ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pixuvri 29 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un flacon conţine pixantronă dimaleat echivalent cu pixantronă 29 mg.

După reconstituire, fiecare ml de concentrat conţine pixantronă dimaleat echivalent cu pixantronă 5,8 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Un flacon conţine sodiu 39 mg.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.
Pulbere liofilizată de culoare albastru închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Pixuvri este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom non-Hodgkin (LNH) cu celule B agresiv, cu recidive multiple sau refractar. Beneficiul tratamentului cu pixantronă nu a fost stabilit pentru pacienţii în cazul cărora acest tratament se utilizează drept chimioterapie de linia a cincea sau mai mare la pacienţii care sunt refractari la ultimul tratament.

4.2 Doze şi mod de administrare

Pixuvri trebuie administrat de către medicii care sunt familiarizaţi cu utilizarea medicamentelor antineoplazice şi care au acces la dotările necesare pentru monitorizarea regulată a parametrilor clinici, hematologici şi biochimici în timpul tratamentului şi după tratament (vezi pct. 6.6).

Doze

Doza recomandată este de 50 mg/m^2 pixantronă bază, administrată în zilele 1, 8 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, pe o durată de până la 6 cicluri.
Vă rugăm să reţineţi:
În UE, doza recomandată se referă la substanţa activă bază (pixantronă). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată pacientului trebuie să se bazeze pe soluţia reconstituită, care conţine 5,8 mg/ml pixantronă, şi doza recomandată, de 50 mg/m^2 . În unele studii clinice şi publicaţii, doza recomandată se bazează pe forma de sare (pixantronă dimaleat).
Totuşi, doza trebuie ajustată înainte de începerea fiecărui ciclu pe baza valorilor celor mai scăzute ale numărătorilor hematologice sau a toxicităţii maxime din ciclul de tratament precedent. Cantitatea de Pixuvri în miligrame care urmează a fi administrată unui pacient trebuie stabilită în funcţie de suprafaţa corporală a pacientului (SC). SC trebuie determinată utilizând standardul instituţional pentru calculul SC şi trebuie să folosească greutatea măsurată în ziua 1 a fiecărui ciclu.

Se recomandă atenţie în cazul pacienţilor obezi, deoarece datele de dozare bazate pe SC sunt foarte limitate pentru acest grup.

Recomandări privind modificarea dozei
Modificările dozei şi ritmul de administrare a dozelor ulterioare trebuie determinate prin evaluare clinică, în funcţie de gradul şi durata mielosupresiei. Pentru tratamentele ulterioare, în mod obişnuit doza anterioară poate fi repetată dacă numărul leucocitelor şi al trombocitelor a revenit la valori acceptabile.

Dacă în ziua 1 a fiecărui ciclu numărul absolut de neutrofile (NAN) este < 1,0 x 10^9/l sau numărul trombocitelor este < 75 x 10^9/l, se recomandă amânarea tratamentului până la refacerea NAN la ≥ 1,0 x 10^9/l şi a numărului trombocitelor la ≥ 75 x 10^9/l.

Se recomandă utilizarea tabelelor 1 şi 2 pentru orientare în ceea ce priveşte ajustarea dozelor pentru zilele 8 şi 15 ale ciclurilor de 28 de zile.

Tabelul 1
Modificările dozelor în funcţie de toxicitatea hematologică în zilele 8 şi 15 ale fiecărui ciclu

Grad	Număr trombocite	NAN	Modificarea dozei
1-2	LIIN* – 50 x 10^9/l	LIIN – 1,0 x 10^9/l	Nicio modificare a dozei sau programului.
3	< 50 – 25 x 10^9/l	< 1,0 – 0,5 x 10^9/l	Amânarea tratamentului până la refacerea numărului de trombocite ≥ 50 x 10^9/l şi a NAN** ≥ 1,0 x 10^9/1.
4	< 25 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l	Amânarea tratamentului până la refacerea numărului de trombocite ≥ 50 x 10^9/l şi a NAN** ≥ 1,0 x 10^9/1. Reducerea dozei cu 20%.

* LIIN: Limita inferioară a intervalului normal
** NAN: Numărul absolut de neutrofile

Tabelul 2
Modificările tratamentului în funcţie de toxicităţi non-hematologice

Toxicitate	Modificare
Orice fel de toxicitate non-cardiacă de gradul 3 sau 4 legată de administrarea medicamentului, alta decât greaţa sau vărsăturile	Amânarea tratamentului până la revenirea la gradul 1. Reducerea dozei cu 20%.
Orice fel de toxicitate cardiovasculară NYHA* de gradul 3 sau 4 sau o scădere persistentă a valorii FEVS**	Amânarea tratamentului şi monitorizarea până la revenirea la normal. A se lua în considerare întreruperea tratamentului dacă există o scădere persistentă a valorii FEVS** de ≥ 15% din valoarea iniţială.

* NYHA: Asociaţia de Cardiologie din New York
** FEVS: Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng

Grupe speciale de pacienţi
Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Pixuvri la copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici
Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficienţă renală
Siguranţa şi eficacitatea administrării Pixuvri la pacienţii cu funcţie renală afectată nu au fost încă stabilite. Pacienţii cu creatinina plasmatică > 1,5 x limita superioară a intervalului normal (LSIN) au fost excluşi din studiul randomizat. Astfel, Pixuvri trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii cu funcţie renală afectată.

Pacienţi cu funcţie hepatică afectată
Siguranţa şi eficacitatea administrării Pixuvri la pacienţii cu funcţie hepatică afectată nu au fost încă stabilite. Pixuvri trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau moderată. Pixuvri nu este recomandat pentru utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică excretorie severă (vezi pct. 4.3).

Pacienţi cu un nivel redus al performanţei
Până în prezent nu există informaţii privind siguranţa şi eficacitatea administrării la pacienţii cu un nivel redus al performanţei (ECOG > 2). Tratamentul acestor pacienţi necesită precauţie.

Mod de administrare

Pixuvri este destinat numai pentru administrare intravenoasă. Siguranţa administrării intratecale nu a fost stabilită.

Pixuvri este destinat administrării sub formă de perfuzie intravenoasă lentă, utilizând un filtru de racord (pe o perioadă de minimum 60 de minute), numai după reconstituire cu 5 ml de soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) şi după diluare suplimentară cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) până la un volum final de 250 ml.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea şi diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la dimaleat de pixantronă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1
- Imunizare cu vaccinuri cu virusuri vii
- Supresie profundă a funcţiei măduvei osoase
- Disfuncție hepatică severă.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Fiecare tratament iniţial cu Pixuvri trebuie precedat de o evaluare atentă a valorilor iniţiale în ceea ce priveşte hemoleucograma, concentraţia plasmatică a bilirubinei totale, concentraţia plasmatică a creatininei totale, precum şi funcţia cardiacă apreciată prin fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS).

Mielosupresia
Poate apărea o mielosupresie în formă severă. Pacienţii trataţi cu Pixuvri pot prezenta mielosupresie (neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie şi limfopenie), neutropenia fiind manifestarea predominantă. Utilizând dozarea şi programul de tratament recomandate, neutropenia este de obicei trecătoare, ea atingând limita inferioară în zilele 15-22 după administrarea în zilele 1, 8 şi 15, iar refacerea se produce de obicei până în ziua 28.

Este necesară o monitorizare atentă a hemoleucogramei, inclusiv a numărului de leucocite, hematii, trombocite şi a numărului absolut de neutrofile. Factorii de creştere hematopoietici recombinanţi pot fi utilizaţi în conformitate cu ghidurile instituţionale sau cu cele ale Societăţii Europene pentru Oncologie Medicală (*European Society for Medical Oncology,* ESMO). Trebuie luate în considerare modificările dozei (vezi pct. 4.2).

Cardiotoxicitatea
Pot apărea modificări ale funcţiei cardiace, inclusiv o scădere a valorii FEVS sau insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) fatală, în timpul tratamentului sau după tratamentul cu Pixuvri.

Boala cardiovasculară activă sau latentă, tratamentul anterior cu antracicline sau antracendione, radioterapia anterioară sau concomitentă în zona mediastinală, sau utilizarea concomitentă a altor medicamente cardiotoxice pot creşte riscul toxicităţii cardiace. Toxicitatea cardiacă la administrarea Pixuvri poate apărea indiferent dacă există sau nu factori de risc cardiac.

