

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pixuvri 29 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu.

Po rozpuszczeniu każdy mililitr koncentratu zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 5,8 mg piksantronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna fiolka zawiera 39 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Ciemnoniebieski liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Pixuvri jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) u osób dorosłych. Nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Pixuvri powinien podawać lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych przy zapewnionym dostępie do aparatury umożliwiającej regularne monitorowanie parametrów klinicznych, hematologicznych i biochemicznych w trakcie leczenia i po leczeniu (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 50 mg/m²pc. piksantronu w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli.

Uwaga:

W UE zalecana dawka odnosi się do substancji czynnej - zasady (piksantronu). Obliczenie indywidualnej dawki, którą należy podać pacjentowi należy wykonać na podstawie mocy roztworu po rekonstytucji zawierającego 5,8 mg/ml piksantronu oraz zalecanej dawki 50 mg/m²pc. W niektórych testach klinicznych i publikacjach zalecaną dawkę oparto na formie soli (dimaleinianu piksantronu).

Jednakże przed rozpoczęciem każdego cyklu dawkę można dostosować na podstawie najniższych wartości parametrów hematologicznych lub maksymalnej toksyczności obserwowanych w trakcie poprzedzającego cyklu leczenia. Ilość produktu Pixuvri w miligramach, którą należy podać, ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Wielkość powierzchni ciała pacjenta ustala się za pomocą standardowo stosowanych metod obliczania powierzchni ciała z wykorzystaniem masy ciała mierzonej w pierwszym dniu każdego cyklu.

Należy zachować ostrożność u otyłych pacjentów jako, że dane dotyczące dawkowania w oparciu o wielkość powierzchni ciała w tej grupie pacjentów są bardzo ograniczone.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki

Dostosowanie dawki i czas podawania kolejnych dawek należy ustalać w oparciu o ocenę kliniczną w zależności od stopnia i czasu trwania supresji szpiku kostnego. W kolejnych cyklach leczenia można zazwyczaj stosować wcześniej podawaną dawkę, jeśli liczby krwinek białych i płytek krwi powróciły do poziomów możliwych do zaakceptowania.

Jeśli w pierwszym dniu któregoś z cykli bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$, zaleca się odroczenie leczenia do momentu, kiedy ANC powróci do wielkości $\geq 1,0 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi do wielkości $\geq 75 \times 10^9/l$.

W tabelach 1 i 2 przedstawiono wytyczne dotyczące dostosowania dawki w dniach 8. i 15. cyklu 28-dniowego.

Tabela 1			
Modyfikacja dawki z powodu toksyczności hematologicznej w dniach 8. i 15. każdego cyklu			
Stopień	Liczba płytek krwi	Bezwzględna liczba neutrofilów	Modyfikacja dawki
1-2	DGN* – $50 \times 10^9/l$	DGN – $1,0 \times 10^9/l$	Bez zmiany dawki i schematu dawkowania.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Odroczenie leczenia do momentu powrotu liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ i ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Odroczenie leczenia do momentu powrotu liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ i ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Zmniejszenie dawki o 20%.
* DGN: dolna granica normy			
** ANC: ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> - bezwzględna liczba neutrofilów			

Tabela 2	
Modyfikacja leczenia z przyczyn innych niż toksyczność hematologiczna	
Toksyczność	Modyfikacja
Jakakolwiek toksyczność spowodowana lekiem 3. lub 4. stopnia inna niż kardiotoxyczność i inna niż nudności i wymioty	Odroczenie leczenia do powrotu do stopnia 1. Zmniejszenie dawki o 20%.
Jakakolwiek kardiotoxyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA* lub utrzymujący się spadek LVEF**	Odroczenie leczenia i monitorowanie do czasu wyzdrowienia. W przypadku, gdy utrzymuje się spadek LVEF** $\geq 15\%$ w stosunku do stanu wyjściowego należy rozważyć przerwanie leczenia.
* NYHA: ang. <i>New York Heart Association</i> - Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca	
** LVEF: ang. <i>Left Ventricular Ejection Function</i> - frakcja wyrzutowa lewej komory	

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby specjalnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenie czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w osoczu przekraczającym ponad $> 1,5$ -krotnie górną granicę normy byli wykluczeni z badania z randomizacją. Dlatego podczas stosowania produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym produkt Pixuvri należy stosować z ostrożnością. Nie zaleca się stosowania produktu Pixuvri u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wydzielniczej wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w złym stanie ogólnym

Obecnie brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w złym stanie ogólnym (ECOG >2). Podczas leczenia takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Sposób podawania

Produkt Pixuvri przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dokanałowego.

Produkt Pixuvri jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml.

Instrukcje dotyczące rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na dimaleinian piksantronu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- uodpornienie żywą szczepionką wirusową;
- głęboka supresja szpiku kostnego;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed każdym pierwszorazowym leczeniem produktem Pixuvri należy przeprowadzić dokładną ocenę wyjściową liczby komórek krwi, stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy i czynności serca określonej na podstawie wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

Supresja szpiku kostnego

Może dojść do ciężkiej supresji szpiku kostnego. U pacjentów leczonych produktem Pixuvri może dojść do supresji szpiku kostnego (neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia i limfopenia) z neutropenią jako dominującym objawem. Przy zalecanym dawkowaniu i schemacie podawania neutropenia jest zazwyczaj przemijająca, osiąga najniższy poziom w dniach 15.-22. po podaniu leku w dniach 1., 8. i 15. i zazwyczaj ustępuje do 28. dnia cyklu.

Konieczne jest uważne monitorowanie liczby komórek krwi, w tym leukocytów, krwinek czerwonych, płytek krwi i bezwzględnej liczby neutrofilów. Można zastosować rekombinowane hematopoetyczne czynniki wzrostu zgodnie z oficjalnymi wytycznymi lub wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO). Należy rozważyć konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

W trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Pixuvri może dojść do zaburzeń czynności serca, takich jak spadek LVEF lub prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure*, CHF).

Czynna lub nieaktywna choroba sercowo-naczyniowa, wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antracenedionami, wcześniej lub jednocześnie stosowana radioterapia okolicy śródpiersia lub jednocześnie stosowanie innych kardiotoksycznych produktów leczniczych mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na serce. Kardiotoksyczność po produkcie Pixuvri może wystąpić niezależnie od tego, czy obecne są sercowe czynniki ryzyka.

U pacjentów z chorobą serca lub czynnikami ryzyka, takimi jak wyjściowa wielkość LVEF < 45% w badaniu za pomocą wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA), klinicznie istotne nieprawidłowości sercowo-naczyniowe [odpowiadające klasie 3. i 4. wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA)], zawał mięśnia sercowego w okresie ostatnich 6 miesięcy, poważne zaburzenia rytmu serca, nie poddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa lub wcześniejsze leczenie doksorubicyną w dawce skumulowanej powyżej 450 mg/m²pc. lub jej równoważnikiem należy przeprowadzić dokładną analizę korzyści do ryzyka przed włączeniem leczenia produktem Pixuvri.

