

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pixuvri 29 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține pixantronă dimaleat echivalent cu pixantronă 29 mg.

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

Excipient cu efect cunoscut:

Un flacon conține sodiu 39 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albastru închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza recomandată este de 50 mg/m² pixantronă bază, administrată în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, pe o durată de până la 6 cicluri.

Vă rugăm să rețineți:

În UE, doza recomandată se referă la substanța activă bază (pixantronă). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată pacientului trebuie să se bazeze pe soluția reconstituită, care conține 5,8 mg/ml pixantronă, și doza recomandată, de 50 mg/m². În unele studii clinice și publicații, doza recomandată se bazează pe forma de sare (pixantronă dimaleat).

Totuși, doza trebuie ajustată înainte de începerea fiecărui ciclu pe baza valorilor celor mai scăzute ale numărărilor hematologice sau a toxicității maxime din ciclul de tratament precedent. Cantitatea de Pixuvri în miligrame care urmează a fi administrată unui pacient trebuie stabilită în funcție de suprafața corporală a pacientului (SC). SC trebuie determinată utilizând standardul instituțional pentru calculul SC și trebuie să folosească greutatea măsurată în ziua 1 a fiecărui ciclu.

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

Recomandări privind modificarea dozei

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

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

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

Tabelul 1			
Modificările dozelor în funcție de toxicitatea hematologică în zilele 8 și 15 ale fiecărui ciclu			
Grad	Număr trombocite	NAN	Modificarea dozei
1-2	LIIN* – $50 \times 10^9/l$	LIIN – $1,0 \times 10^9/l$	Nicio modificare a dozei sau programului.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Amânarea tratamentului până la refacerea numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ și a NAN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Amânarea tratamentului până la refacerea numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ și a NAN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Reducerea dozei cu 20%.
* LIIN: Limita inferioară a intervalului normal			
** NAN: Numărul absolut de neutrofile			

Tabelul 2	
Modificările tratamentului în funcție de toxicități non-hematologice	
Toxicitate	Modificare
Orice fel de toxicitate non-cardiacă de gradul 3 sau 4 legată de administrarea medicamentului, alta decât greața 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 și monitorizarea până la revenirea la normal. A se lua în considerare întreruperea tratamentului dacă există o scădere persistentă a valorii FEVS** de $\geq 15\%$ din valoarea inițială.
* NYHA: Asociația de Cardiologie din New York	
** FEVS: Frația de ejecție a ventriculului stâng	

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pixuvri la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea administrării Pixuvri la pacienții cu funcție renală afectată nu au fost încă stabilite. Pacienții cu creatinina plasmatică $> 1,5$ x limita superioară a intervalului normal (LSIN) au fost excluși din studiul randomizat. Astfel, Pixuvri trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu funcție renală afectată.

Pacienți cu funcție hepatică afectată

Siguranța și eficacitatea administrării Pixuvri la pacienții cu funcție hepatică afectată nu au fost încă stabilite. Pixuvri trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență hepatică sau moderată. Pixuvri nu este recomandat pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică excretorie severă (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu un nivel redus al performanței

Până în prezent nu există informații privind siguranța și eficacitatea administrării la pacienții cu un nivel redus al performanței (ECOG > 2). Tratamentul acestor pacienți necesită precauție.

Mod de administrare

Pixuvri este destinat numai pentru administrare intravenoasă. Siguranța 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 soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) și după diluare suplimentară cu soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) până la un volum final de 250 ml.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fiecare tratament inițial cu Pixuvri trebuie precedat de o evaluare atentă a valorilor inițiale în ceea ce privește hemoleucograma, concentrația plasmatică a bilirubinei totale, concentrația plasmatică a creatininei totale, precum și funcția cardiacă apreciată prin fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS).

Mielosupresia

Poate apărea o mielosupresie în formă severă. Pacienții tratați cu Pixuvri pot prezenta mielosupresie (neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie și limfopenie), neutropenia fiind manifestarea predominantă. Utilizând dozarea și programul de tratament recomandate, neutropenia este de obicei trecătoare, ea atingând limita inferioară în zilele 15-22 după administrarea în zilele 1, 8 și 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 și a numărului absolut de neutrofile. Factorii de creștere hematopoietici recombinanți pot fi utilizați în conformitate cu ghidurile instituționale sau cu cele ale Societății 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 funcției cardiace, inclusiv o scădere a valorii FEVS sau insuficiență cardiacă congestivă (ICC) fatală, în timpul tratamentului sau după tratamentul cu Pixuvri.

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

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

ventriculografiei cu achiziție multiplă radioizotopică (MUGA), disfuncții cardiovasculare semnificative din punct de vedere clinic [echivalente cu gradul 3 sau 4, în conformitate cu clasificarea Asociației 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 depășesc 450 mg/m², trebuie luată în considerare o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu înainte de a li se administra tratamentul cu Pixuvri.

