

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Pixuvri 29 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 29 mg pixantrónu.

Po rekonštitúcii každý ml koncentrátu obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 5,8 mg pixantrónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 39 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Tmavomodrý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Pixuvri je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s opakovane relabujúcim alebo refraktérnym agresívnym non-Hodgkinovým B-bunkovým lymfómom (NHL). Prínos liečby pixantrónom sa nestanovil u pacientov, ktorí dostali chemoterapiu najmenej piatej línie, ani u pacientov, ktorí boli refraktérni voči poslednej terapii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Pixuvri musia podávať lekári, ktorí sú oboznámení s používaním antineoplastických liekov a majú zariadenia na pravidelné sledovanie klinických, hematologických a biochemických parametrov počas liečby a po liečbe (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pixantrónu je 50 mg/m² a podáva sa na 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu počas 6 cyklov.

Všimnite si:

Odporúčaná dávka v EÚ sa vzťahuje na bázu aktívnej látky (pixantrónu). Výpočet konkrétnej dávky, ktorá má byť pacientovi podaná, musí vychádzať zo sily rekonštituovaného roztoku, ktorý obsahuje 5,8 mg/ml pixantrónu, a z odporúčanej dávky 50 mg/m². V niektorých skúšaníach a publikáciách vychádza odporúčaná dávka z formy soli (pixantrón dimaleát).

Dávka sa však musí pred začatím každého cyklu upraviť podľa hematologických hodnôt v čase ich najväčšieho poklesu (nadir) alebo maximálnej toxicity z predchádzajúceho liečebného cyklu. Množstvo lieku Pixuvri v miligramoch, ktoré sa má pacientovi podať, sa určuje na základe plochy povrchu tela pacienta (BSA). Hodnota BSA sa určuje pomocou inštitucionálnej normy na výpočet BSA a pomocou hmotnosti zistenej v 1. dni každého cyklu.

U obéznych pacientov sa odporúča postupovať opatrne, pretože sú údaje o dávkovaní na základe BSA

pre túto skupinu veľmi obmedzené.

Usmernenia ohľadom úpravy dávky

Úprava dávky a čas podania ďalších dávok sa majú stanoviť na základe klinického úsudku v závislosti od stupňa a trvania myelosupresie. Pri ďalších liečebných cykloch sa zvyčajne môže predchádzajúca dávka zopakovať, ak sa počet bielych krviniek a krvných doštičiek vrátil na prijateľnú úroveň.

Ak je absolútny počet neutrofilov (ANC) na 1. deň ktoréhokoľvek cyklu $< 1,0 \times 10^9/l$ alebo ak je počet krvných doštičiek $< 75 \times 10^9/l$, odporúča sa oddialiť liečbu, kým sa počet ANC nevráti na hodnotu $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet krvných doštičiek na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tabuľka 1 a tabuľka 2 sa odporúčajú ako návod na úpravu dávkovania na 8. a 15. deň 28-dňových cyklov.

Tabuľka 1			
Úpravy dávky pre hematologickú toxicitu na 8. a 15. deň ktoréhokoľvek cyklu			
Stupeň	Počet krvných doštičiek	Počet ANC	Úprava dávky
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Žiadna zmena v dávke alebo schéme.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Oddialenie liečby, kým sa počet krvných doštičiek nevráti na hodnotu $\geq 50 \times 10^9/l$ a ANC** $> 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Oddialenie liečby, kým sa počet krvných doštičiek nevráti na hodnotu $\geq 50 \times 10^9/l$ a ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Zníženie dávky o 20 %.
* LLN: dolný limit normálneho rozsahu			
** ANC: absolútny počet neutrofilov			