Czynność serca należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia produktem Pixuvri i następnie okresowo. Jeśli w trakcie leczenia stwierdzi się toksyczny wpływ na serce, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia produktem Pixuvri.

Wtórny proces nowotworowy

Rozwój procesów nowotworowych, takich jak wtórna ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) lub zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS), jest dobrze opisanym ryzykiem związanym z chemioterapią zawierającą antracykliny lub inne inhibitory topoizomazy II. Wtórne procesy nowotworowe, w tym ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny, mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia produktem Pixuvri.

Zakażenie

Podczas badań klinicznych zgłaszano zakażenia, takie jak zapalenie płuc, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie oskrzeli i posocznica (patrz punkt 4.8). Zakażenia wiązały się z hospitalizacją, wstrząsem septycznym i zgonem. Bardziej podatni na zakażenia są pacjenci z neutropenią, jednakże w badaniach klinicznych nie odnotowano zwiększonej częstości występowania atypowych, trudnych do wyleczenia zakażeń, takich jak ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze lub zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak *Pneumocystis jiroveci*.

Produktu Pixuvri nie należy podawać pacjentom z trwającymi ciężkimi zakażeniami, u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia i u osób ze współistniejącymi schorzeniami, które mogą dodatkowo zwiększać podatność na występowanie ciężkich zakażeń.

Zespół lizy guza

Produkt Pixuvri może wywoływać hiperurykemię w wyniku intensywnego katabolizmu puryn, który towarzyszy wywołanej przez lek szybkiej lizie komórek nowotworowych (zespół lizy guza) i może prowadzić do rozwoju zaburzeń równowagi elektrolitowej, co może być przyczyną uszkodzenia nerek. U pacjentów w wysokim ryzykiem wystąpienia lizy guza (zwiększona aktywność LDH, duża objętość guza, wysokie wyjściowe stężenie kwasu moczowego lub fosforanów w osoczu) należy oznaczać stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi po zakończeniu leczenia. Nawodnienie, alkalizacja moczu i profilaktyka za pomocą allopurynolu lub innych środków w celu zapobiegania hiperurykemii mogą zminimalizować możliwe powikłania zespołu lizy guza.

Immunizacja

Uodpornianie stosowane w czasie leczenia produktem Pixuvri może być nieskuteczne. Z uwagi na immunosupresję związaną z leczeniem produktem Pixuvri uodpornianie żywymi szczepionkami wirusowymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wynacznienie

W przypadku wystąpienia wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć ponownie przez inną żyłę. Właściwości nie wywołujące powstawania pęcherzy produktu Pixuvri sprawiają, że ryzyko wystąpienia reakcji miejscowej po wynacznieniu jest minimalne.

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Istnieje ryzyko nadwrażliwości na światło na podstawie danych z badań nieklinicznych *in vitro*, *in vivo* i niepotwierdzonych przypadków zgłoszonych podczas programu badań klinicznych. Jako środek ostrożności należy poradzić pacjentom przestrzeganie zasad ochrony przed słońcem, takich jak noszenie odzieży chroniącej przed słońcem i stosowanie filtrów słonecznych. Ponieważ większość reakcji nadwrażliwości na światło wywołanych przez produkty lecznicze jest spowodowanych przez fale o długości w zakresie promieniowania UV-A, zaleca się stosowanie filtrów absorbujących promieniowanie UV-A.

Pacjenci stosujący dietę z ograniczeniem sodu

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy zawiera około 1000 mg (43 mmol) sodu na dawkę. Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano interakcji z innymi produktami leczniczymi u ludzi i nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z udziałem ludzi.

Badania dotyczące hamowania *in vitro*

W badaniach *in vitro* z najczęściej występującymi u ludzi izoenzymami układu cytochromu P450 (takimi jak CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) wykazano możliwe hamowanie typu mieszanego CYP1A2 i CYP1C8, które może mieć znaczenie kliniczne. Nie obserwowano innych istotnych interakcji mających znaczenie kliniczne z izoenzymami CYP cytochromu P450.

Teofilina: podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego z wąskim wskaźnikiem terapeutycznym - teofiliny, która jest głównie metabolizowana przez CYP1A2, istnieje teoretyczne ryzyko, że dojdzie do podwyższenia stężenia tego substratu, co może prowadzić do toksycznego działania teofiliny. Należy uważnie monitorować stężenie teofiliny w tygodniach następujących bezpośrednio po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia produktem Pixuvri.

Warfaryna jest częściowo metabolizowana przez CYP1A2, zatem istnieje teoretyczna obawa dotycząca jednoczesnego podawania tego produktu leczniczego i wpływu, jaki może mieć zahamowanie jego metabolizmu na jego zakładane działanie. Należy monitorować parametry krzepnięcia, zwłaszcza międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*, INR) w dniach bezpośrednio następujących po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia produktem Pixuvri.

Amitryptylina, *haloperydol*, *klozapina*, *ondansetron* i *propranolol* są metabolizowane przez CYP1A2, zatem istnieje teoretyczna obawa, że jednoczesne stosowanie produktu Pixuvri może zwiększyć stężenie tych produktów leczniczych we krwi.

Chociaż nie potwierdzono ryzyka hamowania CYP2C8 przez piksantron, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania substancji, których metabolizm zachodzi głównie przez CYP2C8, takich jak *repaglinid*, *rozyglitazon* lub *paklitaksel*, np. poprzez uważną obserwację występowania działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że piksantron jest substratem białek transportowych P-gp/ BCRP i OCT1, zaś czynniki, które mają zdolność hamowania tych białek, zmniejszają wychwyty i wydalanie piksantronu przez wątrobę. Podczas jednoczesnego podawania piksantronu ze środkami hamującymi te transportery, takimi jak cyklosporyna A lub takrolimus, często stosowanymi w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi, i leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV (rytonawir, sakwinawir lub nelfinawir), należy dokładnie monitorować morfologię krwi.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku stałego jednoczesnego podawania piksantronu z lekami pobudzającymi transport błonowy (*efflux*), takimi jak ryfampicyna, karbamazepina i glikokortykoidy, z uwagi na możliwość zwiększenia wydalania piksantronu i w wyniku tego zmniejszenia ekspozycji ogólnoustrojowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym i ich partnerom należy zalecić zapobieganie ciąży.

W trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania piksantronu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Pixuvri nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Pixuvri i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem Pixuvri należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Po wielokrotnym podawaniu produktu Pixuvri w małych dawkach rzędu 0,1 mg/kg mc./dobę, wykryto zależną od dawki atrofię jąder u psów. Wpływ ten nie został oceniony u ludzi. Tak samo jak w przypadku innych środków z ogólnej klasy środków uszkadzających kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), stosowanie produktu Pixuvri może wiązać się z osłabieniem płodności. Ponieważ nie ustalono wpływu na płodność - pacjentom płci męskiej, jako środek ostrożności, należy zalecić stosowanie metod zapobiegania ciąży (najlepiej mechanicznych) w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, aby zapewnić odpowiednią dojrzałość nowego nasienia. Aby uniknąć ryzyka długotrwałej niepłodności, należy rozważyć depozycję spermy w banku spermy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy produkt Pixuvri wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Pixuvri oceniono u 407 pacjentów.