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

Caracterul malign secundar

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

Infecția

Pe parcursul studiilor clinice s-a raportat prezența infecțiilor, inclusiv pneumonie, celulită, bronșită și sepsis (vezi pct. 4.8). Infecțiile au fost asociate cu spitalizare, șoc septic și deces. Pacienții care prezintă neutropenie sunt mai susceptibili la infecții, deși în studiile clinice nu a existat o incidență crescută a infecțiilor atipice, dificil de tratat, cum sunt infecțiile micotice sistemice sau infecțiile cu organisme oportuniste, cum este *Pneumocystis jirovecii*.

Pixuvri nu trebuie administrat la pacienții cu o infecție activă în formă severă sau la pacienții cu un istoric de infecții recidivante sau cronice sau la cei cu afecțiuni subiacente care îi pot predispuce în continuare la infecții grave.

Sindromul de liză tumorală

Pixantrona poate induce hiperuricemie, ca o consecință a catabolismului extins al bazelor purinice, care însoțește liza rapidă a celulelor neoplazice indusă de medicament (sindromul de liză tumorală), și poate duce la un dezechilibru electrolitic, ce poate avea ca rezultat afectarea rinichilor. După tratament, trebuie evaluate concentrațiile plasmatiche ale acidului uric, potasiului, fosfatului de calciu și creatininei la pacienții cu risc crescut de liză tumorală (concentrație plasmatică ridicată a LDH, volum mare al tumorii, concentrații plasmatiche inițiale ridicate ale acidului uric sau ale fosfatului). Hidratarea, alcalinizarea urinei și profilaxia cu alopurinol sau alte medicamente pentru prevenirea hiperuricemiei pot reduce la minimum complicațiile 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 și trebuie reluată în altă venă. Proprietățile nevezicante ale Pixuvri reduc la minimum riscul reacțiilor locale apărute ca urmare a extravazării.

Prevenirea reacțiilor de fotosensibilitate

Fotosensibilitatea reprezintă un risc potențial, bazat pe datele neclinice ale experimentelor *in vitro* și *in vivo* și nu au fost raportate cazuri confirmate în programul de studii clinice. Ca o măsură de precauție, pacienții trebuie sfătuiți să adopte strategii de protecție solară, inclusiv purtarea de îmbrăcăminte care să ofere protecție împotriva soarelui și utilizarea unei loțiuni de protecție solară. Deoarece majoritatea reacțiilor de fotosensibilitate induse de medicamente sunt cauzate de lungimi de undă din spectrul UV-A, se recomandă loțiunile de protecție solară care absorb intens radiațiile UV-A.

Pacienții care urmează o dietă hiposodată

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni cu alte medicamente la subiecții umani și nu s-au efectuat studii la oameni privind interacțiunile 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 și 3A4) au arătat o posibilă inhibare de tip mixt a CYP1A2 și CYP2C8 care poate avea o relevanță clinică. Nu s-au observat alte interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu izoenzimele CYP450.

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 crește în concentrație, ceea ce ar avea ca rezultat toxicitatea teofilinei. Concentrațiile teofilinei trebuie monitorizate atent în săptămânile imediat următoare începerii tratamentului concomitent cu Pixuvri.

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

Amitriptilina, haloperidolul, clozapina, ondansetronul și propranololul sunt substanțe metabolizate de către izoenzima CYP1A2 și, prin urmare, există o preocupare teoretică privind faptul că administrarea concomitentă a Pixuvri poate crește concentrațiile acestui medicament în sânge.

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

Pe baza studiilor *in vitro* s-a constatat că pixantrona este un substrat pentru proteinele de transport membranar P-gp/BRCP și OCT1 și că medicamentele care inhibă acești transportori au potențialul de a diminua eficacitatea de absorbție și excreție 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 obișnuit pentru controlul bolii cronice grevă contra gazdă, precum și cu medicamentele anti-HIV, cum sunt ritonavir, saquinavir sau nelfinavir.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă și partenerii lor trebuie sfătuite/sfătuiți să evite sarcinile.

Femeile și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament.

Sarcina

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

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

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pixantrona/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/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 și în cazul celorlalte medicamente din clasa generală a medicamentelor cu acțiune de degradare a acidului dezoxiribonucleic (ADN), administrarea Pixuvri poate fi asociată cu scăderea fertilității. Chiar dacă nu a fost stabilit efectul asupra fertilității, o măsură de precauție va consta în recomandarea pentru pacienții de sex masculin de a utiliza metode contraceptive (de preferință de tip barieră) în timpul tratamentului și 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 capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Siguranța Pixuvri a fost evaluată la 407 pacienți.