Tabuľka 2	
Úpravy liečby pre nehematologické toxicity	
Toxicita	Úprava
Akákoľvek nekardiovaskulárna toxicita 3. alebo 4. stupňa súvisiaca s liekom okremnauzey alebo vracania	Oddialenie liečby až do návratu na 1. stupeň. Zníženie dávky o 20 %.
Akákoľvek kardiovaskulárna toxicita 3. alebo 4. stupňa podľa NYHA* alebo pretrvávajúci pokles LVEF**	Oddialenie liečby a sledovanie až do úpravy. Pri pretrvávajúcom poklese LVEF** o ≥ 15 % oproti východiskovej hodnote zväžiť prerušenie liečby.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: ejekčná frakcia ľavej komory	

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pixuvri u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná osobitná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pixuvri sa nestanovili u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pacienti s hladinou sérového kreatinínu $> 1,5 \times$ horný limit normálneho rozsahu (ULN) boli vylúčení z

randomizovanej štúdie. Liek Pixuvri sa má teda používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pixuvri sa nestanovili u pacientov s poruchou funkcie pečene. Liek Pixuvri sa má používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Liek Pixuvri sa neodporúča používať u pacientov, ktorí majú závažne porušenú exkretčnú funkciu pečene (pozri časť 4.3).

Pacienti so slabým stavom výkonnosti

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so slabým stavom výkonnosti (ECOG > 2). Pri liečbe takýchto pacientov je potrebné postupovať opatrne.

Spôsob podávania

Liek Pixuvri je len na intravenózne použitie. Bezpečnosť intratekálneho použitia sa nestanovila.

Liek Pixuvri je určený na podávanie formou pomalej intravenózne infúzie pomocou zabudovaného filtra (v trvaní najmenej 60 minút) len po rekonštitúcii s 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a po následnom zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na konečný objem 250 ml.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na pixantrón dimaleát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Imunizácia vakcínami obsahujúcimi živé vírusy
- Závažná supresia kostnej drene
- Závažná abnormálna funkcia pečene

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečbe liekom Pixuvri má vždy predchádzať dôkladné počiatočné vyhodnotenie krvného obrazu, hladín celkového bilirubínu v sére, hladín celkového kreatinínu v sére, ako aj funkcie srdca zmeraním ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF).

Myelosupresia

Môže sa vyskytnúť závažná myelosupresia. Pacienti liečení liekom Pixuvri môžu trpieť myelosupresiou (neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia a lymfopénia), pričom prevládajúcim prejavom je neutropénia. Pri odporúčanej dávke a dávkovacej schéme je neutropénia zvyčajne prechodná a najnižšiu hodnotu dosahuje na 15. - 22. deň po podaní lieku v 1., 8. a 15. deň, pričom normálna hladina sa dosiahne zvyčajne do 28. dňa.

Je potrebné pozorne sledovať počet krvných buniek vrátane počtu leukocytov, červených krviniek, krvných doštičiek a absolútneho počtu neutrofilov. Podľa inštitucionálnych usmernení alebo usmernení Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO) sa môžu použiť rekombinantné hematopoetické rastové faktory. Mala by sa zväžiť úprava dávky (pozri časť 4.2).

Kardiotoxicita

Počas liečby alebo po liečbe liekom Pixuvri sa môžu vyskytnúť zmeny vo funkcii srdca vrátane zníženej hodnoty LVEF alebo fatálneho kongestívneho zlyhávania srdca (CHF).

Aktívne alebo skryté kardiovaskulárne ochorenie, predchádzajúca liečba antracyklínmi alebo antracéndiónmi, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia mediastinálnej oblasti alebo súbežné použitie iných kardiotoxických liekov môžu zvýšiť riziko kardiotoxicity. Kardiotoxicita sa pri použití lieku Pixuvri môže vyskytnúť bez ohľadu na to, či sú prítomné rizikové faktory pre srdce.