Najczęściej występującym działaniem toksycznym jest supresja szpiku kostnego, zwłaszcza w linii neutrofilów. Chociaż częstość występowania ciężkiej supresji szpiku z następstwami klinicznymi jest stosunkowo mała, pacjenci leczeni produktem Pixuvri byli uważnie monitorowani za pomocą regularnych badań morfologii krwi, zwłaszcza w kierunku neutropenii. Częstość występowania ciężkich zakażeń była mała i nie obserwowano zakażeń oportunistycznych związanych z osłabieniem odporności. Chociaż częstość występowania kardiotoksyczności z objawami niewydolności serca była mniejsza od zakładanej podczas stosowania pokrewnych produktów leczniczych, takich jak antracykliny, zaleca się monitorowanie LVEF za pomocą badania MUGA lub ECHO serca w celu oceny kardiotoksyczności subklinicznej. Doświadczenie dotyczące stosowania piksantronu jest ograniczone do pacjentów z LVEF $\geq 45\%$, dla większości chorych wartość tego parametru była $\geq 50\%$. Doświadczenie dotyczące podawania produktu Pixuvri u pacjentów z większego stopnia zaburzeniem czynności serca jest ograniczone i takie leczenie można podjąć wyłącznie w kontekście badania klinicznego. Inne działania toksyczne, takie jak nudności, wymioty i biegunka były ogólnie niezbyt częste, łagodne, odwracalne, możliwe do opanowania i przewidywane u pacjentów leczonych środkami cytotoksycznymi. Wpływ na czynność wątroby i nerek był minimalny lub nie występował.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Polekowe działania niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem produktu Pixuvri pochodzą z końcowych danych wszystkich zakończonych badań klinicznych. W tabeli 3 poniżej wymieniono polekowe działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3

Polekowe działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu Pixuvri w zakończonych badaniach dotyczących produktu Pixuvri zgodnie z częstością występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Często</i>	Zakażenie z neutropenią, zakażenie układu oddechowego, zakażenie
	<i>Niezbyt często</i>	Zapalenie oskrzeli, drożdżycza, zapalenie tkanki podskórnej, półpasiec, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie paznokci, grzybicze zakażenie jamy ustnej, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie żołądka i jelit wywołane przez <i>Salmonella</i> , wstrząs septyczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<i>Niezbyt często</i>	Progresja nowotworu Wtórny proces nowotworowy (w tym ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	<i>Bardzo często</i>	Neutropenia, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, trombocytopenia
	<i>Często</i>	Neutropenia z gorączką, choroba krwi
	<i>Niezbyt często</i>	Niewydolność szpiku kostnego, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często</i>	Nadwrażliwość na produkt leczniczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i>	Jadłowstręt, hipofosfatemia
	<i>Niezbyt często</i>	Hiperurykemia, hipokalcemia, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często</i>	Lęk, bezsenność, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i>	Zaburzenia smaku, parestezje, ból głowy, senność
	<i>Niezbyt często</i>	Zawroty głowy, letarg
Zaburzenia oka	<i>Często</i>	Zapalenie spojówek
	<i>Niezbyt często</i>	Suchość oka, zapalenie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często</i>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca*	<i>Często</i>	Niewydolność lewej komory, choroba serca, zastoinowa niewydolność serca, blok odnogi pęczka Hisa, tachykardia
	<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często</i>	Bładość, zmiana zabarwienia żył, niedociśnienie
	<i>Niezbyt często</i>	Choroba żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często</i>	Duszność, kaszel
	<i>Niezbyt często</i>	Wysięk w opłucnej, zapalenie płuc, wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często</i>	Nudności, wymioty
	<i>Często</i>	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, zaparcie, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność
	<i>Niezbyt często</i>	Zapalenie przełyku, parestezje w jamie ustnej, krwawienie z odbytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Niezbyt często</i>	Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*	<i>Bardzo często</i>	Zmiana zabarwienia skóry, łysienie
	<i>Często</i>	Rumień, zmiany w obrębie paznokci, świąd
	<i>Niezbyt często</i>	Nocne poty, wybroczyny, wysypka plamista, owrzodzenie skóry

Tabela 3		
Polekowe działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu Pixuvri w zakończonych badaniach dotyczących produktu Pixuvri zgodnie z częstością występowania		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i>	Ból kości
	<i>Niezbyt często</i>	Bóle stawów, zapalenie stawów, bóle pleców, osłabienie mięśni, mięśniowo-szkieletowe bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni szkieletowych, bóle szyi, bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Bardzo często</i>	Przebarwienie moczu
	<i>Często</i>	Białkomocz, krwimocz
	<i>Niezbyt często</i>	Skąpomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Niezbyt często</i>	Samoistna erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu odania	<i>Bardzo często</i>	Oslabienie
	<i>Często</i>	Zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, gorączka, bóle w klatce piersiowej, obrzęk
	<i>Niezbyt często</i>	Dreszcze, uczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, reakcja miejscowa
Badania diagnostyczne	<i>Często</i>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	<i>Niezbyt często</i>	Obecność bilirubiny w moczu, zwiększenie stężenia fosforu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie liczby neutrofilów, zmniejszenie masy ciała

** Polekowe działania niepożądane omówione poniżej*

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczne działania hematologiczne i powikłania neutropenii

Toksyczne działania hematologiczne były najczęściej obserwowanymi wpływami toksycznymi, ale były one zasadniczo łatwe do opanowania za pomocą środków immunopobudzających i transfuzji krwi w razie potrzeby. Podczas gdy w badaniach z randomizacją neutropenia 3. – 4. stopnia występowała częściej u osób otrzymujących produkt Pixuvri, w większości przypadków była ona niepowikłana, niekumulująca się i wiązała się z małym odsetkiem występowania neutropenii z gorączką lub zakażeń. Istotne jest, że leczenie wspomagające za pomocą czynników wzrostu nie było rutynowo wymagane, a transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi były niezbyt częste (patrz punkt 4.4).

Toksyczny wpływ na serce

W badaniu PIX 301 u 13 pacjentów (19,1%) w grupie produktu Pixuvri doszło do zmniejszenia frakcji wyrzutowej. U 11 pacjentów leczonych produktem Pixuvri te zdarzenia były stopnia 1.- 2., a u 2 pacjentów - stopnia 3. Zdarzenia te były przemijające i niezależne od dawki produktu Pixuvri. Niewydolność serca (w terminologii MedDRA określana jako niewydolność serca i zastoinowa niewydolność serca) wystąpiła u 6 pacjentów (8,8%) leczonych produktem Pixuvri (u 2 pacjentów - w stopniu 1.- 2., u 1 pacjenta - w stopniu 3. i u 3 pacjentów - w stopniu 5.). U trzech pacjentów leczonych produktem Pixuvri wystąpiły: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, tachykardia zatokowa lub bradykardia.