Cea mai frecventă formă de toxicitate este reprezentată de inhibarea funcției măduvei osoase, în special a liniei de neutrofile. Deși incidența inhibării severe a funcției măduvei osoase cu consecințe clinice este relativ scăzută, pacienții care au fost tratați cu Pixuvri au fost monitorizați îndeaproape, prin hemoleucograme frecvente, mai ales în ceea ce privește neutropenia. Incidența infecțiilor severe a fost scăzută și nu au fost observate infecții oportuniste asociate cu compromiterea sistemului imunitar. Deși apariția toxicității cardiace manifestată prin insuficiență cardiacă congestivă (ICC) pare să fie mai scăzută decât ar fi de așteptat în cazul medicamentelor înrudite, cum sunt antraciclinele, se recomandă monitorizarea valorii FEVS prin scanări MUGA sau ecocardiografii (ECHO) pentru evaluarea toxicității cardiace la nivel subclinic. Experiența cu pixantronă este limitată la pacienții cu FEVS $\geq 45\%$, majoritatea pacienților prezentând valori $\geq 50\%$. Experiența administrării Pixuvri la pacienții cu compromiteri mai semnificative ale funcției cardiace este limitată și trebuie probată numai în contextul unui studiu clinic. Alte forme de toxicitate, cum sunt greața, vărsăturile și diareea, au fost în general rare, cu o formă ușoară, reversibile, posibil de gestionat și previzibile la pacienții tratați cu medicamente citotoxice. Efectele asupra funcției hepatice și asupra funcției renale au fost minime sau inexistente.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse ale medicamentului (RAD) raportate în legătură cu Pixuvri derivă din datele finale ale tuturor studiilor finalizate. Reacțiile adverse ale medicamentului (RAD) sunt enumerate în Tabelul 3 de mai jos, în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvența acestor reacții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3		
Reacții adverse ale medicamentului raportate în legătură cu Pixuvri în cadrul studiilor finalizate efectuate cu Pixuvri, în funcție de frecvență		
Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse

Tabelul 3
Reacții adverse ale medicamentului raportate în legătură cu
Pixuvri în cadrul studiilor finalizate efectuate cu Pixuvri, în funcție de frecvență

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	<i>Frecvente</i>	Infecție neutropenică, infecție a căilor respiratorii, infecție
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Bronșită, candidoză, celulită, herpes zoster, meningită, infecție a unghiilor, infecție orală fungică, herpes oral, pneumonie, gastroenterită cu salmonela, șoc septic
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<i>Mai puțin frecvente</i>	Progresie a neoplasmului Afecțiuni maligne secundare (s-au semnalat inclusiv LMA și SMD).
Tulburări hematologice și limfatice*	<i>Foarte frecvente</i>	Neutropenie, leucopenie, limfopenie, anemie, trombocitopenie
	<i>Frecvente</i>	Neutropenie febrilă, tulburări hematologice
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Insuficiență a măduvei osoase, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Frecvente</i>	Anorexie, hipofosfatemie
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Hiperuricemie, hipocalcemie, hiponatremie
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente</i>	Anxietate, insomnie, tulburări de somn
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente</i>	Tulburări de gust, paretezii, cefalee, somnolență
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Amețeli, letargie
Tulburări oculare	<i>Frecvente</i>	Conjunctivită
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Xeroftalmie, keratită
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij
Tulburări cardiace*	<i>Frecvente</i>	Disfuncție a ventriculului stâng, tulburări cardiace, insuficiență cardiacă congestivă, bloc de ramură, tahicardie
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Aritmie
Tulburări vasculare	<i>Frecvente</i>	Paloare, modificarea de culoare a venelor, hipotensiune arterială
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Tulburare venoasă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Frecvente</i>	Dispnee, tuse
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Efuziune pleurală, pneumonită, rinoree
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente</i>	Greață, vărsături
	<i>Frecvente</i>	Stomatită, diaree, constipație, dureri abdominale, xerostomie, dispepsie
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Esofagită, paretezii orale, rectoragie

Tabelul 3		
Reacții adverse ale medicamentului raportate în legătură cu Pixuvri în cadrul studiilor finalizate efectuate cu Pixuvri, în funcție de frecvență		
Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hepatobiliare	<i>Mai puțin frecvente</i>	Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*	<i>Foarte frecvente</i>	Decolorare a pielii, alopecie
	<i>Frecvente</i>	Eritem, afecțiuni ale unghiilor, prurit
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Transpirație nocturnă, peteșii, erupție cutanată tranzitorie maculară, ulcerații cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Frecvente</i>	Dureri osoase
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Artralgi, artrită, dureri de spate, slăbiciune musculară, dureri musculo-scheletice în regiunea toracică, rigiditate musculo-scheletică, dureri cervicale, dureri ale extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Foarte frecvente</i>	Cromaturie
	<i>Frecvente</i>	Proteinurie, hematurie
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Oligurie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	<i>Mai puțin frecvente</i>	Erecție spontană a penisului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente</i>	Astenie
	<i>Frecvente</i>	Fatigabilitate, inflamare a mucoasei, pirexie, dureri toracice, edem
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Frisoane, senzație de răceală la locul injectării, reacție locală
Investigații diagnostice	<i>Frecvente</i>	Alanin aminotransferaza crescută, aspartat aminotransferaza crescută, fosfataza alcalină sanguină crescută, creatinina sanguină crescută
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Bilirubina din urină crescută, fosfatemie crescută, uremie crescută, gama-glutamilttransferaza crescută, numărul de neutrofile crescut, scădere ponderală