Pentru pacienţii cu boli cardiace sau factori de risc cardiac, cum sunt valoarea FEVS iniţială < 45%, în urma

ventriculografiei cu achiziţie multiplă radioizotopică (MUGA), disfuncţii cardiovasculare semnificative din punct de vedere clinic [echivalente cu gradul 3 sau 4, în conformitate cu clasificarea Asociaţiei de Cardiologie din New York (NYHA)], infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii severe, hipertensiune arterială necontrolată, angină pectorală necontrolată sau doze cumulative anterioare de doxorubicină sau echivalente care depăşesc 450 mg/m^2, trebuie luată în considerare o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu înainte de a li se administra tratamentul cu Pixuvri.

Funcţia cardiacă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Pixuvri şi periodic după aceea. Dacă se demonstrează că există toxicitate cardiacă în timpul tratamentului, trebuie evaluat raportul risc-beneficiu în ceea ce priveşte continuarea tratamentului cu Pixuvri.

Caracterul malign secundar
Apariţia unor afecţiuni hematologice maligne, cum sunt leucemia mieloidă acută (LMA) secundară sau sindromul mielodisplazic (SMD) reprezintă un risc recunoscut asociat tratamentului cu antracicline și alți inhibitori ai topoizomerazei II. În timpul tratamentului cu Pixuvri sau după acesta, este posibil să apară afecţiuni maligne secundare, inclusiv LMA şi SMD.

Infecţia
Pe parcursul studiilor clinice s-a raportat prezenţa infecţiilor, inclusiv pneumonie, celulită, bronşită şi sepsis (vezi pct. 4.8). Infecţiile au fost asociate cu spitalizare, şoc septic şi deces. Pacienţii care prezintă neutropenie sunt mai susceptibili la infecţii, deşi în studiile clinice nu a existat o incidenţă crescută a infecţiilor atipice, dificil de tratat, cum sunt infecţiile micotice sistemice sau infecţiile cu organisme oportuniste, cum este *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri nu trebuie administrat la pacienţii cu o infecţie activă în formă severă sau la pacienţii cu un istoric de infecţii recidivante sau cronice sau la cei cu afecţiuni subiacente care îi pot predispune în continuare la infecţii grave.

Sindromul de liză tumorală
Pixantrona poate induce hiperuricemie, ca o consecinţă a catabolismului extins al bazelor purinice, care însoţeşte liza rapidă a celulelor neoplazice indusă de medicament (sindromul de liză tumorală), şi poate duce la un dezechilibru electrolitic, ce poate avea ca rezultat afectarea rinichilor. După tratament, trebuie evaluate concentraţiile plasmatice ale acidului uric, potasiului, fosfatului de calciu şi creatininei la pacienţii cu risc crescut de liză tumorală (concentraţie plasmatică ridicată a LDH, volum mare al tumorii, concentraţii plasmatice iniţiale ridicate ale acidului uric sau ale fosfatului). Hidratarea, alcalinizarea urinei şi profilaxia cu alopurinol sau alte medicamente pentru prevenirea hiperuricemiei pot reduce la minimum complicaţiile posibile ale sindromului de liză tumorală.

Imunizarea
Imunizarea se poate dovedi ineficace atunci când are loc în timpul tratamentului cu Pixuvri. Imunizarea cu vaccinuri cu virusuri vii este contraindicată din cauza imunosupresiei asociate cu tratamentul cu Pixuvri (vezi pct. 4.3).

Extravazarea
Dacă apare extravazarea, administrarea medicamentului trebuie oprită imediat şi trebuie reluată în altă venă. Proprietăţile nevezicante ale Pixuvri reduc la minimum riscul reacţiilor locale apărute ca urmare a extravazării.

Prevenirea reacţiilor de fotosensibilitate
Fotosensibilitatea reprezintă un risc potenţial, bazat pe datele neclinice ale experimentelor *in vitro* şi *in vivo* şi nu au fost raportate cazuri confirmate în programul de studii clinice. Ca o măsură de precauţie, pacienţii trebuie sfătuiţi să adopte strategii de protecţie solară, inclusiv purtarea de îmbrăcăminte care să ofere protecţie împotriva soarelui şi utilizarea unei loţiuni de protecţie solară. Deoarece majoritatea reacţiilor de fotosensibilitate induse de medicamente sunt cauzate de lungimi de undă din spectrul UV-A, se recomandă loţiunile de protecţie solară care absorb intens radiaţiile UV-A.

Pacienţii care urmează o dietă hiposodată
Acest medicament conţine sodiu aproximativ 1 000 mg (43 mmol) pe doză după diluare. Acest aspect trebuie luat în considerare de către pacienţii care urmează o dietă cu aport controlat de sodiu.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu au fost raportate interacţiuni cu alte medicamente la subiecţii umani şi nu s-au efectuat studii la oameni privind interacţiunile dintre medicamente.

Studii de inhibare *in vitro*
Studiile *in vitro* efectuate cu cele mai comune izoforme umane ale citocromului P450 (inclusiv CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 şi 3A4) au arătat o posibilă inhibare de tip mixt a CYP1A2 şi CYP2C8 care poate avea o relevanţă clinică. Nu s-au observat alte interacţiuni semnificative din punct de vedere clinic cu izoenzimele CYPP450.

Teofilina: atunci când se administrează concomitent medicamentul teofilină, cu un index terapeutic îngust, care este metabolizat în special de către izoenzima CYP1A2, există o preocupare teoretică privind faptul că acest substrat poate creşte în concentraţie, ceea ce ar avea ca rezultat toxicitatea teofilinei. Concentraţiile teofilinei trebuie monitorizate atent în săptămânile imediat următoare începerii tratamentului concomitent cu Pixuvri.

Warfarina este metabolizată parţial de către izoenzima CYP1A2, prin urmare există o preocupare teoretică privind administrarea concomitentă a acestui medicament şi efectul pe care îl poate avea inhibarea metabolismului său asupra acţiunii sale intenţionate. Trebuie monitorizaţi parametrii de coagulare, în mod specific rata normalizată internaţională (*International Normalised Ratio,* INR), în zilele imediat următoare începerii tratamentului concomitent cu Pixuvri.

Amitriptilina, haloperidolul, clozapina, ondansetronul şi propranololul sunt substanţe metabolizate de către izoenzima CYP1A2 şi, prin urmare, există o preocupare teoretică privind faptul că administrarea concomitentă a Pixuvri poate creşte concentraţiile acestui medicament în sânge.

Deşi riscul de inhibare a pixantronei în raport cu izoenzima CYP2C8 nu a putut fi stabilit, trebuie luate măsuri de precauţie la administrarea concomitentă a substanţelor care sunt metabolizate în principal prin intermediul izoenzimei CYP2C8, cum sunt *repaglinida, rosiglitazona sau paclitaxelul*, de exemplu printr-o monitorizare atentă a reacţiilor adverse.

Pe baza studiilor *in vitro* s-a constatat că pixantrona este un substrat pentru proteinele de transport membranar P-gp/BRCP şi OCT1 şi că medicamentele care inhibă aceşti transportori au potenţialul de a diminua eficacitatea de absorbţie şi excreţie hepatică a pixantronei. Hemoleucograma trebuie monitorizată îndeaproape atunci când medicamentul este administrat concomitent cu medicamente care inhibă astfel de transportori, cum sunt ciclosporina A sau tacrolimus, utilizate în mod obişnuit pentru controlul bolii cronice grefă contra gazdă, precum şi cu medicamentele anti-HIV, cum sunt ritonavir, saquinavir sau nelfinavir.

În plus, trebuie luate măsuri de precauţie atunci când pixantrona este administrată în mod continuu, concomitent cu inductorii de transport prin eflux, cum sunt rifampicina, carbamazepina şi glucocorticoizii, deoarece excreţia pixantronei poate fi mărită, având drept consecinţă scăderea expunerii sistemice.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă şi partenerii lor trebuie sfătuite/sfătuiţi să evite sarcinile.

Femeile şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 6 luni după tratament.

Sarcina
Datele provenite din utilizarea pixantronei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pixuvri nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă pixantrona/metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Pixuvri.