Zaleca się przeprowadzenie wstępnej ceny za pomocą badania MUGA lub ECHO serca, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiększonej kardi toksyczności. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak duża skumulowana ekspozycja na wcześniej podawane antracykliny lub wcześniej obecna istotna choroba serca, należy rozważyć powtarzanie badania MUGA lub ECHO serca w celu oceny frakcji wyrzutowej lewej komory (patrz punkt 4.4).

Inne często występujące działania toksyczne

Zmiana zabarwienia skóry i przebarwienie moczu są znanymi skutkami stosowania produktu Pixuvri wywołanymi przez barwę związku (niebieska). Zmiana zabarwienia skóry z reguły ustępuje w ciągu kilku dni lub tygodni po tym jak dojdzie do eliminacji produktu leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie było zgłoszeń dotyczących przedawkowania produktu Pixuvri.

W badaniach klinicznych dotyczących zwiększania dawki podawano pojedyncze dawki piksantronu sięgające 158 mg/m² bez obserwacji objawów toksycznych zależnych od dawki.

W przypadku przedawkowania, zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i ich pochodne.

Kod ATC: L01DB11

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu Pixuvri jest piksantron, antracenedion o działaniu cytotoksycznym.

W przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (doksorubicyna i inne) i antracenedionów (mitoksantron), piksantron jest jedynie słabym inhibitorem topoizomazy II. Ponadto w przeciwieństwie do antracyklin i antracenedionów piksantron bezpośrednio alkiluje DNA tworząc trwałe związki addycyjne z DNA i prowadząc do przerwania podwójnej nici. Ponadto z powodu wbudowania heteroatomu azotu do pierścienia i braku grup ketonowych piksantron ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, które uważa się za odpowiedzialne za działania kardi toksyczne antracyklin. Z uwagi na swą unikalną budowę, w modelach zwierzęcych piksantron wywierał minimalny wpływ kardi toksyczny w porównaniu z doksorubicyną i mitoksantronem.

We wszechstronnej retrospektywnej analizie PK/PD populacji z badań fazy 1 i badań dotyczących schematów leczenia skojarzonego (faza 1/2) wykryto związek pomiędzy ekspozycją na produkt Pixuvri, a czasem przeżycia bez progresji choroby i neutropenią stopnia 2. - 3.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Pixuvri podawanego w monoterapii oceniono w wielośrodkowym badaniu z randomizacją, z aktywnie leczoną grupą kontrolną u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie NHL, wcześniej leczonych co najmniej dwoma innymi lekami (PIX301). Do badania w drodze randomizacji (1:1) włączono 140 pacjentów, którym podawano produkt Pixuvri lub inny wybrany przez badacza chemioterapeutyk stosowany w monoterapii w grupie porównywanej. Cechy demograficzne i wyjściowe parametry choroby były równomiernie rozłożone w grupach leczenia i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic. Ogólnie w badaniu: mediana wieku pacjentów wyniosła 59 lat, 61% stanowili mężczyźni, 64% osoby rasy kaukaskiej, 76% pacjentów na początku badania było w stadium III/IV choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, u 74% chorych na początku badania międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (ang. *International Prognostic Index*, IPI) wynosił ≥ 2 i 60% osób otrzymało wcześniej ≥ 3 inne rodzaje chemioterapii. Do badania podstawowego nie zostali włączeni pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka. Do badania PIX 301 włączono pacjentów, którzy odpowiedzieli na wcześniej stosowane leczenie antracykliną [potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR lub PR)]. Dane dotyczące pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem są ograniczone (38 pacjentów w grupie

produktu Pixuvri i 39 pacjentów w grupie leku porównywanego).

Odpowiedź guza oceniał niezależny centralny zespół zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami w celu standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie w NHL. U pacjentów leczonych produktem Pixuvri wykazano istotnie większy odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie i niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response/unconfirmed complete response*, CR/CRu) i większy odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate*, ORR) w porównaniu z grupą leku porównywanego (patrz tabela 4).

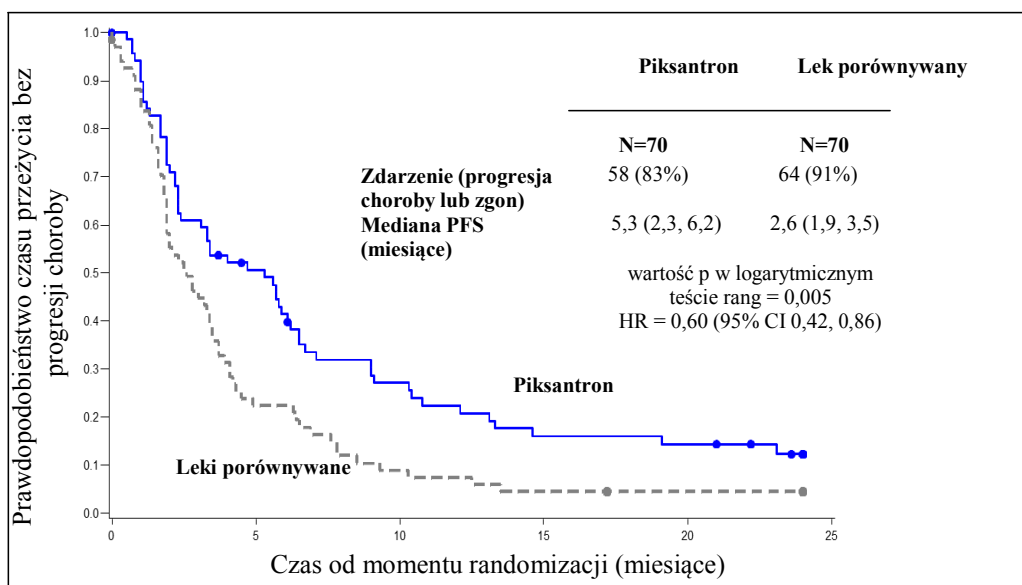
Tabela 4						
Podsumowanie odpowiedzi wg oceny przeprowadzonej przez niezależny zespół (populacja ITT)						
	Koniec leczenia			Koniec badania		
	Produkt Pixuvri (n=70)	Lek porównywany (n=70)	Wartość p	Produkt Pixuvri (n=70)	Lek porównywany (n=70)	Wartość p
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	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 i PR)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001

W celu porównania odsetków w grupach produktu Pixuvri i porównywanego chemioterapeutyku zastosowano dokładny test Fishera.