* Reacțiile adverse ale medicamentului (RAD) discutate mai jos

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicități hematologice și complicații ale neutropeniei

Toxicitățile hematologice au constituit cea mai frecventă formă de toxicitate observată, dar, în general, acestea au fost gestionate cu ușurință prin imunostimulanți și transfuzie, în funcție de necesități. Chiar dacă în cadrul studiului randomizat neutropenia de gradul 3-4 a apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Pixuvri, în majoritatea cazurilor aceasta s-a prezentat într-o formă fără complicații, necumulativă și asociată cu o incidență scăzută a neutropeniei febrile sau a infecțiilor. Important este faptul că nu a fost necesar tratamentul de susținere cu factor de creștere ca tratament de rutină și că transfuziile cu masă eritocitară și trombocitară au fost mai puțin frecvente. (Vezi pct. 4.4).

Toxicitatea cardiacă

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

Se recomandă o evaluare cardiacă inițială, prin scanare MUGA sau ecocardiografie, în special la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește toxicitatea cardiacă. Trebuie luate în considerare scanări MUGA sau ecocardiografii repetate efectuate pentru determinarea valorii FEVS în cazul pacienților 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 știe că decolorarea pielii și 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 reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat 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/m² în cadrul studiilor clinice cu creșterea dozelor, fără să existe dovezi în ceea ce privește toxicitatea legată de doză.

Dacă apare supradozajul, se recomandă aplicarea măsurilor de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, antracicline și substanțe asociate, codul ATC: L01DB11

Mecanism de acțiune

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

Spre deosebire de antraciclinele aprobate (doxorubicină și altele) și 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 și rupturi în dubla elice a spiralei ADN. În plus, deoarece încorporează un heteroatom de azot în structura inelară și nu are grupuri de ketonă, pixantrona are un potențial mai scăzut de a genera specii reactive de oxigen, de a lega fierul și de a forma metaboliți 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 comparație cu doxorubicina sau mitoxantrona.

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

Există date limitate despre pacienții care au fost tratați anterior cu rituximab (38 de pacienți din grupul tratat cu Pixuvri și 39 de pacienți 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 internațional pentru standardizarea criteriilor de răspuns pentru LNH. Pacienții tratați cu Pixuvri au prezentat o rată semnificativ mai mare de răspunsuri complete și de răspunsuri complete neconfirmate (RC/RCn), precum și o rată mai ridicată de răspuns obiectiv (RRO) în comparație cu grupul comparator (vezi Tabelul 4).

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

	Sfârșitul tratamentului			Sfârșitul studiului		
	Pixuvri (n=70)	Comparator (n=70)	Valoare a P	Pixuvri (n=70)	Comparator (n=70)	Valoar ea 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 și 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 pacienților tratați cu Pixuvri și din cadrul grupului chimioterapeutic comparator.						

Pacienții tratați cu Pixuvri au prezentat o îmbunătățire cu 40% a supraviețuirii fără progresia bolii în comparație cu pacienții tratați cu medicamente comparatoare, cu media de supraviețuire 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).

Supraviețuirea globală medie a pacienților tratați cu Pixuvri a fost cu 2,6 luni mai lungă în comparație cu pacienții tratați cu medicamentul comparator (RR=0,79, logrank p=0,25) (vezi Figura 2 de mai jos).