Fertilitatea
După administrări repetate ale Pixuvri în doze mici de 0,1 mg/kg/zi, a fost observată o atrofiere testiculară la câini, dependentă de doză. Acest efect nu a fost evaluat la oameni. La fel ca şi în cazul celorlalte medicamente din clasa generală a medicamentelor cu acţiune de degradare a acidului dezoxiribonucleic (ADN), administrarea Pixuvri poate fi asociată cu scăderea fertilităţii. Chiar dacă nu a fost stabilit efectul asupra fertilităţii, o măsură de precauţie va consta în recomandarea pentru pacienţii de sex masculin de a utiliza metode contraceptive (de preferinţă de tip barieră) în timpul tratamentului şi pe o durată de 6 luni după tratament, pentru a permite spermei noi să se maturizeze. Pentru a evita riscul de infertilitate pe termen lung, trebuie luată în considerare posibilitatea utilizării unei bănci de spermă.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu se cunoaşte dacă Pixuvri are vreun efect asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumat al profilului de siguranţă
Siguranţa Pixuvri a fost evaluată la 407 pacienţi.

Cea mai frecventă formă de toxicitate este reprezentată de inhibarea funcţiei măduvei osoase, în special a liniei de neutrofile. Deşi incidenţa inhibării severe a funcţiei măduvei osoase cu consecinţe clinice este relativ scăzută, pacienţii care au fost trataţi cu Pixuvri au fost monitorizaţi îndeaproape, prin hemoleucograme frecvente, mai ales în ceea ce priveşte neutropenia. Incidenţa infecţiilor severe a fost scăzută şi nu au fost observate infecţii oportuniste asociate cu compromiterea sistemului imunitar. Deşi apariţia toxicităţii cardiace manifestată prin insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) pare să fie mai scăzută decât ar fi de aşteptat în cazul medicamentelor înrudite, cum sunt antraciclinele, se recomandă monitorizarea valorii FEVS prin scanări MUGA sau ecocardiografii (ECHO) pentru evaluarea toxicităţii cardiace la nivel subclinic. Experienţa cu pixantronă este limitată la pacienţii cu FEVS ≥ 45%, majoritatea pacienţilor prezentând valori ≥ 50%. Experienţa administrării Pixuvri la pacienţii cu compromiteri mai semnificative ale funcţiei cardiace este limitată şi trebuie probată numai în contextul unui studiu clinic. Alte forme de toxicitate, cum sunt greaţa, vărsăturile şi diareea, au fost în general rare, cu o formă uşoară, reversibile, posibil de gestionat şi previzibile la pacienţii trataţi cu medicamente citotoxice. Efectele asupra funcţiei hepatice şi asupra funcţiei renale au fost minime sau inexistente.

Lista tabelară a reacţiilor adverse
Reacţiile adverse ale medicamentului (RAD) raportate în legătură cu Pixuvri derivă din datele finale ale tuturor studiilor finalizate. Reacţiile adverse ale medicamentului (RAD) sunt enumerate în Tabelul 3 de mai jos, în funcţie de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe şi de frecvenţa acestor reacţii: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100), rare (≥1/10 000 şi <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 3 **Reacţii adverse ale medicamentului raportate în legătură cu Pixuvri în cadrul studiilor finalizate efectuate cu Pixuvri, în funcţie de frecvenţă**		
Aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţii adverse**

Tabelul 3 Reacţii adverse ale medicamentului raportate în legătură cu Pixuvri în cadrul studiilor finalizate efectuate cu Pixuvri, în funcţie de frecvenţă		
Aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţii adverse**
Infecţii şi infestări	*Frecvente*	Infecţie neutropenică, infecţie a căilor respiratorii, infecţie
	Mai puţin frecvente	Bronşită, candidoză, celulită, herpes zoster, meningită, infecţie a unghiilor, infecţie orală fungică, herpes oral, pneumonie, gastroenterită cu salmonela, şoc septic
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)	*Mai puţin frecvente*	Progresie a neoplasmului Afecțiuni maligne secundare (s-au semnalat inclusiv LMA și SMD).
Tulburări hematologice şi limfatice*	*Foarte frecvente*	Neutropenie, leucopenie, limfopenie, anemie, trombocitopenie
	Frecvente	Neutropenie febrilă, tulburări hematologice
	Mai puţin frecvente	Insuficienţă a măduvei osoase, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	*Mai puţin frecvente*	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări metabolice şi de nutriţie	*Frecvente*	Anorexie, hipofosfatemie
	Mai puţin frecvente	Hiperuricemie, hipocalcemie, hiponatremie
Tulburări psihice	*Mai puţin frecvente*	Anxietate, insomnie, tulburări de somn
Tulburări ale sistemului nervos	*Frecvente*	Tulburări de gust, parestezii, cefalee, somnolenţă
	Mai puţin frecvente	Ameţeli, letargie
Tulburări oculare	*Frecvente*	Conjunctivită
	Mai puţin frecvente	Xeroftalmie, keratită
Tulburări acustice şi vestibulare	*Mai puţin frecvente*	Vertij
Tulburări cardiace*	*Frecvente*	Disfuncţie a ventriculului stâng, tulburări cardiace, insuficienţă cardiacă congestivă, bloc de ramură, tahicardie
	Mai puţin frecvente	Aritmie
Tulburări vasculare	*Frecvente*	Paloare, modificarea de culoare a venelor, hipotensiune arterială
	Mai puţin frecvente	Tulburare venoasă
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	*Frecvente*	Dispnee, tuse
	Mai puţin frecvente	Efuziune pleurală, pneumonită, rinoree
Tulburări gastro-intestinale	*Foarte frecvente*	Greaţă, vărsături
	Frecvente	Stomatită, diaree, constipaţie, dureri abdominale, xerostomie, dispepsie
	Mai puţin frecvente	Esofagită, parestezii orale, rectoragie

Tabelul 3 Reacţii adverse ale medicamentului raportate în legătură cu Pixuvri în cadrul studiilor finalizate efectuate cu Pixuvri, în funcţie de frecvenţă		
Aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţii adverse**
Tulburări hepatobiliare	*Mai puţin frecvente*	Hiperbilirubinemie
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat*	*Foarte frecvente*	Decolorare a pielii, alopecie
	Frecvente	Eritem, afecţiuni ale unghiilor, prurit
	Mai puţin frecvente	Transpiraţie nocturnă, peteşii, erupţie cutanată tranzitorie maculară, ulceraţii cutanate
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	*Frecvente*	Dureri osoase
	Mai puţin frecvente	Artralgii, artrită, dureri de spate, slăbiciune musculară, dureri musculo-scheletice în regiunea toracică, rigiditate musculo-scheletică, dureri cervicale, dureri ale extremităţilor
Tulburări renale şi ale căilor urinare	*Foarte frecvente*	Cromaturie
	Frecvente	Proteinurie, hematurie
	Mai puţin frecvente	Oligurie
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	*Mai puţin frecvente*	Erecţie spontană a penisului
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	*Foarte frecvente*	Astenie
	Frecvente	Fatigabilitate, inflamare a mucoasei, pirexie, dureri toracice, edem
	Mai puţin frecvente	Frisoane, senzaţie de răceală la locul injectării, reacţie locală
Investigaţii diagnostice	*Frecvente*	Alanin aminotransferaza crescută, aspartat aminotransferaza crescută, fosfataza alcalină sanguină crescută, creatinina sanguină crescută
	Mai puţin frecvente	Bilirubina din urină crescută, fosfatemie crescută, uremie crescută, gama-glutamiltransferaza crescută, numărul de neutrofile crescut, scădere ponderală

** Reacţiile adverse ale medicamentului (RAD) discutate mai jos*

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Toxicităţi hematologice şi complicaţii ale neutropeniei

Toxicităţile hematologice au constituit cea mai frecventă formă de toxicitate observată, dar, în general, acestea au fost gestionate cu uşurinţă prin imunostimulanţi şi transfuzie, în funcţie de necesităţi. Chiar dacă în cadrul studiului randomizat neutropenia de gradul 3-4 a apărut mai frecvent la pacienţii cărora li s-a administrat Pixuvri, în majoritatea cazurilor aceasta s-a prezentat într-o formă fără complicaţii, necumulativă şi asociată cu o incidenţă scăzută a neutropeniei febrile sau a infecţiilor. Important este faptul că nu a fost necesar tratamentul de susţinere cu factor de creştere ca tratament de rutină şi că transfuziile cu masă eritrocitară şi trombocitară au fost mai puţin frecvente. (Vezi pct. 4.4).