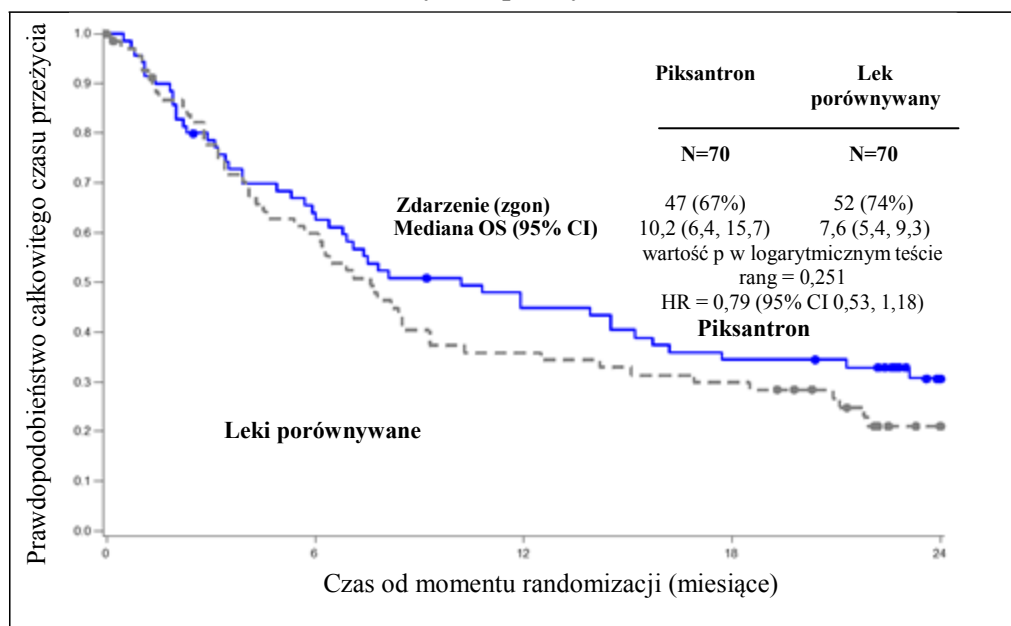
W grupie pacjentów leczonych produktem Pixuvri doszło do 40% poprawy czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w porównaniu z pacjentami leczonymi lekami porównywanymi z medianą czasu PFS dłuższą o 2,7 miesiąca (współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) = 0,60; p=0,005 logarytmiczny test rang) (patrz Rycina 1 poniżej).

Mediana całkowitego czasu przeżycia pacjentów leczonych produktem Pixuvri była o 2,6 miesiąca dłuższa w porównaniu z pacjentami leczonymi lekiem porównywanym (HR=0,79, p=0,25 logarytmiczny test rang) (patrz Rycina 2 poniżej).

Rycina 1
PIX301 Czas przeżycia bez progresji choroby - koniec badania



Rycina 2
PIX 301 Całkowity czas przeżycia – koniec badania



Wyniki u pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem nadal wskazywały na większą korzyść leczenia produktem Pixuvri niż lekiem porównywanym pod względem ogólnego odsetka odpowiedzi na leczenie (31,6% w przypadku produktu Pixuvri w porównaniu z 17,9% w przypadku leku porównywanego) i mediany czasu bez progresji choroby (3,3 miesiąca w przypadku produktu Pixuvri w porównaniu z 2,5 miesiąca w przypadku leku porównywanego). Jednakże nie ustalono korzyści ze stosowania produktu Pixuvri w piątej lub dalszej linii chemioterapii u pacjentów opornych na ostatnio stosowane leczenie i w tej grupie chorych dane są bardzo ograniczone.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pixuvri u dzieci w wieku do 6 miesięcy z uwagi na fakt, że w tej szczególnej podgrupie populacji dzieci NHL nie występuje.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pixuvri u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 18 lat z NHL (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po podaniu dożylnym stężenie piksantronu w osoczu osiągnęło maksimum pod koniec wlewu i następnie obniżało się w sposób wielowykładniczy. Farmakokinetyka produktu Pixuvri była niezależna od dawki w zakresie dawek od 3 mg/m²pc. do 105 mg/m²pc. i nie obserwowano istotnych różnic podczas podawania produktu leczniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Średnie ekspozycje po podawaniu w monoterapii wynosiły:

Dawka produktu Pixuvri (mg/m ² pc.)	Liczba pacjentów	AUC (0-24 godz.) (ng.godz./ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Z analizy danych farmakokinetycznych populacji dla docelowej zarejestrowanej dawki 50 mg/m²pc. piksantronu mediana ekspozycji w czasie 28-dniowego cyklu wyniosła 6320 ng.godz./ml (90% CI, 5990-6800 ng.godz./ml), dla 3 dawek podanych w cyklu 4 tygodniowym.

Dystrybucja

Produkt Pixuvri ma dużą objętość dystrybucji równą 25,8 l i w około 50% wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Głównymi produktami biotransformacji piksantronu są acetylowane metabolity. Jednakże *in vitro* konwersja piksantronu do acetylowanych metabolitów przez NAT1 lub NAT2 była bardzo ograniczona. W moczu u ludzi związek był głównie wydalany w postaci niezmienionej i wykryto bardzo małe ilości metabolitów acetylowanych fazy 1 i fazy 2. Zatem nie wydaje się, by metabolizm stanowił ważną drogę eliminacji piksantronu. Acetylowane metabolity były farmakologicznie nieaktywne i metabolicznie stabilne.

Eliminacja

Całkowity klirens piksantronu z osocza jest umiarkowany do wysokiego i wynosi 72,7 l/godz., wydalanie nerkowe związku jest małe i stanowi mniej niż 10% podanej dawki w czasie 0-24 godzin. Okres półtrwania wynosił od 14,5 godzin do 44,8 godzin - średnio 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%); mediana - 21,2 godziny. Z powodu ograniczonego wkładu klirensu nerkowego, klirens z osocza jest głównie pozanerkowy. Produkt Pixuvri może być metabolizowany w wątrobie i (lub) wydalany z żółcią. Ponieważ metabolizm wydaje się być ograniczony, wydalanie z żółcią niezmienionego piksantronu może być główną drogą eliminacji. Klirens wątrobowy odpowiada w przybliżeniu przepływowi osocza przez wątrobę, co wskazuje na duży stopień wydalania przez wątrobę i zatem skuteczną eliminację macierzystej substancji czynnej. Możliwe jest, że pobór piksantronu przez wątrobę jest pobudzany przez aktywne transportery OTC1, a wydalanie z żółcią przez P-gp i BCRP.

In vitro piksantron miał tylko niewielką zdolność lub był pozbawiony zdolności hamowania mechanizmu transportu przez P-gp, BCRP i BSEP.

Piksantron hamował pobudzany przez OTC1 transport metforminy *in vitro*, ale *in vivo* w stężeniach istotnych klinicznie nie należy spodziewać się wpływu hamującego OTC1.

In vitro piksantron był słabym inhibitorem transporterów poboru OATP1B1 i OATP1B3.

Liniowość lub nielinowość

Udowodniono, że farmakokinetyka piksantronu jest liniowa w szerokim zakresie dawek od 3 mg/m²pc. do 105 mg/m²pc.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Obserwowano związek pomiędzy ekspozycją osoczną na piksantron, a liczbą neutrofilów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po pojedynczym podaniu dożylnym produktu Pixuvri w dawkach 29 mg/kg mc. i 38 mg/kg mc. obserwowano natychmiastowe zgony u myszy (114 mg/m²pc., LD10). Obserwowano zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych, i zmiany w szpiku kostnym, śledzionie, nerkach i jądrach. Podobne zmiany zgłaszano u szczurów i u psów po dawkach 116 mg/m²pc. U psów bezpośrednio po leczeniu obserwowano tachykardię i zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (EKG).