Figura 1
PIX301 Supraviețuirea fără progresia bolii – la sfârșitul studiului

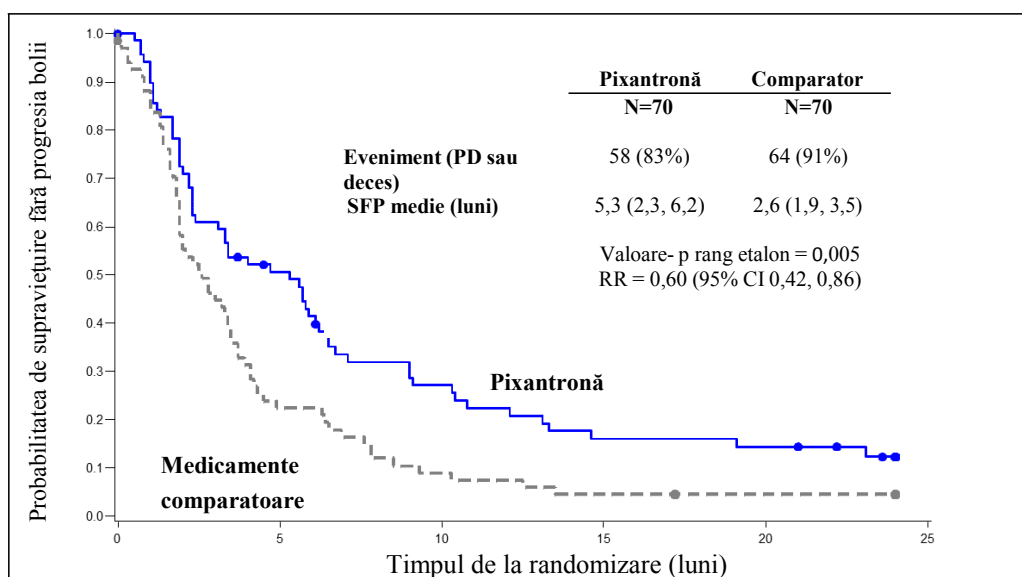
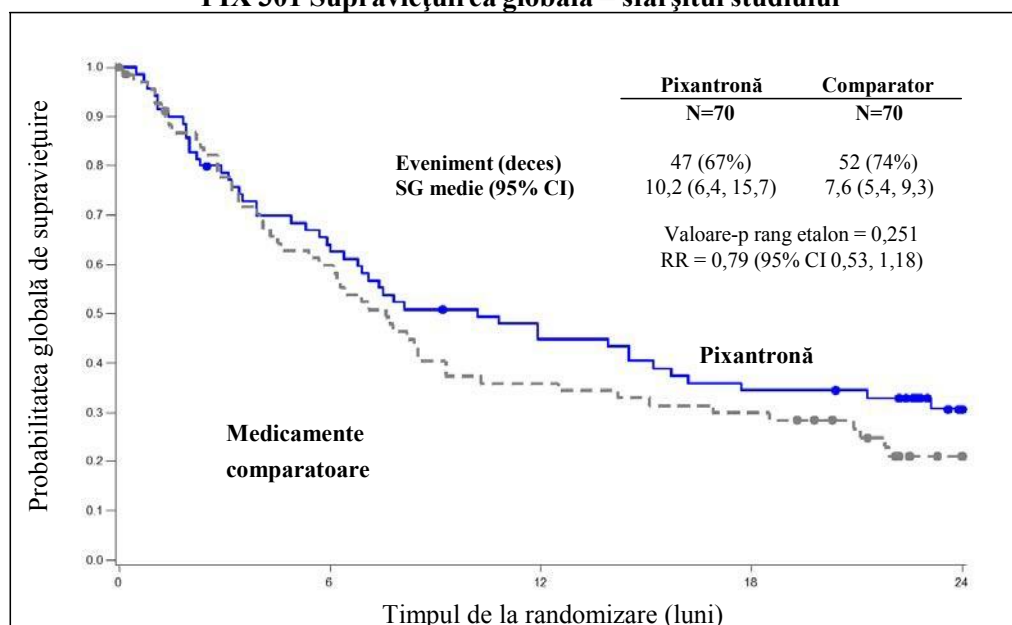


Figura 2
PIX 301 Supraviețuirea globală – sfârșitul studiului



Rezultatele la pacienții tratați anterior cu rituximab au arătat totuși beneficii superioare ale tratamentului cu Pixuvri față de medicamentul comparator în ceea ce privește rata de răspuns global (31,6% cu Pixuvri față de 17,9% cu medicamentul comparator) și media de supraviețuire fără progresia bolii (3,3 luni cu Pixuvri față de 2,5 luni cu medicamentul comparator). Totuși, beneficiul tratamentului cu Pixuvri nu a fost stabilit atunci când acesta se utilizează ca linie a cincea sau mai mare de tratament la pacienții refractari la ultimul tratament și există date foarte limitate pentru acest grup de pacienți.

Copii și adolescenți

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

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pixuvri la pacienții cu vârste cuprinse între 6 luni și mai puțin de 18 ani care prezintă LNH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării intravenoase, concentrațiile plasmatiche ale pixantronei au atins valoarea maximă la sfârșitul perfuziei, iar apoi au scăzut poli-exponențial. Proprietățile farmacocinetice ale Pixuvri au fost independente de doză în intervalul de dozare cuprins între 3 mg/m² și 105 mg/m² și nu s-au observat diferențe substanțiale 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 pacienți	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 populației, pentru o doză țintă înregistrată de 50 mg/m² 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.

Distribuție

Pixuvri are un volum mare de distribuție de 25,8 l și este legat de proteinele din plasmă în proporție de aproximativ 50%.

Metabolizare

Metaboliții acetilați sunt principalii produși de biotransformare ai pixantronei. Totuși, *in vitro*, conversia pixantronei în metaboliți acetilați, de către NAT1 sau NAT2, a fost foarte limitată. Medicamentul a fost cu precădere excretat nemodificat în urina umană și s-au găsit cantități foarte mici ale metaboliților acetilați de faza I sau faza II. Prin urmare, metabolizarea nu pare să fie o cale importantă de eliminare pentru pixantronă. Metaboliții acetilați au fost inactivi din punct de vedere farmacologic și stabili din punct de vedere metabolic.