Toxicitatea cardiacă

În studiul PIX 301 a apărut o fracţie de ejecţie scăzută la 13 pacienţi (19,1%) din grupul celor cărora li s-a administrat Pixuvri. La 11 pacienţi cărora li s-a administrat Pixuvri, aceste evenimente au fost de gradul 1-2, iar la 2 pacienţi acestea au fost de gradul 3; aceste evenimente au fost trecătoare şi ele nu au avut legătură cu doza de Pixuvri administrată. Au apărut evenimente de insuficienţă cardiacă (în termeni MedDRA, insuficienţă cardiacă şi insuficienţă cardiacă congestivă) la 6 pacienţi (8,8%) cărora li s-a administrat Pixuvri (2 pacienţi cu gradul 1-2, 1 pacient cu gradul 3 şi 3 pacienţi cu gradul 5). Trei pacienţi cărora li s-a administrat Pixuvri (4,4%) au prezentat tahicardie, aritmie, tahicardie sinusală sau bradicardie.

Se recomandă o evaluare cardiacă iniţială, prin scanare MUGA sau ecocardiografie, în special la pacienţii cu factori de risc în ceea ce priveşte toxicitatea cardiacă. Trebuie luate în considerare scanări MUGA sau ecocardiografii repetate efectuate pentru determinarea valorii FEVS în cazul pacienţilor cu factori de risc, cum sunt expunerea cumulativă considerabilă la antracicline administrate anterior sau boli cardiace pre-existente semnificative. (Vezi pct. 4.4).

Alte forme frecvente de toxicitate

Se ştie că decolorarea pielii şi cromaturia sunt efecte legate de administrarea Pixuvri din cauza culorii medicamentului (culoarea albastră). Decolorarea pielii dispare în general după câteva zile sau săptămâni, pe măsură ce medicamentul este eliminat.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu au existat raportări privind supradozajul cu Pixuvri.

Au fost administrate doze unice de pixantronă de până la 158 mg/m^2 în cadrul studiilor clinice cu creşterea dozelor, fără să existe dovezi în ceea ce priveşte toxicitatea legată de doză.

Dacă apare supradozajul, se recomandă aplicarea măsurilor de susţinere.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenţi antineoplazici, antracicline şi substanţe asociate, codul ATC: L01DB11

Mecanism de acţiune

Substanţa activă din Pixuvri este pixantrona, o aza-antracendionă citotoxică.

Spre deosebire de antraciclinele aprobate (doxorubicină şi altele) şi de antracendione (mitoxantrona),

pixantrona este numai un inhibitor slab al topoizomerazei II. În plus, spre deosebire de antracicline sau antracendione, pixantrona alchilează direct ADN-ul formând aducturi stabile de ADN şi rupturi în dubla elice a spiralei ADN. În plus, deoarece încorporează un heteroatom de azot în structura inelară şi nu are grupuri de ketonă, pixantrona are un potenţial mai scăzut de a genera specii reactive de oxigen, de a lega fierul şi de a forma metaboliţi de alcool, despre care se crede că ar cauza toxicitatea cardiacă a antraciclinelor. Datorită acestei structuri unice, pixantrona a produs o cardiotoxicitate minimă la modelele animale, în comparaţie cu doxorubicina sau mitoxantrona.

O analiză farmacocinetică/farmacodinamică retrospectivă cuprinzătoare a populaţiei din studiile clinice de Faza 1 şi o combinaţie a regimurilor (Faza 1/2) au demonstrat că supravieţuirea fără progresia bolii şi neutropenia de grad 2-3 au fost asociate cu expunerea la Pixuvri.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Siguranţa şi eficacitatea administrării Pixuvri ca monoterapie au fost evaluate într-un studiu controlat activ, randomizat, efectuat în mai multe centre, la pacienţii cu LNH agresiv recidivant sau refractar, după ce acestora li s-au administrat cel puţin două tratamente anterioare (PIX301). Acest studiu a randomizat 140 de pacienţi (1:1), fie pentru tratamentul cu Pixuvri, fie pentru un singur medicament de chimioterapie ales de către investigator din grupul comparator. Datele demografice ale pacienţilor şi caracteristicile iniţiale ale bolii au fost bine echilibrate între grupurile de tratament şi nu s-au observat diferenţe semnificative din punct de vedere statistic. Pentru datele generale ale studiului, vârsta medie a pacienţilor a fost de 59 de ani, 61% erau bărbaţi, 64% erau de rasă caucaziană, 76% erau în stadiul III/IV al bolii la momentul iniţial, în conformitate cu sistemul de clasificare Ann Arbor, 74% aveau un scor iniţial ≥ 2 în conformitate cu Indexul de Prognostic Internaţional (IPI) şi 60% au primit ≥ 3 chimioterapii anterioare. Pacienţii care prezentau limfom cu celule de manta nu au fost incluşi în studiul pivot. Pacienţii din grupul PIX 301 trebuiau să fi răspuns la tratamentul anterior cu antraciclină (RC sau RP confirmată sau neconfirmată).

Există date limitate despre pacienţii care au fost trataţi anterior cu rituximab (38 de pacienţi din grupul tratat cu Pixuvri şi 39 de pacienţi din grupul tratat cu un comparator).

Răspunsul tumoral a fost evaluat „orb” de către o comisie centrală de evaluare independentă conform recomandărilor grupului de lucru internaţional pentru standardizarea criteriilor de răspuns pentru LNH. Pacienţii trataţi cu Pixuvri au prezentat o rată semnificativ mai mare de răspunsuri complete şi de răspunsuri complete neconfirmate (RC/RCn), precum şi o rată mai ridicată de răspuns obiectiv (RRO) în comparaţie cu grupul comparator (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4
Rezumatul răspunsurilor conform comisiei de evaluare independentă (populaţia ITT)

	Sfârşitul tratamentului			**Sfârşitul studiului**		
	Pixuvri (n=70)	**Comparator** (n=70)	**Valoarea P**	**Pixuvri** (n=70)	**Comparator** (n=70)	**Valoarea P**
RC/RCn	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	0,009
RC	8 (11,4%)	0 (0%)		11 (15,7%)	0 (0,0%)	
RCn	6 (8,6%)	4 (5,7%)		6 (8,6%)	5 (7,1%)	
RRO (RC, RCn şi RP)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001
A fost utilizat testul de exactitate Fisher pentru compararea procentelor din cadrul grupului pacienţilor trataţi cu Pixuvri şi din cadrul grupului chimioterapeutic comparator.						

Pacienţii trataţi cu Pixuvri au prezentat o îmbunătăţire cu 40% a supravieţuirii fără progresia bolii în comparaţie cu pacienţii trataţi cu medicamente comparatoare, cu media de supravieţuire fără progresia bolii (SFP) cu 2,7 luni mai mare (rata de risc (RR)=0,60, logrank p=0,005) (vezi Figura 1 de mai jos).

Supravieţuirea globală medie a pacienţilor trataţi cu Pixuvri a fost cu 2,6 luni mai lungă în comparaţie cu pacienţii trataţi cu medicamentul comparator (RR=0,79, logrank p=0,25) (vezi Figura 2 de mai jos).