W badaniach ze stosowaniem dawek wielokrotnych u myszy, szczurów i psów obserwowano głównie toksyczny wpływ na szpik, nerki (z wyjątkiem psów) i uszkodzenie jąder.

U psów produkt Pixuvri podawany w dawkach od 0,5 do 0,9 mg/kg mc. przez 6 cykli nie wywoływał zgonów ani poważnych objawów klinicznych, takich jak zmiany w zapisie EKG i masie ciała. Osobniki płci męskiej były bardziej wrażliwe na wpływy leczenia, takie jak: redukcja liczby krwinek białych i płytek krwi (odwracalna) i deplecja tkanki limfatycznej (śledziona i grasica) oraz wyraźna toksyczność na narządy rozrodcze, które to wpływy są przewidywane w przypadku leków cytotoksycznych. Z wyjątkiem przemijającego wzrostu ekspozycji u osobników płci żeńskiej po trzecim cyklu, nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce. Jednakże u osobników płci męskiej ekspozycja była nieznacznie większa niż u osobników płci żeńskiej.

U psów leczenie nie miało wpływu na serce - nie obserwowano zmian w zapisie EKG w różnych punktach czasowych leczenia, ani nie wykryto zmian w sercu w ocenie ogólnej i histopatologicznej. Podobnie nie wykryto zmian w odniesieniu do czynności i cech histologicznych nerek w badaniach 4-tygodniowych i 26-tygodniowych.

Oceniono potencjał kardiotoksyczny produktu Pixuvri w porównaniu z równoważnymi dawkami doksorubicyny i mitoksantronu u myszy wcześniej nieleczonych i u myszy wcześniej leczonych doksorubicyną. Dimaleinian piksantronu podawany w dawkach do 27 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie nie wywołał żadnego wpływu kardiotoksycznego, podczas gdy mitoksantron, zgodnie z założeniem, był kardiotoksyczny we wszystkich badanych dawkach (0,6, 1,6 i 1,5 mg/kg mc.). Produkt Pixuvri wywoływał niewielkiego stopnia nefropatię. Potwierdzono również minimalną kardiotoksyczność produktu Pixuvri stosowanego w powtarzanych cyklach leczenia, w tych samych dawkach.

W badaniach dotyczących genotoksyczności potwierdzono możliwość wpływów klastogennych w komórkach ssaków *in vitro* i *in vivo*. Produkt Pixuvri wywoływał mutacje w teście Ames, zwiększał liczbę aberracji chromosomalnych w limfocytach ludzkich i zwiększał częstość występowania mikrojąder *in vivo*.

Produkt Pixuvri wywoływał toksyczny wpływ na matkę i płód u szczurów i królików nawet w małych dawkach rzędu 1,8 mg/kg mc. podawanych w 9-11 dniach ciąży; większe dawki prowadziły do poronień i całkowitej resorpcji zarodków. Toksyczny wpływ na zarodek objawiał się zmniejszeniem średniej masy płodu, wadami płodu i niepełnym lub opóźnionym kostnieniem płodowym. Nie przeprowadzono badań długoterminowych w celu ustalenia potencjału rakotwórczego produktu Pixuvri. Nie przeprowadzono badania dotyczące tolerancji miejscowej.

Wykazano wpływ fototoksyczny produktu Pixuvri na komórki 3T3 *in vitro*.

W badaniach na jednostkach tworzących kolonie u myszy wykazano podobny toksyczny wpływ na szpik kostny produktu Pixuvri i mitoksantronu podawanych w dawkach LD10 (dimaleinian piksantronu w dawce 38 mg/kg mc. i mitoksantron w dawce 6,1 mg/kg mc.).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Laktoza jednowodna
Wodorotlenek sodu (w celu dostosowania pH)
Kwas chlorowodorowy (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat

Sporządzony i rozcieńczony roztwór

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny po przygotowaniu w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C), przy ekspozycji na światło dzienne, w standardowych polietylenowych workach infuzyjnych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty od razu za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, jeśli rekonstytucji i rozcieńczenia nie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C).

Fiolkę przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z szarym korkiem z gumy butylowej z uszczelką aluminiową i czerwonym plastikowym wieczkiem, zawierająca 50 mg dimaleinianu piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu.

Wielkość opakowania - 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja i rozcieńczenie

Z zachowaniem warunków aseptyki należy rozpuścić zawartość każdej fiolki z 29 mg w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań. Liofilizowany proszek powinien się całkowicie rozpuścić w ciągu 60 sekund przy wstrząsaniu. Prowadzi to do uzyskania ciemnoniebieskiego roztworu piksantronu o stężeniu 5,8 mg/ml.

Z zachowaniem warunków aseptyki należy pobrać objętość potrzebną do uzyskania należytnej dawki (na podstawie stężenia 5,8 mg/ml) i przenieść ją do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań. Końcowe stężenie piksantronu w worku infuzyjnym nie powinno przekraczać 580 mikrogramów/ml na podstawie wkładu sporządzonego koncentratu produktu leczniczego. Nie ustalono zgodności z innymi rozcieńczalnikami. Po przeniesieniu należy dokładnie wymieszać zawartość worka infuzyjnego. Mieszanina powinna mieć wygląd przejrzystego ciemnoniebieskiego roztworu.

Rozcieńczony roztwór produktu Pixuvri należy podawać używając zestawu do infuzji wyposażonego

w filtr polieterosulfonowy o średnicy porów 0,2 µm.

Produkt Pixuvri jest środkiem cytotoksycznym. Należy unikać kontaktu z oczami i skórą. Podczas przygotowania produktu Pixuvri i w czasie zabiegów odkażających należy używać rękawic, masek i okularów ochronnych.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt Pixuvri jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady, w tym materiały stosowane do rekonstytucji, rozcieńczania i podawania należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi środków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/764/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 maja 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków pod adresem <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Przeprowadzenie badania fazy 3, z randomizacją, z grupą kontrolną (PIX306) w celu porównania wpływów piksantronu z rytuksymabem i gemcytabiny z rytuksymabem u pacjentów z agresywnym chłoniakiem NHL z komórek B, którzy nie odpowiedzieli na chemioterapię pierwszego rzutu wg schematu CHOP-R, nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT) (drugi rzut leczenia) lub nie odpowiedzieli na ASCT (trzeci lub czwarty rzut leczenia). Należy przedstawić raport z badania klinicznego.	31 grudnia 2018 r.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pixuvri 29 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
piksantron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu. Po sporządzeniu każdy mililitr koncentratu zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 5,8 mg piksantronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna, chlorek sodu, kwas chlorowodorowy, wodorotlenek sodu. Produkt zawiera sól. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Wielkość opakowania - 1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed zastosowaniem produkt należy rozpuścić i rozcieńczyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Środek cytotoksyczny: zachować ostrożność podczas przygotowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C).
Fiolkę przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/764/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pixuvri 29 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
piksantron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu. Po sporządzeniu każdy mililitr koncentratu zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 5,8 mg piksantronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna, chlorek sodu, kwas chlorowodorowy, wodorotlenek sodu. Produkt zawiera sól. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed zastosowaniem produkt należy rozpuścić i rozcieńczyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Środek cytotoksyczny: zachować ostrożność podczas przygotowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C).