Eliminare

Pixantrona prezintă un clearance plasmatic total moderat până la crescut de 72,7 l/oră și o excreție renală scăzută, care reprezintă mai puțin de 10% din doza administrată pe o durată cuprinsă între 0 și 24 de ore. Timpul de înjumătățire mediu a fost cuprins între 14,5 și 44,8 ore, cu o medie de 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%) și o mediană de 21,2 ore. Din cauza contribuției limitate a clearance-ului renal, clearance-ul plasmatic are loc în principal pe cale non-renală. Pixuvri poate fi metabolizat în ficat și/sau excretat în bilă. Deoarece metabolismul pare a fi limitat, excreția 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 extracție hepatică și, prin urmare, o eliminare eficientă a substanței active originare. Este posibil ca absorbția hepatică a pixantronei să fie mediată de către transportorii activi ai cationilor organici 1 (OCT1), iar excreția biliară de către transportorii P-gp și BCRP.

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

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

Pixantrona a fost un slab inhibitor al transportorilor de absorbție OATP1B1 și OATP1B3 *in vitro*.

Liniaritate/Non-liniaritate

Proprietățile farmacocinetice ale pixantronei s-au dovedit a fi lineare într-un interval larg de doze, de la 3 mg/m² până la 105 mg/m².

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

S-a observat o relație între expunerea plasmatică la pixantronă și numărul de neutrofile.

5.3 Date preclinice de siguranță

După o singură administrare intravenoasă de Pixuvri în dozele de 29 mg/kg și 38 mg/kg, s-au observat decese instantanee la șoareci (114 mg/m², LD10). S-au observat scăderi ale numărului leucocitelor și hematiilor, precum și afectarea măduvei osoase, splinei, rinichilor și testiculelor. S-au raportat constatări asemănătoare la șobolani și la câini, pentru doza de 116 mg/m². La câini au apărut tahicardie și modificări electrocardiografice (ECG) imediat după tratament.

În cadrul studiilor cu doze repetate efectuate la șoareci, șobolani și câini, constatările principale au fost mielotoxicitatea, nefrotoxicitatea (cu excepția câinilor) și afectarea testiculelor.

La câini, Pixuvri administrat în doze cuprinse între 0,5 și 0,9 mg/kg timp de șase cicluri nu a cauzat mortalitate sau semne clinice grave, inclusiv modificări ECG sau ale greutății corporale. Masculii au fost mai sensibili la tratament, în ceea ce privește reducerea numărului de leucocite și trombocite (reversibilă) și epuizarea limfocitară (splină și timus), precum și toxicitatea pronunțată care afectează organele de reproducere, după cum este de așteptat de la un medicament citotoxic. Cu excepția creșterii temporare a expunerii la femele după cel de-al treilea ciclu, nu au existat diferențe însemnate în ceea ce privește parametrii farmacocinetici. Totuși, masculii au prezentat o expunere ușor 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 și nici nu au fost observate modificări cardiace la examenul patologic primar și la cel histopatologic. În mod similar, funcția și histologia rinichilor nu au fost afectate, nici în studiile cu durată de 4 săptămâni, nici în cele cu durată de 26 de săptămâni.

A fost evaluat potențialul cardiotoxic al Pixuvri în comparație cu dozele echiactive de doxorubicină și mitoxantronă la șoarecii netratați anterior și la cei pre-tratați 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 așteptat, a fost cardiotoxică la toate dozele testate (0,6, 1,6 și 1,5 mg/kg). Pixuvri a indus o ușoară nefropatie. De asemenea, s-a demonstrat cardiotoxicitatea minimă a Pixuvri pentru cicluri repetate de tratament cu aceleași doze.

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
5 ani

Soluția reconstituită și diluată

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

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați medicamentul în frigider (între 2°C și 8°C).

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

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea și diluarea

În condiții aseptice, se reconstituie fiecare flacon de 29 mg cu 5 ml de soluție 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 obține o soluție de culoare albastru închis, cu pixantronă având concentrația de 5,8 mg/ml.

În condiții aseptice, se extrage volumul necesar pentru doza cerută (pe baza concentrației de 5,8 mg/ml) și se transferă într-o pungă de perfuzie de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Concentrația 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 alți solvenți. După transfer, se amestecă temeinic conținutul pungii de perfuzie. Amestecul trebuie să fie o soluție transparentă, de culoare albastru închis.