Figura 1
PIX301 Supravieţuirea fără progresia bolii – la sfârşitul studiului

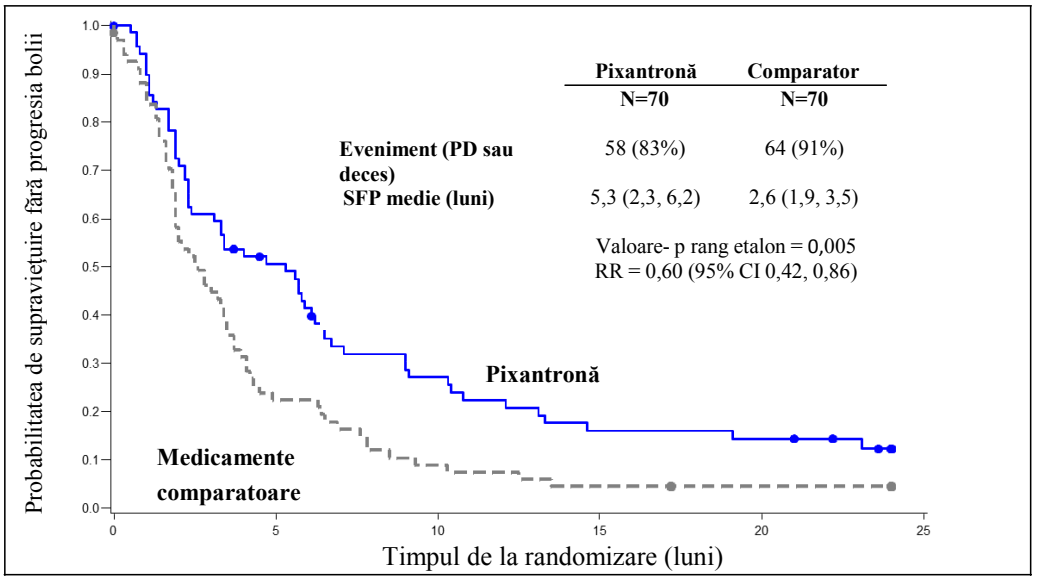
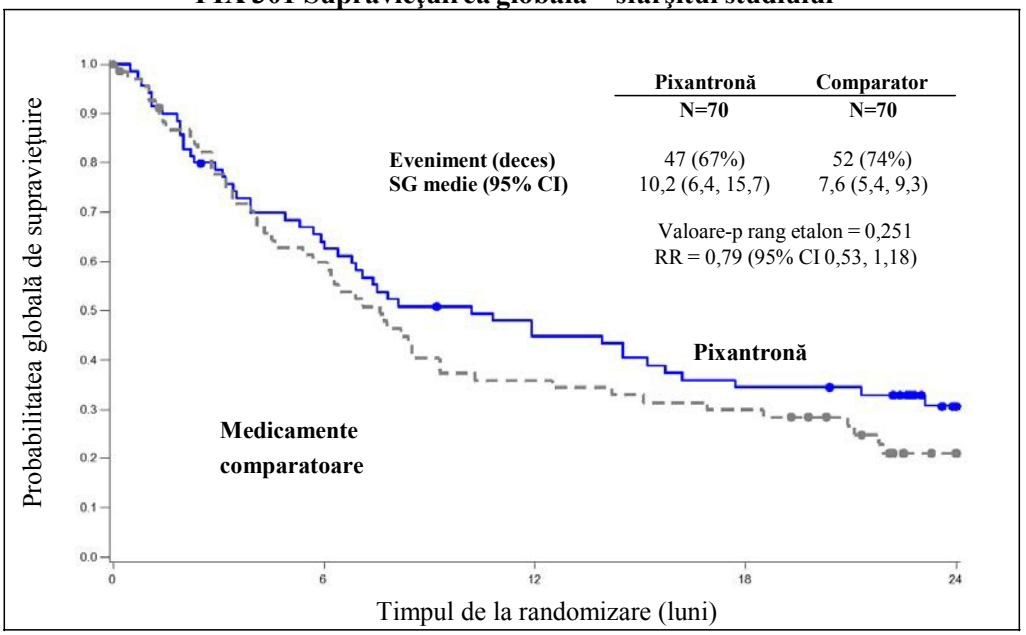


Figura 2
PIX 301 Supravieţuirea globală – sfârşitul studiului



Rezultatele la pacienţii trataţi anterior cu rituximab au arătat totuşi beneficii superioare ale tratamentului cu Pixuvri faţă de medicamentul comparator în ceea ce priveşte rata de răspuns global (31,6% cu Pixuvri faţă de 17,9% cu medicamentul comparator) şi media de supravieţuire fără progresia bolii (3,3 luni cu Pixuvri faţă de 2,5 luni cu medicamentul comparator). Totuşi, beneficiul tratamentului cu Pixuvri nu a fost stabilit atunci când acesta se utilizează ca linie a cincea sau mai mare de tratament la pacienţii refractari la ultimul tratament şi există date foarte limitate pentru acest grup de pacienţi.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pixuvri la sugari, de la naştere până la vârsta de mai puţin de 6 luni, pe motiv că LNH nu apare la acest subgrup pediatric specific.

Agenţia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pixuvri la pacienţii cu vârste cuprinse între 6 luni şi mai puţin de 18 ani care prezintă LNH (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiţionată". Aceasta înseamnă că sunt aşteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.
Agenţia Europeană pentru Medicamente va revizui informaţiile noi privind acest medicament cel puţin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
În urma administrării intravenoase, concentraţiile plasmatice ale pixantronei au atins valoarea maximă la sfârşitul perfuziei, iar apoi au scăzut poli-exponenţial. Proprietăţile farmacocinetice ale Pixuvri au fost independente de doză în intervalul de dozare cuprins între 3 mg/m^2 şi 105 mg/m^2 şi nu s-au observat diferenţe substanţiale atunci când medicamentul a fost administrat ca monoterapie sau în studii de combinare. Expunerile medii ca monoterapie au fost următoarele:

Doza Pixuvri (mg/m^2)	Număr de pacienţi	ASC (0-24 ore) (ng.oră/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

În urma unei analize a datelor farmacocinetice ale populaţiei, pentru o doză ţintă înregistrată de 50 mg/m^2 de pixantronă, expunerea medie pe un ciclu de 28 de zile a fost de 6 320 ng.oră/ml (90% CI, 5990-6800 ng.oră/ml), pentru 3 doze / ciclu de 4 săptămâni.

Distribuţie
Pixuvri are un volum mare de distribuţie de 25,8 l şi este legat de proteinele din plasmă în proporţie de aproximativ 50%.

Metabolizare
Metaboliţii acetilaţi sunt principalii produşi de biotransformare ai pixantronei. Totuşi, *in vitro*, conversia pixantronei în metaboliţi acetilaţi, de către NAT1 sau NAT2, a fost foarte limitată. Medicamentul a fost cu precădere excretat nemodificat în urina umană şi s-au găsit cantităţi foarte mici ale metaboliţilor acetilaţi de faza I sau faza II. Prin urmare, metabolizarea nu pare să fie o cale importantă de eliminare pentru pixantronă. Metaboliţii acetilaţi au fost inactivi din punct de vedere farmacologic şi stabili din punct de vedere metabolic.

Eliminare
Pixantrona prezintă un clearance plasmatic total moderat până la crescut de 72,7 l/oră şi o excreţie renală scăzută, care reprezintă mai puţin de 10% din doza administrată pe o durată cuprinsă între 0 şi 24 de ore. Timpul de înjumătăţire mediu a fost cuprins între 14,5 şi 44,8 ore, cu o medie de 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%) şi o mediană de 21,2 ore. Din cauza contribuţiei limitate a clearance-ului renal, clearance-ul plasmatic are loc în principal pe cale non-renală. Pixuvri poate fi metabolizat în ficat şi/sau excretat în bilă. Deoarece metabolismul pare a fi limitat, excreţia biliară a pixantronei nemodificate poate reprezenta calea principală de eliminare. Clearance-ul hepatic se apropie de fluxul plasmatic hepatic, ceea ce sugerează o rată crescută de extracţie hepatică şi, prin urmare, o eliminare eficientă a substanţei active originare. Este posibil ca absorbţia hepatică a pixantronei să fie mediată de către transportorii activi ai cationilor organici 1 (OCT1), iar excreţia biliară de către transportorii P-gp şi BCRP.

Pixantrona a avut doar o capacitate mică sau inexistentă de a inhiba mecanismul de transport prin P-gp, BCRP şi BSEP *in vitro*.

Pixantrona a inhibat transportul metforminei mediat de OCT1 *in vitro*, dar nu se aşteaptă să poată inhiba OCT1 *in vivo* la concentraţii relevante din punct de vedere clinic.

Pixantrona a fost un slab inhibitor al transportorilor de absorbţie OATP1B1 şi OATP1B3 *in vitro*.

Liniaritate/Non-liniaritate
Proprietăţile farmacocinetice ale pixantronei s-au dovedit a fi lineare într-un interval larg de doze, de la 3 mg/m^2 până la 105 mg/m^2.

Relaţie(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)
S-a observat o relaţie între expunerea plasmatică la pixantronă şi numărul de neutrofile.