U pacientov s ochorením srdca alebo rizikovými faktormi, ako je počiatková hodnota LVEF < 45 % na základe multisynchronizovanej rádionuklidovej (MUGA) snímky, s klinicky významnými kardiovaskulárnymi abnormalitami (čo zodpovedá 3. alebo 4. stupňu podľa New York Heart Association [NYHA]), s infarktomyokardu za posledných 6 mesiacov, so závažnou arytmiou, s nekontrolovanou hypertenziou, nekontrolovanou anginou pectoris alebo s predchádzajúcou kumulatívnou dávkou doxorubicínu alebo ekvivalentu presahujúcim 450 mg/m² sa pred začatím liečby liekom Pixuvri má dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizík.

Funkcia srdca sa má sledovať pred začatím liečby liekom Pixuvri a potom v pravidelných intervaloch. Ak sa počas liečby prejaví kardiotoxicita, musí sa vyhodnotiť riziko v porovnaní s prínosmi pokračujúcej liečby liekom Pixuvri.

Sekundárne malignity

Vývoj hematologických malignít, ako je sekundárna akútna myeloidná leukémia (AML) alebo myelodysplastický syndróm (MDS), je známe riziko asociované s antracyklínovou liečbou a inými inhibítormi topoizomérázy II. Počas alebo po liečbe liekom Pixuvri môže nastať výskyt sekundárnych malignít vrátane AML a MDS.

Infekcia

Počas klinických skúšaní boli hlásené infekcie vrátane pneumónie, celulitídy, bronchitídy a sepsy (pozri časť 4.8). Infekcie boli spojené s hospitalizáciou, septickým šokom a smrťou. Pacienti s neutropéniou sú náchylnejší na infekcie, hoci v klinických štúdiách sa nepozoroval zvýšený výskyt atypických, ťažko liečiteľných infekcií, ako sú systémové mykotické infekcie alebo infekcie zapríčinené oportúnnymi organizmami, ako je *Pneumocystis jiroveci*.

Liek Pixuvri sa nemá podávať pacientom s aktívnou, závažnou infekciou, ani pacientom s anamnézou opakovaných alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami, ktoré môžu znamenať predispozíciu na závažnú infekciu.

Syndróm rozpadu tumoru

Pixantrón môže vyvolať hyperurikémiu v dôsledku rozsiahleho katabolizmu purínov, ktorý sprevádza rýchly rozpad neoplastických buniek vyvolaný liekom (syndróm rozpadu tumoru) a môže viesť k nerovnováhe elektrolytov, v dôsledku čoho sa môžu poškodiť obličky. U pacientov, ktorí majú vysoké riziko rozpadu tumoru (zvýšená hladina LDH, veľký objem tumoru, vysoká začiatková hladina kyseliny močovej alebo sérová hladina fosfátov), sa musí po liečbe vyhodnotiť krvná hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu. Potenciálne komplikácie syndrómu rozpadu tumoru môže minimalizovať hydratácia, alkalizácia moču a profylaxia pomocou alopurinolu alebo iných látok na prevenciu hyperurikémie.

Imunizácia

Počas liečby liekom Pixuvri môže byť imunizácia neúčinná. Imunizácia pomocou vakcín obsahujúcich živé vírusy je kontraindikovaná vzhľadom na imunosupresiu spojenú s liečbou liekom Pixuvri (pozri časť 4.3).

Extravazácia

Ak sa vyskytne extravazácia, podávanie lieku sa má ihneď zastaviť a liek sa má znovu začať podávať do inej žily. Nevezikantné vlastnosti lieku Pixuvri minimalizujú riziko lokálnej reakcie po extravazácii.

Prevenia fotosenzitívnych reakcií

Fotosenzitivita je potenciálne riziko založené na neklinických údajoch *in vitro* a *in vivo* a v programe klinických skúšaní neboli hlásené žiadne potvrdené prípady. V rámci prevencie treba pacientom odporučiť, aby sa chránili pred slnkom vrátane nosenia ochranného odevu a používania ochranných krémov. Keďže väčšina fotosenzitívnych reakcií vyvolaných liekmi je zapríčinená vlnovými dĺžkami v rozsahu UV-A, odporúča sa ochranný krém, ktorý silno absorbuje UV-A.