În timpul administrării soluției 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 și pielea. A se utiliza mănuși, măști și ochelari de protecție în timpul manipulării Pixuvri și pe durata procedurilor de decontaminare.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pixuvri este un medicament de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual, inclusiv materialele folosite pentru reconstituire, diluare și administrare, trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale aplicabile medicamentelor citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/764/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 mai 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) 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. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin ”aprobare condiționată” și 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
<p>Să efectueze un studiu randomizat, controlat, de fază 3 (PIX306), privind paxantronă-rituximab comparativ cu gemcitabină-rituximab, la pacienții cu limfom non-Hodgkin (LNH) cu celule B agresiv, în cazul cărora a eșuat 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 eșuat ASCT (linia a 3-a sau a 4-a). Trebuie depus un raport privind studiul clinic.</p>	<p>31 decembrie 2018</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pixuvri 29 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pixantronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic: a se manipula cu atenție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII 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. PRECAUȚII 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 ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/764/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pixuvri 29 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pixantronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic: a se manipula cu atenție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII 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. PRECAUȚII 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 ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/764/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Pixuvri 29 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pixantronă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pixuvri și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pixuvri
3. Cum să utilizați Pixuvri
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pixuvri
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pixuvri și pentru ce se utilizează

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

Pixuvri este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți 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 pacienții al căror cancer nu răspunde sau a recidivat după ce aceștia au fost tratați prin alte metode de chimioterapie.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pixuvri

Nu utilizați Pixuvri:

- dacă sunteți alergic la dimaleatul de pixantronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6),
- dacă ați fost vaccinat recent,
- dacă vi s-a spus că aveți valori scăzute persistente și pe termen lung ale globulelor roșii, globulelor albe și trombocitelor din sânge,
- dacă aveți probleme foarte severe cu ficatul.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Pixuvri, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă vi s-a spus că numărul globulelor albe este foarte scăzut.
- dacă aveți o boală de inimă sau tensiune arterială mare necontrolată, mai ales dacă vi s-a spus că ați avut insuficiență cardiacă sau dacă ați avut un atac de cord în ultimele șase luni.
- dacă aveți o infecție.
- dacă ați mai fost vreodată tratat împotriva cancerului.
- dacă urmați o dietă specifică cu aport redus de sare.

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

Sensibilitate a pielii față de razele soarelui

În timpul tratamentului cu pixantronă trebuie să reduceți la minimum sau să evitați expunerea la lumina naturală a soarelui sau la cea artificială (paturi de bronzare sau tratament cu raze UVA/B). Dacă veți fi expuși la razele soarelui, trebuie să purtați îmbrăcăminte care să vă ofere protecție împotriva radiațiilor soarelui și să utilizați o loțiune de protecție împotriva soarelui care absoarbe puternic razele UV-A.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații despre tratamentul cu Pixuvri la copii și adolescenți.

Pixuvri împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acest lucru este extrem de important, deoarece utilizarea mai multor medicamente în același timp poate crește 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 faceți acest lucru.

În special, asigurați-vă că v-ați informat medicul dacă utilizați în prezent sau ați utilizat recent oricare dintre următoarele medicamente:

Informați-vă medicul dacă luați medicamente cum sunt:

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

Pixuvri împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să vă modificați regimul alimentar după tratamentul cu Pixuvri, în afară de situația în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Pixuvri nu trebuie administrat femeilor gravide, deoarece acest medicament poate dăuna fătului. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

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

Nu alăptați în timp ce sunteți tratată cu Pixuvri.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Pixuvri are vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații pentru pacienții care urmează un regim cu aport redus de sare

Acest medicament conține sare aproximativ 1 000 mg (43 mmol) pe doză după diluare. Acest aspect trebuie luat în considerare de către pacienții care urmează o dietă cu aport redus de sare.

3. Cum să utilizați Pixuvri

Ce cantitate de Pixuri se administrează

Cantitatea (doza) de Pixuvri care vă va fi administrată va depinde de suprafața dumneavoastră corporală, exprimată în metri pătrați (m²). Această suprafață este determinată de înălțimea și greutatea dumneavoastră. De asemenea, vor fi luate în considerare rezultatele analizelor de sânge și starea dumneavoastră de sănătate. Doza recomandată este de 50 mg/m². 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 și 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 reacții adverse ale Pixuvri, cum sunt medicamente pentru prevenirea stării de greață.

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. Reacții adverse posibile

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

Reacții în urma administrării perfuziei

În timpul administrării perfuziei cu Pixuvri poate apărea rar o durere/înroșire a locului de injectare. Anunțați imediat persoana care vă administrează perfuzia dacă simțiți o durere sau dacă locul de injectare se înroșește. 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 și, timp de câteva zile după ce vi s-a administrat Pixuvri, pielea și 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.

Infecții

Adresați-vă medicului dacă manifestați simptomele unei infecții (de exemplu, febră, frisoane, probleme de respirație, tuse, leziuni la nivelul gurii, probleme de înghițire sau diaree severă) după tratamentul cu Pixuvri. Este posibil să contractați infecții cu mai mare ușurință după ce vi s-a administrat Pixuvri.

Inima

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

Informați-vă medicul dacă credeți că aveți oricare dintre următoarele reacții:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- greață, vărsături
- decolorare a pielii
- subțiere sau cădere a părului
- culoare anormală a urinei
- slăbiciune fizică
- număr mic de globule albe, număr mic de globule roșii (anemie) și număr mic de trombocite în sânge (poate fi necesară transfuzia).