5.3 Date preclinice de siguranţă

După o singură administrare intravenoasă de Pixuvri în dozele de 29 mg/kg şi 38 mg/kg, s-au observat decese instantanee la şoareci (114 mg/m^2, LD10). S-au observat scăderi ale numărului leucocitelor şi hematiilor, precum şi afectarea măduvei osoase, splinei, rinichilor şi testiculelor. S-au raportat constatări asemănătoare la şobolani şi la câini, pentru doza de 116 mg/m^2. La câini au apărut tahicardie şi modificări electrocardiografice (ECG) imediat după tratament.

În cadrul studiilor cu doze repetate efectuate la şoareci, şobolani şi câini, constatările principale au fost mielotoxicitatea, nefrotoxicitatea (cu excepţia câinilor) şi afectarea testiculelor.

La câini, Pixuvri administrat în doze cuprinse între 0,5 şi 0,9 mg/kg timp de şase cicluri nu a cauzat mortalitate sau semne clinice grave, inclusiv modificări ECG sau ale greutăţii corporale. Masculii au fost mai sensibili la tratament, în ceea ce priveşte reducerea numărului de leucocite şi trombocite (reversibilă) şi epuizarea limfocitară (splină şi timus), precum şi toxicitatea pronunţată care afectează organele de reproducere, după cum este de aşteptat de la un medicament citotoxic. Cu excepţia creşterii temporare a expunerii la femele după cel de-al treilea ciclu, nu au existat diferenţe însemnate în ceea ce priveşte parametrii farmacocinetici. Totuşi, masculii au prezentat o expunere uşor mai ridicată decât femelele.

La câini, inima nu a fost afectată de tratament, deoarece nu au fost observate modificări ECG în diferite etape ale tratamentului şi nici nu au fost observate modificări cardiace la examenul patologic primar şi la cel histopatologic. În mod similar, funcţia şi histologia rinichilor nu au fost afectate, nici în studiile cu durata de 4 săptămâni, nici în cele cu durata de 26 de săptămâni.

A fost evaluat potenţialul cardiotoxic al Pixuvri în comparaţie cu dozele echiactive de doxorubicină şi mitoxantronă la şoarecii netrataţi anterior şi la cei pre-trataţi cu doxorubicină. Dimaleatul de pixantronă administrat în doze de până la 27 mg/kg de două ori pe săptămână timp de 4 săptămâni nu a indus niciun efect cardiotoxic, în timp ce mitoxantrona, după cum era de aşteptat, a fost cardiotoxică la toate dozele testate (0,6, 1,6 şi 1,5 mg/kg). Pixuvri a indus o uşoară nefropatie. De asemenea, s-a demonstrat cardiotoxicitatea minimă a Pixuvri pentru cicluri repetate de tratament cu aceleaşi doze.

Studiile de genotoxicitate au confirmat potenţialul de producere a unor efecte clastogenice la celulele mamiferelor *in vitro* şi *in vivo*. Pixuvri a fost mutagen în testul Ames, crescând numărul aberaţiilor cromozomiale la nivelul limfocitelor umane şi crescând frecvenţa micronucleelor *in vivo*.

Pixuvri a cauzat toxicitate maternală şi fetală la şobolani şi iepuri, chiar şi în doze scăzute de 1,8 mg/kg administrate în zilele 9-11 de sarcină, dozele mai mari având ca rezultat avorturile şi resorbţia totală a embrionului. Toxicitatea embrionară a fost caracterizată prin greutate fetală medie redusă, malformaţii fetale şi osificare incompletă sau întârziată a fetusului. Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru determinarea potenţialului carcinogen al Pixuvri. Nu au fost realizate studii privind toleranţa locală.

S-a demonstrat că Pixuvri produce efecte fototoxice la celulele 3T3 *in vitro*.

Potrivit unui studiu privind numărul de unităţi formatoare de colonii efectuat la şoareci, s-a constatat că mielotoxicitatea Pixuvri şi cea a mitoxantronei, administrate la LD10 (dimaleat de pixantronă 38 mg/kg şi mitoxantronă 6,1 mg/kg), sunt similare.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Clorură de sodiu
Lactoză monohidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
5 ani

Soluţia reconstituită şi diluată
S-a demonstrat stabilitatea chimică şi fizică pentru utilizare timp de 24 de ore la temperatura camerei (cuprinsă între 15 °C şi 25 °C), precum şi pentru expunerea la lumina naturală a zilei în pungi standard de perfuzie confecţionate din polietilenă (PE).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, duratele de păstrare pentru utilizare şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare cad în responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 °C şi 8 °C, cu excepţia cazului în care reconstituirea şi diluarea au avut loc în condiţii aseptice controlate şi validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Păstraţi medicamentul în frigider (între 2°C şi 8°C).

Păstraţi flaconul în ambalajul secundar pentru a feri medicamentul de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare a medicamentului după reconstituire şi diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu dop gri din cauciuc butilic, cu sigiliu din aluminiu şi capac roşu din plastic, ce conţine dimaleat de pixantronă 50 mg, echivalent cu pixantronă 29 mg.
Mărimea ambalajului este de 1 flacon.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Reconstituirea şi diluarea
Înaintea reconstituirii, se verifică vizual pulberea liofilizată pentru a vedea dacă există defecte neobişnuite, ca de exemplu fisurare, topire sau o aparenţă sticloasă. În condiţii aseptice, se reconstituie fiecare flacon de 29 mg cu 5 ml de soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Pulberea liofilizată trebuie să se dizolve complet după 60 de secunde de agitare. În acest fel

se obţine o soluţie de culoare albastru închis, cu pixantronă având concentraţia de 5,8 mg/ml.

În condiţii aseptice, se extrage volumul necesar pentru doza cerută (pe baza concentraţiei de 5,8 mg/ml) şi se transferă într-o pungă de perfuzie de 250 ml cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Concentraţia finală de pixantronă în punga de perfuzie trebuie să fie mai mică de 580 micrograme/ml, pe baza aportului de medicament reconstituit. Nu a fost determinată compatibilitatea cu alţi solvenţi. După transfer, se amestecă temeinic conţinutul pungii de perfuzie. Amestecul trebuie să fie o soluţie transparentă, de culoare albastru închis.

În timpul administrării soluţiei diluate de Pixuvri trebuie utilizate filtre de racord din polietersulfonă cu pori de mărimea 0,2 µm.

Pixuvri este un medicament citotoxic. A se evita contactul cu ochii şi pielea. A se utiliza mănuşi, măşti şi ochelari de protecţie în timpul manipulării Pixuvri şi pe durata procedurilor de decontaminare.

Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor
Pixuvri este un medicament de unică folosinţă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual, inclusiv materialele folosite pentru reconstituire, diluare şi administrare, trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale aplicabile medicamentelor citotoxice.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/12/764/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 10 mai 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

E. OBLIGAŢII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIŢIONATĂ

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Franța

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Cerinţele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activităţile și intervențiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAŢII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIŢIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin ”aprobare condiţionată” şi în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Să efectueze un studiu randomizat, controlat, de fază 3 (PIX306), privind pixantronă-rituximab comparativ cu gemcitabină-rituximab, la pacienţii cu limfom non-Hodgkin (LNH) cu celule B agresiv, în cazul cărora a eşuat tratamentul de primă linie CHOP-R, care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT) (linia a 2-a) sau în cazul cărora a eşuat ASCT (linia a 3-a sau a 4-a). Trebuie depus un raport privind studiul clinic.	31 decembrie 2018

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pixuvri 29 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă
pixantronă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine pixantronă dimaleat echivalent cu pixantronă 29 mg. După reconstituire, fiecare ml de concentrat conţine pixantronă dimaleat echivalent cu pixantronă 5,8 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Lactoză monohidrat, clorură de sodiu, acid clorhidric, hidroxid de sodiu. Conţine sodiu, a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.
Mărimea ambalajului este de 1 flacon.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: a se manipula cu atenţie.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra medicamentul la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a feri medicamentul de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/12/764/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pixuvri 29 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă
pixantronă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine pixantronă dimaleat echivalent cu pixantronă 29 mg. După reconstituire, fiecare ml de concentrat conţine pixantronă dimaleat echivalent cu pixantronă 5,8 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Lactoză monohidrat, clorură de sodiu, acid clorhidric, hidroxid de sodiu. Conţine sodiu, a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: a se manipula cu atenţie.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra medicamentul la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a feri medicamentul de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/12/764/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Pixuvri 29 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă
pixantronă

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Pixuvri şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pixuvri
3. Cum să utilizaţi Pixuvri
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Pixuvri
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Pixuvri şi pentru ce se utilizează

Pixuvri aparţine unei grupe farmacoterapeutice de medicamente cunoscute sub denumirea de „medicamente antineoplazice”. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul cancerului.

