiduitslag en/of huidzweertjes
- pijn, zwelling, zwakte, stijfheid in gewrichten of spieren;
- verminderde urineproductie;
- gewichtsverlies;

- verhoogde concentratie bilirubine in bloed of urine;
- ontsteking van de slokdarm;
- pijn in de nek, rug en ledematen;
- nagelinfectie;
- voortschrijding van het neoplasma (de tumor);
- nieuw optredende vormen van beenmerg- of bloedkanker, zoals acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom (MDS)
- beenmergfalen;
- verhoogd aantal eosinofielen in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos van de injectieflacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Pixuvri bevat geen bestanddelen die bacteriegroei voorkomen en daarom wordt aanbevolen het middel direct na reconstitutie te gebruiken. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tussen bereiding en gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze mogen niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C.

Gereconstitueerde pixantronoplossing is gedurende 24 uur stabiel, bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C) en bij bewaring in standaardinfuszakken.

Pixuvri is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, inclusief materiaal gebruikt voor reconstitutie, verdunning en toediening, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pixantron. Elke injectieflacon bevat 50 mg pixantrondimaleaat (overeenkomend met 29 mg pixantron). De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, natriumchloride, hydrochloorzuur en natriumhydroxide.

Hoe ziet Pixuvri eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pixuvri is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het is een donkerblauw poeder dat in injectieflacons zit die 29 mg pixantron bevatten. Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

CTI Life Sciences Limited
Highlands House

Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gedetailleerde instructies voor gebruikers**VOORAFGAAND AAN DE RECONSTITUTIE DE INSTRUCTIES VOOR BEREIDING
HELEMAAL DOORLEZEN****Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik**

Pixuvri is een antikankergeneesmiddel dat schadelijk is voor cellen; daarom is voorzichtigheid geboden bij het hanteren ervan. Vermijd contact met de ogen en huid. Gebruik tijdens hantering en tijdens decontaminatieprocedures handschoenen, maskers en oogbescherming. Indien Pixuvri (het gelyofiliseerde poeder of de gereconstitueerde vloeibare oplossing) in contact komt met de huid, was de huid dan onmiddellijk grondig met water en spoel de slijmvliezen grondig met water.

Reconstitutie/bereiding voor intraveneuze toediening

Elke injectieflacon Pixuvri voor eenmalig gebruik bevat 50 mg pixantrondimaleaat, overeenkomend met 29 mg pixantron. Na reconstitutie met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat elke ml concentraat pixantrondimaleaat overeenkomend met 5,8 mg pixantron.

Gebruik steriele technieken om elke injectieflacon van 29 mg te reconstitueren met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Beweeg de injectieflacon heen en weer; het poeder moet binnen 60 seconden volledig opgelost zijn. Het resultaat is een donkerblauwe oplossing met een concentratie van 5,8 mg/ml pixantron.

Gebruik steriele technieken om het benodigde volume voor de vereiste dosis (gebaseerd op een concentratie van 5,8 mg/ml) op te trekken en over te brengen naar een infuuszak van 250 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Compatibiliteit met andere verdunningsmiddelen is niet vastgesteld. Meng de inhoud van de infuuszak na het overbrengen goed. Het mengsel moet een donkerblauwe oplossing zijn. Tijdens de toediening van de verdunde Pixuvri-oplossing moeten in-line filters van polyethersulfon worden gebruikt met een poriegrootte van 0,2 µm.

Bewaaromstandigheden na bereiding

Pixuvri bevat geen bestanddelen die bacteriegroei voorkomen en daarom wordt aanbevolen het middel direct na reconstitutie te gebruiken. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tussen bereiding en gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze mogen niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C.

De gereconstitueerde en verdunde oplossing is gedurende 24 uur stabiel bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C) en blootstelling aan daglicht, bewaard in polyethyleen (PE) standaardinfuuszakken.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en hanteren

Pixuvri is een cytotoxisch middel. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Hulpmiddelen en oppervlakken die per ongeluk besmet raken met Pixuvri, moeten worden behandeld met een oplossing van natriumhypochloriet (100 µl water en 20 µl natriumhypochloriet [7 ± 2% beschikbaar chloor] voor 0,58 mg Pixuvri).

Materialen die zijn gebruikt bij de toediening van Pixuvri, zoals injectieflacons, naalden en injectiespuiten, moeten als gevaarlijk afval worden gehanteerd.