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 de persoane):

- infecții, cum sunt infecții la nivelul plămânilor, infecții ale pielii, infecții cu o cantitate mică de globule albe, afte
- febră
- tulburări de gust
- senzații anormale ale pielii, cum sunt amorțeli, furnicăături, înțepături (parestezii)
- dureri de cap
- somnolență
- oboseală
- inflamație a ochilor (conjunctivită)
- diaree
- dureri abdominale
- inflamație și/sau ulcerație a gâtului și gurii
- gură uscată, constipație, indigestie, lipsă a poftei de mâncare
- modificări la nivelul pielii, cum sunt înroșire a pielii și mâncărimi ale pielii, modificări ale unghiilor
- probleme la nivelul inimii, scădere a capacității 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
- respirație dificilă, tuse
- sânge în urină
- exces de proteine în urină
- umflare a picioarelor sau gleznelor sau a altor părți ale corpului
- dureri osoase
- dureri toracice
- cantitate scăzută a fosfaților în sânge
- valori anormale ale analizelor de sânge privind funcționarea ficatului sau rinichilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 1000 de persoane):

- infecții severe, cum sunt șoc septic, bronșită, pneumonie, candidoză, celulită, meningită, gastroenterită
- infecții virale, cum sunt zona zoster sau reactivare a altui virus, ca de exemplu virusul herpetic la nivelul gurii
- nervozitate, insomnie
- lipsă a energiei
- amețeli, vertij
- ochi uscați
- amorțire a gurii
- infecție a corneei
- alergie la medicament
- scădere a cantității de calciu și de sodiu din sânge; creștere a cantității de acid uric din sânge
- inflamație sau acumulare de lichid în spațiul interstițial din jurul plămânilor
- nas care curge
- sângerare, cum este sângerarea intestinală, pete roșii pe corp din cauza spargerii vaselor de sânge

- iritație a venelor
- transpirații nocturne
- bătăi neregulate ale inimii
- erecție spontană
- iritații și/sau ulcerații ale pielii
- dureri, umflături, slăbiciune, rigiditate în articulații sau mușchi
- cantitate mică de urină eliminată
- pierdere în greutate
- cantitate crescută a bilirubinei din sânge sau urină
- inflamație a esofagului
- dureri de ceafă, de spate, ale extremităților
- infecții ale unghiilor
- progresia cancerului (tumorii)
- noi cancere ale măduvei osoase sau ale sângelui, cum sunt leucemia mieloidă acută (LMA) sau sindromul mielodisplastic (SMD)
- insuficiență a funcției măduvei osoase
- cantitate crescută de eozinofile în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pixuvri

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Păstrați medicamentul la frigider (2°C - 8°C).

Păstrați flaconul în ambalajul din carton pentru a feri medicamentul de lumină.

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

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pixuvri

- Substanța activă este pixantrona. Fiecare flacon conține 50 mg dimaleat de pixantronă (echivalent cu 29 mg de pixantronă).
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și clorură de sodiu.

Cum arată Pixuvri și conținutul ambalajului

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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 informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Espania

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni detaliate pentru utilizatori

CITIȚI ÎN ÎNTREGIME INSTRUCȚIUNILE DE PREPARARE ÎNAINTE DE RECONSTITUIRE

Precauții speciale pentru utilizare

Pixuvri este un medicament utilizat împotriva cancerului, care este dăunător celulelor; sunt necesare precauții la manipulare. Evitați contactul cu ochii și pielea. Utilizați mănuși, măști și ochelari de protecție în timpul manipulării Pixuvri și pe durata procedurilor de decontaminare. Dacă Pixuvri (pulbere liofilizată sau soluție lichidă reconstituită) intră în contact cu pielea, spălați pielea imediat și clătiți temeinic membranele cu apă.

Reconstituirea/prepararea pentru administrare intravenoasă

Fiecare flacon de Pixuvri de unică folosință conține dimaleat de pixantronă echivalent cu 29 mg de pixantronă. După reconstituirea cu 5 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%), fiecare ml de concentrat conține pixantronă dimaleat echivalent cu 5,8 mg de pixantronă.

Utilizând proceduri sterile, reconstituiți fiecare flacon de 29 mg cu 5 ml soluție 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 obține o soluție de culoare albastru închis, cu o concentrație de pixantronă de 5,8 mg/ml.

Utilizând proceduri sterile, extrageți volumul necesar pentru doza cerută (pe baza concentrației de 5,8 mg/ml) și transferați-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 alți solvenți. După transferare, amestecați temeinic conținutul pungii de perfuzie. Amestecul trebuie să fie o soluție de culoare albastru închis. În timpul administrării soluției diluate de Pixuvri trebuie utilizate filtre de racord din polietersulfonă cu pori de mărimea 0,2 μm.

Condiții de depozitare pe durata utilizării

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

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

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și instrucțiuni de manipulare

Pixuvri este un medicament citotoxic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Dispozitivele și suprafețele care sunt contaminate accidental cu Pixuvri trebuie să fie tratate cu o soluție de hipoclorit de sodiu [100 μl de apă și 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 și seringile, trebuie tratate ca reziduuri toxice.