Pixuvri este utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi care prezintă limfom non-Hodgkin agresiv cu recidive multiple sau refractar. Pixuvri ucide celulele canceroase prin legarea de ADN, ceea ce provoacă moartea celulelor. Medicamentul este utilizat la pacienţii al căror cancer nu răspunde sau a recidivat după ce aceştia au fost trataţi prin alte metode de chimioterapie.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pixuvri

Nu utilizaţi Pixuvri:
- dacă sunteţi alergic la dimaleatul de pixantronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă aţi fost vaccinat recent,
- dacă vi s-a spus că aveţi valori scăzute persistente şi pe termen lung ale globulelor roşii, globulelor albe şi trombocitelor din sânge,
- dacă aveţi probleme foarte severe cu ficatul.

Atenţionări şi precauţii
Înainte să utilizaţi Pixuvri, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

- dacă vi s-a spus că numărul globulelor albe este foarte scăzut.
- dacă aveţi o boală de inimă sau tensiune arterială mare necontrolată, mai ales dacă vi s-a spus că aţi avut insuficienţă cardiacă sau dacă aţi avut un atac de cord în ultimele şase luni.
- dacă aveţi o infecţie.
- dacă aţi mai fost vreodată tratat împotriva cancerului.
- dacă urmaţi o dietă specifică cu aport redus de sare.

- dacă luaţi alte medicamente care ar putea interacţiona cu Pixuvri (vezi „Pixuvri împreună cu alte medicamente” de mai jos).

Sensibilitate a pielii faţă de razele soarelui
În timpul tratamentului cu pixantronă trebuie să reduceţi la minimum sau să evitaţi expunerea la lumina naturală a soarelui sau la cea artificială (paturi de bronzare sau tratament cu raze UVA/B). Dacă veţi fi expuşi la razele soarelui, trebuie să purtaţi îmbrăcăminte care să vă ofere protecţie împotriva radiaţiilor soarelui şi să utilizaţi o loţiune de protecţie împotriva soarelui care absoarbe puternic razele UV-A.

Copii şi adolescenţi
Nu administraţi acest medicament copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informaţii despre tratamentul cu Pixuvri la copii şi adolescenţi.

Pixuvri împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente. Acest lucru este extrem de important, deoarece utilizarea mai multor medicamente în acelaşi timp poate creşte sau reduce efectul acestora. Pixuvri nu trebuie utilizat împreună cu alte medicamente, în afară de cazul în care medicul dumneavoastră v-a spus că este sigur să faceţi acest lucru.
În special, asiguraţi-vă că v-aţi informat medicul dacă utilizaţi în prezent sau aţi utilizat recent oricare dintre următoarele medicamente:

Informaţi-vă medicul dacă luaţi medicamente cum sunt:

- Warfarină pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge
- Teofilină pentru tratamentul bolilor de plămâni, cum sunt emfizemul sau astmul bronşic
- Amitriptilină pentru tratamentul depresiei
- Olanzapină, clozapină pentru tratamentul schizofreniei sau depresiei maniacale
- Haloperidol pentru tratamentul anxietăţii şi insomniei
- Ondansetron pentru a preveni greaţa şi vărsăturile în timpul chimioterapiei
- Propranolol pentru tratamentul tensiunii arteriale mari.

Pixuvri împreună cu alimente şi băuturi
Nu trebuie să vă modificaţi regimul alimentar după tratamentul cu Pixuvri, în afară de situaţia în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Sarcina, alăptarea şi fertilitatea
Pixuvri nu trebuie administrat femeilor gravide, deoarece acest medicament poate dăuna fătului. Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie să utilizaţi măsuri contraceptive adecvate atunci când vi se administrează Pixuvri, precum şi pe o durată de până la 6 luni după tratament. Acest lucru este valabil pentru femeile care pot rămâne gravide şi bărbaţii care sunt trataţi cu Pixuvri şi care pot fi capabili să conceapă un copil.

Nu alăptaţi în timp ce sunteţi tratată cu Pixuvri.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Nu se cunoaşte dacă Pixuvri are vreun efect asupra capacităţii dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informaţii pentru pacienţii care urmează un regim cu aport redus de sare
Acest medicament conţine sare aproximativ 1 000 mg (43 mmol) pe doză după diluare. Acest aspect trebuie luat în considerare de către pacienţii care urmează o dietă cu aport redus de sare.

3. Cum să utilizaţi Pixuvri

Ce cantitate de Pixuri se administrează
Cantitatea (doza) de Pixuvri care vă va fi administrată va depinde de suprafaţa dumneavoastră corporală, exprimată în metri pătraţi (m^2). Această suprafaţă este determinată de înălţimea şi greutatea dumneavoastră. De asemenea, vor fi luate în considerare rezultatele analizelor de sânge şi starea dumneavoastră de sănătate. Doza recomandată este de 50 mg/m^2. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră va modifica doza în timpul tratamentului.

Medicul dumneavoastră va efectua anumite analize înainte de a vi se administra Pixuvri.

Cât de des se administrează Pixuvri
Pixuvri se administrează în zilele 1, 8 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, pe o durată de până la 6 cicluri.

Înainte de administrarea perfuziei, vi se pot administra medicamente pentru prevenirea sau reducerea posibilelor reacţii adverse ale Pixuvri, cum sunt medicamente pentru prevenirea stării de greaţă.

Cum se administrează Pixuvri
Pixuvri se administrează prin picurare într-o venă (prin perfuzie intravenoasă). Acest tratament va fi administrat de către o asistentă medicală sau de către un medic.

Care va fi durata perfuziei
Aceasta va dura aproximativ o oră, dacă nu se specifică altfel.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacţii în urma administrării perfuziei
În timpul administrării perfuziei cu Pixuvri poate apărea rar o durere/înroşire a locului de injectare**.** Anunţaţi imediat persoana care vă administrează perfuzia dacă simţiţi o durere sau dacă locul de injectare se înroşeşte. S-ar putea să fie necesară încetinirea sau oprirea perfuziei. Când aceste simptome dispar sau se ameliorează, perfuzia poate continua**.**

Pixuvri are o culoare albastru închis şi, timp de câteva zile după ce vi s-a administrat Pixuvri, pielea şi ochii dumneavoastră pot căpăta o culoare albăstruie, în timp ce urina poate prezenta, de asemenea, o culoare albăstruie. Modificarea de culoare a pielii dispare în general după câteva zile sau săptămâni, pe măsură ce medicamentul este eliminat.

Infecţii
Adresaţi-vă medicului dacă manifestaţi simptomele unei infecţii (de exemplu, febră, frisoane, probleme de respiraţie, tuse, leziuni la nivelul gurii, probleme de înghiţire sau diaree severă) după tratamentul cu Pixuvri. Este posibil să contractaţi infecţii cu mai mare uşurinţă după ce vi s-a administrat Pixuvri.

Inima
Există posibilitatea ca funcţia de pompare a inimii dumneavoastră să scadă ca urmare a tratamentului sau chiar este posibil să căpătaţi o boală de inimă gravă, denumită insuficienţă cardiacă, în special dacă funcţia inimii dumneavoastră era deja compromisă la începutul tratamentului cu Pixuvri. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcţia inimii dacă există vreun semn sau simptom care să sugereze că inima dumneavoastră este afectată.

Informaţi-vă medicul dacă credeţi că aveţi oricare dintre următoarele reacţii:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- greaţă, vărsături
- decolorare a pielii
- subţiere sau cădere a părului
- culoare anormală a urinei
- slăbiciune fizică
- număr mic de globule albe, număr mic de globule roşii (anemie) şi număr mic de trombocite în sânge (poate fi necesară transfuzia).

Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 de persoane):
- infecţii, cum sunt infecţii la nivelul plămânilor, infecţii ale pielii, infecţii cu o cantitate mică de globule albe, afte
- febră
- tulburări de gust
- senzaţii anormale ale pielii, cum sunt amorţeli, furnicături, înţepături (parestezii)
- dureri de cap
- somnolenţă
- oboseală
- inflamaţie a ochilor (conjunctivită)
- diaree
- dureri abdominale
- inflamaţie şi/sau ulceraţie a gâtului şi gurii
- gură uscată, constipaţie, indigestie, lipsă a poftei de mâncare
- modificări la nivelul pielii, cum sunt înroşire a pielii şi mâncărimi ale pielii, modificări ale unghiilor
- probleme la nivelul inimii, scădere a capacităţii de pompare a inimii, blocare a semnalelor electrice în inimă, bătăi neregulate sau rapide ale inimii.
- tensiune arterială mică
- modificări de culoare ale venelor, paloare a pielii
- respiraţie dificilă, tuse
- sânge în urină
- exces de proteine în urină
- umflare a picioarelor sau gleznelor sau a altor părţi ale corpului
- dureri osoase
- dureri toracice
- cantitate scăzută a fosfaţilor în sânge
- valori anormale ale analizelor de sânge privind funcţionarea ficatului sau rinichilor

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 1000 de persoane):
- infecţii severe, cum sunt şoc septic, bronşită, pneumonie, candidoză, celulită, meningită, gastroenterită
- infecţii virale, cum sunt zona zoster sau reactivare a altui virus, ca de exemplu virusul herpetic la nivelul gurii
- nervozitate, insomnie
- lipsă a energiei
- ameţeli, vertij
- ochi uscaţi
- amorţire a gurii
- infecţie a corneei
- alergie la medicament
- scădere a cantităţii de calciu şi de sodiu din sânge; creştere a cantităţii de acid uric din sânge
- inflamaţie sau acumulare de lichid în spaţiul interstiţial din jurul plămânilor
- nas care curge
- sângerare, cum este sângerarea intestinală, pete roşii pe corp din cauza spargerii vaselor de sânge

- iritaţie a venelor
- transpiraţii nocturne
- bătăi neregulate ale inimii
- erecţie spontană
- iritaţii şi/sau ulceraţii ale pielii
- dureri, umflături, slăbiciune, rigiditate în articulaţii sau muşchi
- cantitate mică de urină eliminată
- pierdere în greutate
- cantitate crescută a bilirubinei din sânge sau urină
- inflamaţie a esofagului
- dureri de ceafă, de spate, ale extremităţilor
- infecţii ale unghiilor
- progresia cancerului (tumorii)
- noi cancere ale măduvei osoase sau ale sângelui, cum sunt leucemia mieloidă acută (LMA) sau sindromul mielodisplastic (SMD)
- insuficienţă a funcţiei măduvei osoase
- cantitate crescută de eozinofile în sânge

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pixuvri

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului şi pe cutie după „EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstraţi medicamentul la frigider (2°C - 8°C).
Păstraţi flaconul în ambalajul din carton pentru a feri medicamentul de lumină.

Pixuvri nu conţine nicio substanţă care să prevină dezvoltarea bacteriilor şi, prin urmare, se recomandă ca medicamentul să fie utilizat imediat după reconstituire. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, perioadele de depozitare pe durata folosirii şi condiţiile înainte de utilizare cad în responsabilitatea utilizatorului şi acestea nu trebuie să depăşească 24 de ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C şi 8°C.

Soluţia de pixantronă reconstituită este stabilă timp de până la 24 de ore la temperatura camerei (cuprinsă între 15°C şi 25°C) în pungi standard de perfuzie.

Pixuvri este un medicament de unică folosinţă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual, inclusiv materialele folosite pentru reconstituire, diluare şi administrare, trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Pixuvri
- Substanţa activă este pixantrona. Fiecare flacon conţine 50 mg dimaleat de pixantronă (echivalent cu 29 mg de pixantronă).
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric şi clorură de sodiu.

Cum arată Pixuvri şi conţinutul ambalajului
Pixuvri este o pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Medicamentul arată ca o pulbere de culoare albastru închis, furnizată în flacoane ce conţin 29 mg de pixantronă. Mărimea ambalajului: 1 flacon.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Marea Britanie

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Franța

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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
CTI Life Sciences Limited
Tlf: + 45 36 92 77 96

Deutschland
CTI Life Sciences Limited
Tel.: + 49 (0)6922 223384

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

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

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
CTI Life Sciences Limited
Tlf: + 47 21 03 39 98

Österreich
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 43 (0)19 287 896

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

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

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

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

Suomi/Finland
CTI Life Sciences Limited
Puh/Tel: + 358 9 23 195 429

Sverige
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 46 (0) 850 33 48 19

United Kingdom
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 44 (0)800 083 4014

Acest prospect a fost revizuit în
Acest medicament a primit „aprobare condiţionată”.
Aceasta înseamnă că sunt aşteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.
Agenţia Europeană pentru Medicamente va revizui cel puţin o dată pe an informaţiile noi privind acest medicament şi acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu

Acest prospect este disponibil în toate limbile Uniunii Europene/Spaţiului Economic European pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

Instrucţiuni detaliate pentru utilizatori

CITIŢI ÎN ÎNTREGIME INSTRUCŢIUNILE DE PREPARARE ÎNAINTE DE RECONSTITUIRE

Precauţii speciale pentru utilizare
Pixuvri este un medicament utilizat împotriva cancerului, care este dăunător celulelor; sunt necesare precauţii la manipulare. Evitaţi contactul cu ochii şi pielea. Utilizaţi mănuşi, măşti şi ochelari de protecţie în timpul manipulării Pixuvri şi pe durata procedurilor de decontaminare. Dacă Pixuvri (pulbere liofilizată sau soluţie lichidă reconstituită) intră în contact cu pielea, spălaţi pielea imediat şi clătiţi temeinic membranele cu apă.

Reconstituirea/prepararea pentru administrare intravenoasă
Fiecare flacon de Pixuvri de unică folosinţă conţine dimaleat de pixantronă echivalent cu 29 mg de pixantronă. După reconstituirea cu 5 ml de soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%), fiecare ml de concentrat conţine pixantronă dimaleat echivalent cu 5,8 mg de pixantronă.

Înaintea reconstituirii, verificaţi vizual pulberea liofilizată pentru a vedea dacă există defecte neobişnuite, ca de exemplu fisurare, topire sau o aparenţă sticloasă. Utilizând proceduri sterile, reconstituiţi fiecare flacon de 29 mg cu 5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Pulberea trebuie să se dizolve complet după 60 de secunde de agitare. În acest fel se obţine o soluţie de culoare albastru închis, cu o concentraţie de pixantronă de 5,8 mg/ml.

Utilizând proceduri sterile, extrageţi volumul necesar pentru doza cerută (pe baza concentraţiei de 5,8 mg/ml) şi transferaţi-l într-o pungă de perfuzie de 250 ml cu clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) injectabilă. Nu a fost determinată compatibilitatea cu alţi solvenţi. După transferare, amestecaţi temeinic conţinutul pungii de perfuzie. Amestecul trebuie să fie o soluţie de culoare albastru închis. În timpul administrării soluţiei diluate de Pixuvri trebuie utilizate filtre de racord din polietersulfonă cu pori de mărimea 0,2 µm.

Condiţii de depozitare pe durata utilizării
Pixuvri nu conţine nicio substanţă care să prevină dezvoltarea bacteriilor şi, prin urmare, se recomandă ca medicamentul să fie utilizat imediat după reconstituire. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, perioadele de depozitare pe durata folosirii şi condiţiile înainte de utilizare cad în responsabilitatea utilizatorului şi acestea nu trebuie să depăşească 24 de ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C şi 8°C.

Soluţia reconstituită şi diluată este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei (cuprinsă între 15°C şi 25 °C) şi expusă la lumina zilei în pungi standard de perfuzie confecţionate din polietilenă (PE).

Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi instrucţiuni de manipulare
Pixuvri este un medicament citotoxic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Dispozitivele şi suprafeţele care sunt contaminate accidental cu Pixuvri trebuie să fie tratate cu o soluţie de hipoclorit de sodiu [100 µl de apă şi 20 µl de hipoclorit de sodiu (7 ± 2% de clor disponibil) pentru 0,58 mg de Pixuvri].

Echipamentele utilizate pentru administrarea Pixuvri, cum sunt flacoanele, acele şi seringile, trebuie tratate ca reziduuri toxice.