Pacienti s diétou s kontrolovaným príjmom sodíka

Tento liek obsahuje približne 1 000 mg (43 mmol) sodíka v dávke po zriedení. To treba vziať do úvahy pri podávaní lieku pacientom, ktorí držia diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

U ľudí neboli hlásené žiadne liekové interakcie a neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie u ľudí.

Inhibičné štúdie *in vitro*

V štúdiách *in vitro* skúmajúcich najčastejšie izoformy ľudského cytochrómu P450 (vrátane CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) sa preukázala možná zmiešaná inhibícia CYP1A2 a CYP2C8, ktorá môže mať klinický význam. Nepozorovali sa žiadne ďalšie klinicky významné interakcie s cytochrómami CYP450.

Teofylín: pri súbežnom podávaní teofylínu, liečiva s úzkym terapeutickým indexom, ktorý sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP1A2, je teoretická obava, že sa môže zvýšiť koncentrácia tohto substrátu, čo povedie k toxicite teofylínu. Hladiny teofylínu sa majú pozorne sledovať v prvých týždňoch po začatí súbežnej liečby liekom Pixuvri.

Warfarín sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP1A2, a preto existuje teoretická obava týkajúca sa súbežného podávania tohto lieku a možného inhibičného účinku na jeho metabolizmus, čo by mohlo ovplyvniť jeho plánovaný účinok. V prvých dňoch po začatí súbežnej liečby liekom Pixuvri sa majú sledovať parametre koagulácie, najmä medzinárodný normalizovaný pomer (INR).

Amitriptylín, haloperidol, klozapín, ondansetrón a propranolol sa metabolizujú prostredníctvom CYP1A2, a preto existuje teoretická obava, že súbežné podávanie lieku Pixuvri môže zvýšiť hladinu tohto lieku v krvi.

Hoci sa nemohlo určiť riziko inhibície pixantrónu vo vzťahu k CYP2C8, pri súbežnom podávaní látok, ktoré sa metabolizujú primárne prostredníctvom CYP2C8, ako je *repaglinid, rosiglitazón alebo paklitaxel*, je potrebné postupovať opatrne, napr. pozorne sledovať nežiaduce účinky.

Na základe štúdií *in vitro* sa zistilo, že pixantrón je substrát pre membránové transportné proteíny P-gp/BRCP a OCT1 a že látky, ktoré inhibujú tieto transportéry, môžu potenciálne znížiť príjem pixantrónu pečňou a účinnosť vylučovania pixantrónu. Pri súbežnom podávaní s liekmi, ktoré inhibujú takéto transportéry, ako je cyklosporín A alebo takrolimus, ktoré sa bežne používajú na kontrolu chronického ochorenia štep verzus hostiteľ, a s liekmi proti HIV, ako je ritonavir, sachinavir alebo nelfinavir, treba pozorne sledovať krvný obraz.

Je potrebné postupovať opatrne aj vtedy, keď sa pixantrón podáva súbežne s induktormi efluxného transportu, ako je rifampicín, karbamazepín a glukokortikoidy, pretože vylučovanie pixantrónu by sa mohlo zvýšiť s následným poklesom systémovej expozície.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženám v reprodukčnom veku a ich partnerom sa má odporučiť, aby zabránili gravidite.

Ženy a muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití pixantrónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liek Pixuvri sa neodporúča používať počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liek Pixuvri alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie má byť počas liečby liekom Pixuvri ukončené.