Fiolkę przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/764/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Pixuvri 29 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji piksantron

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pixuvri i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pixuvri
3. Jak stosować lek Pixuvri
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pixuvri
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pixuvri i w jakim celu się go stosuje

Lek Pixuvri należy do grupy farmakoterapeutycznej leków znanych jako „leki przeciwnowotworowe”. Leki te są stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych.

Lek Pixuvri jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z wielokrotnie nawracającym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*). Lek Pixuvri zabija komórki nowotworowe poprzez wiązanie się z DNA, co prowadzi do obumarcia komórki. Jest stosowany u pacjentów, u których nowotwór nie odpowiada na stosowanie lub nawrócił po stosowaniu innego rodzaju chemioterapii.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pixuvri

Kiedy nie stosować leku Pixuvri:

- jeśli pacjent ma uczulenie na dimaleinian piksantronu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent w ostatnim czasie miał wykonane szczepienie;
- jeśli u pacjenta utrzymuje się przez długi okres mała liczba krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pixuvri należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent został poinformowany, że ma bardzo małą liczbę krwinek białych;
- jeśli pacjent ma chorobę serca lub niepoddające się leczeniu podwyższone ciśnienie tętnicze, zwłaszcza kiedy w przeszłości występowała niewydolność serca lub w okresie ostatnich 6 miesięcy miał miejsce zawał serca;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie;
- jeśli w przeszłości pacjent był leczony z powodu nowotworu złośliwego;
- jeśli pacjent musi przestrzegać specjalnej diety z ograniczeniem sodu;

- jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem Pixuvri (patrz punkt „Pixuvri a inne leki” poniżej).

Nadwrażliwość skóry na światło słoneczne

W czasie leczenia piksantronem należy ograniczyć do minimum lub unikać ekspozycji na naturalne i sztuczne światło słoneczne (łóżka opalające, leczenie promieniami ultrafioletowymi A/B). W czasie ekspozycji na słońce należy nosić ubranie ochronne i stosować filtry słoneczne silnie pochłaniające promieniowanie UV-A.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma informacji na temat stosowania leku Pixuvri u dzieci i młodzieży.

Pixuvri a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Jest to bardzo ważne, ponieważ stosowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie może nasilić lub osłabić działanie leków. Leku Pixuvri nie należy stosować z innymi lekami, jeśli lekarz nie powiedział, że jest to bezpieczne.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu aktualnie lub ostatnio następujących leków:

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leków, takich jak:

- warfaryna, stosowana w celu zapobiegania tworzeniu zakrzepów krwi;
- teofilina, stosowana w leczeniu chorób płuc, takich jak rozedma lub astma;
- amitryptylina, stosowana w leczeniu depresji;
- olanzapina, kłozapina, stosowane w leczeniu schizofrenii lub depresji z manią;
- haloperydol, stosowany w leczeniu lęku i bezsenności;
- ondansetron, stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom w czasie chemioterapii;
- propranolol, stosowany w leczeniu podwyższonego ciśnienia krwi.

Stosowanie leku Pixuvri z jedzeniem i pićm

Nie ma potrzeby zmiany diety po leczeniu lekiem Pixuvri, o ile lekarz nie zaleci inaczej.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Leku Pixuvri nie należy stosować u kobiet w ciąży, ponieważ może to mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

W trakcie leczenia lekiem Pixuvri i przez okres 6 miesięcy po zakończeniu leczenia należy stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży. Dotyczy to leczonych lekiem Pixuvri kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn, którzy są zdolni do splotnienia potomstwa.

W czasie leczenia lekiem Pixuvri nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Nie wiadomo, czy lek Pixuvri ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Informacje dla pacjentów na diecie niskosodowej

Po rozcieńczeniu ten produkt leczniczy zawiera około 1000 mg (43 mmol) sodu na dawkę. Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.

3. Jak stosować lek Pixuvri

Podawana ilość leku Pixuvri

Ilość (dawka) leku Pixuvri, która zostanie podana zależy od powierzchni ciała pacjenta w metrach kwadratowych (m²pc.). Jest ona ustalana na podstawie wzrostu i masy ciała. Uwzględnione zostaną

także wyniki testów krwi i ogólny stan zdrowia. Zalecana dawka wynosi 50 mg/m²pc. Jeśli będzie to konieczne, lekarz dostosuje dawkę w trakcie leczenia.

Przed podaniem leku Pixuvri lekarz przeprowadzi pewne badania.

Częstość podawania leku Pixuvri

Lek Pixuvri podaje się w dniu 1., 8., i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli.

Przed podaniem wlewu mogą być zastosowane leki w celu zapobiegania lub zmniejszenia możliwych reakcji na lek Pixuvri, takie jak leki stosowane w zapobieganiu nudnościom.

Sposób podawania leku Pixuvri

Lek Pixuvri podaje się we wlewie dożylnym (infuzji). Będzie on wykonany przez pielęgniarkę lub lekarza.

Czas trwania wlewu

Wlew będzie trwał około 1 godzinę, jeśli nie zostaną wydane inne zalecenia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje wywołane wlewem

W czasie wlewu leku Pixuvri, w rzadkich przypadkach, może występować ból lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Jeśli wystąpi ból lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, należy natychmiast zgłosić to osobie podającej wlew. Może wystąpić konieczność zwolnienia tempa lub przerwania wlewu. Po ustąpieniu lub zmniejszeniu nasilenia tych objawów można kontynuować wlew.

Lek Pixuvri ma barwę ciemnoniebieską i przez wiele dni po otrzymaniu leku Pixuvri skóra i oczy mogą mieć niebieskawy odcień, a mocz może zmienić barwę na niebieską. Zmiana zabarwienia skóry zazwyczaj ustępuje po kilku dniach lub tygodniach po wyeliminowaniu leku.

Zakażenia

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli po zastosowaniu leku Pixuvri pojawią się objawy zakażenia (np. gorączka, dreszcze, utrudnione oddychanie, kaszel, owrzodzenia jamy ustnej, zaburzenia połykania lub biegunka o znacznym nasileniu). Po podaniu leku Pixuvri może łatwiej dochodzić do zakażenia.

Serce

Istnieje możliwość osłabienia czynności serca jako pompy w wyniku leczenia lub rozwoju poważnej choroby o nazwie niewydolność serca, zwłaszcza w przypadku, kiedy czynność serca była już osłabiona na początku leczenia preparatem Pixuvri. Lekarz będzie monitorował czynność serca, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy wskazujące na zajęcie serca.

Należy powiedzieć lekarzowi o następujących działaniach niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności, wymioty
- zmiana zabarwienia skóry
- przerzedzenie lub utrata włosów
- nieprawidłowa barwa moczu
- fizyczne osłabienie
- mała liczba krwinek białych, mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), mała liczba płytek krwi (może być konieczne przetoczenie krwi).

Częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 100 osób):

- zakażenia, takie jak zakażenie płuc, zakażenia skóry, zakażenia z małą liczbą krwinek białych, pleśniawki

- gorączka
- zaburzenia smaku
- nieprawidłowe doznania czuciowe na skórze, takie jak drętwienie, mrowienie, klucie (parestezje)
- ból głowy
- senność
- zmęczenie
- stan zapalny oczu (zapalenie spojówek)
- biegunka
- ból brzucha
- stan zapalny i (lub) owrzodzenie gardła i jamy ustnej
- uczucie suchości w jamie ustnej, zaparcie, niestrawność, utrata apetytu
- zmiany skórne, takie jak zaczerwienienie i świąd skóry, zmiany w obrębie paznokci
- uszkodzenie serca, zmniejszenie zdolności serca do przepompowywania krwi, zablokowanie elektrycznych sygnałów w sercu, nierównomierny lub szybki rytm serca
- niskie ciśnienie krwi
- zmiana zabarwienia żył, bladość skóry
- duszność, kaszel
- obecność krwi w moczu
- nadmierna ilość białka w moczu
- obrzęki kończyn dolnych lub kostek, lub innych części ciała
- ból kości
- ból w klatce piersiowej
- małe stężenie fosforanów we krwi
- nieprawidłowe wyniki badań krwi, dotyczących czynności wątroby lub nerek.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 1000 osób):

- ciężkie zakażenia, takie jak wstrząs septyczny, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, drożdżyca, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie żołądka i jelit
- zakażenia wirusowe, takie jak półpasiec lub reaktywacja zakażeń wywołanych przez inne wirusy, takie jak wirus opryszczki wargowej
- nerwowość, bezsenność
- utrata energii
- zawroty głowy, zaburzenia równowagi
- suchość oka
- drętwienie w obrębie jamy ustnej
- zakażenie rogówki
- uczulenie na lek
- zmniejszenie stężenia wapnia i sodu we krwi; zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
- stan zapalny lub nagromadzenie płynu w płucach
- wyciek z nosa
- krwawienia, w tym krwawienie z przewodu pokarmowego, sine plamy na skórze w wyniku pęknięcia naczyń krwionośnych
- podrażnienie żyły
- poty nocne
- nieregularny rytm serca
- spontaniczna erekcja
- wysypka i (lub) owrzodzenie na skórze
- ból, obrzęk, osłabienie, sztywność stawów lub mięśni
- zmniejszenie ilości oddawanego moczu
- zmniejszenie masy ciała
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi lub w moczu
- zapalenie przełyku
- bóle szyi, pleców i kończyn
- zakażenie paznokci
- progresja nowotworu (guza)
- nowe nowotwory szpiku kostnego lub krwi, takie jak ostra białaczka szpikowa lub zespół mielodysplastyczny

- niewydolność szpiku kostnego
- zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pixuvri

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i opakowaniu tekturowym po napisie: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Fiolkę przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Lek Pixuvri nie zawiera żadnych środków hamujących wzrost bakterii, dlatego zaleca się, aby był użyty bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie zostanie użyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Po przygotowaniu roztwór piksantronu jest stabilny przez okres do 24 godzin w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C) w standardowym worku infuzyjnym.

Produkt Pixuvri jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady, w tym materiały stosowane do rekonstytucji, rozcieńczania i podawania, należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi środków cytotoksycznych.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pixuvri

- Substancją czynną leku jest piksantron. Każda fiolka zawiera 50 mg dimaleinianu piksantronu (równoważnik 29 mg piksantronu). Pozostałe składniki leku to: laktoza jednowodna, wodorotlenek sodu, kwas chlorowodorowy i chlorek sodu.

Jak wygląda lek Pixuvri i co zawiera opakowanie

Lek Pixuvri występuje w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Ma postać ciemnoniebieskiego proszku dostarczanego w fiolkach zawierających 29 mg piksantronu.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca(y)

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton,

Lancashire BL5 3XX
Wielka Brytania

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta
GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

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

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

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

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

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

România
Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Szczegółowe informacje dla użytkowników**PRZED REKONSTYTUCJĄ NALEŻY PRZECZYTAĆ CAŁĄ INSTRUKCJĘ DOTYCZĄCĄ PRZYGOTOWANIA****Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania**

Lek Pixuvri jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który wywiera szkodliwy wpływ na komórki. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania. Należy unikać kontaktu z oczami i skórą. Podczas przygotowania i w czasie zabiegów odkażających należy używać rękawic, masek i okularów ochronnych. W przypadku kontaktu produktu Pixuvri (liofilizowanego proszku lub przygotowanego roztworu) ze skórą, należy natychmiast oczyścić skórę i spłukać dużą ilością wody.

Rekonstytucja/ przygotowanie do podania dożylnego

Każda fiolka leku Pixuvri zawiera 50 mg dimaleinianu piksantronu (równoważnik 29 mg piksantronu). Po rekonstytucji w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań każdy ml koncentratu zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 5,8 mg piksantronu.

Z zachowaniem warunków aseptyki należy rozpuścić zawartość każdej fiolki z 29 mg w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań. Proszek powinien się całkowicie rozpuścić w ciągu 60 sekund przy wstrząsaniu. Prowadzi to do uzyskania ciemnoniebieskiego roztworu piksantronu o stężeniu 5,8 mg/ml.

Z zachowaniem warunków aseptyki należy pobrać objętość potrzebną do uzyskania należytą dawkę (na

podstawie stężenia 5,8 mg/ml) i przenieść ją do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań. Nie ustalono zgodności z innymi rozcieńczalnikami. Po przeniesieniu należy dokładnie wymieszać zawartość worka infuzyjnego. Mieszanina powinna mieć wygląd przejrzystego ciemnoniebieskiego roztworu. Rozcieńczony roztwór produktu Pixuvri należy podawać używając zestawu do wlewu wyposażonego w filtr polieterosulfonowy o średnicy porów 0,2 µm.

Warunki przechowywania po przygotowaniu

Lek Pixuvri nie zawiera żadnych środków hamujących wzrost bakterii, dlatego zaleca się, aby był zużyty bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór jest stabilny przez okres do 24 godzin w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C), przy ekspozycji na światło dzienne, w standardowym polietylenowym (PE) worku infuzyjnym.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Pixuvri jest środkiem cytotoksycznym. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Narzędzia i powierzchnie przypadkowo zanieczyszczone lekiem Pixuvri należy zmyć roztworem podchlorynu sodu (100 µl wody i 20 µl podchlorynu sodu [$7 \pm 2\%$ dostępnego chloru] na 0,58 mg produktu Pixuvri).

Sprzęt, taki jak fiolki, igły i strzykawki, użyty do podania leku Pixuvri, należy traktować jako odpady toksyczne.