Fertilita

Po opakovaných podaniach lieku Pixuvri sa v takých nízkych dávkach, ako je 0,1 mg/kg/deň, zistila u psov atrofia semenníkov závislá od dávky. Tento účinok sa u ľudí nehodnotil. Liek Pixuvri môže byť spojený s narušením plodnosti podobne ako pri použití ďalších liekov zo skupiny látok poškodzujúcich kyselinu deoxyribonukleovú (DNA). Keďže účinok na plodnosť nebol stanovený, mužov treba informovať, aby počas liečby a 6 mesiacov po liečbe používali antikoncepčné metódy (prednostne bariérové), čo umožní dozretie nových spermíí. Aby sa zabránilo riziku dlhodobej neplodnosti, treba zvážiť uchovanie spermíí v spermobanke.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe, či liek Pixuvri ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Pixuvri sa hodnotila u 407 pacientov.

Najčastejšou toxicitou je supresia kostnej drene, najmä línie neutrofilov. Napriek tomu, že výskyt závažnej supresie kostnej drene s klinickými dôsledkami je relatívne nízky, pacientom liečeným liekom Pixuvri sa pozorne a často sledoval krvný obraz najmä z dôvodu neutropénie. Výskyt závažných infekcií bol nízky a oportúnne infekcie spojené s narušením imunity sa nepozorovali. Hoci sa zdá, že výskyt kardiotoxicity prejavujúcej sa kongestívnym zlyhávaním srdca je nižší, ako by sa predpokladalo u príbuzných liekov, ako sú antracyklíny, odporúča sa sledovať hodnotu LVEF buď na základe snímok MUGA alebo sa odporúča vyšetrenie ECHO na stanovenie subklinickej kardiotoxicity. Skúsenosti s pixantrónom sú obmedzené na pacientov s hodnotou LVEF $\geq 45\%$, pričom väčšina pacientov má hodnoty $\geq 50\%$. Skúsenosti s podávaním lieku Pixuvri pacientom, ktorí majú výraznejšie poškodenú funkciu srdca, sú obmedzené a majú sa brať do úvahy len v kontexte klinického skúšania. Ďalšie toxicity, ako je nauzea, vracanie a hnačka, boli zvyčajne zriedkavé, mierne, reverzibilné, kontrolovateľné a očakávané u pacientov liečených cytotoxickými liekmi. Účinky na funkciu pečene alebo obličiek boli minimálne alebo neboli žiadne.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie lieku (ADR) hlásené v súvislosti s liekom Pixuvri pochádzajú z posledných údajov zo všetkých uskutočnených štúdií. Nežiaduce reakcie lieku sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov na základe terminológie MedDRA a podľa frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3		
Nežiaduce reakcie lieku hlásené v súvislosti s liekom		
Pixuvri usporiadané podľa frekvencie v dokončených štúdiách skúmajúcich liek Pixuvri		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	<i>Časté</i>	Neutropenická infekcia, infekcia dýchacích ciest, infekcia
	<i>Menej časté</i>	Bronchitída, kandidóza, celulitída, herpes zoster, meningitída, infekcia nechtov, hubová infekcia v ústach, herpes na ústach, pneumónia, gastroenteritída zapríčinená salmonelou, septický šok

Tabuľka 3		
Nežiaduce reakcie lieku hlásené v súvislosti s liekom		
Pixuvri usporiadané podľa frekvencie v dokončených štúdiách skúmajúcich liek Pixuvri		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (zahrňuje cysty a polypy)	<i>Menej časté</i>	Progresia novotvarovSekundárna malignita (vrátane hlásení AML a MDS)
Poruchy krvi a lymfatického systému*	<i>Veľmi časté</i>	Neutropénia, leukopénia, lymfopénia, anémia, trombocytopénia
	<i>Časté</i>	Febrilná neutropénia, porucha krvi
	<i>Menej časté</i>	Zlyhávanie kostnej drene, eozinofília
Poruchy imunitného systému	<i>Menej časté</i>	Precitlivenosť na liek
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Časté</i>	Anorexia, hypofosfatémia
	<i>Menej časté</i>	Hyperurikémia, hypokalcémia, hyponatriémia,
Psychické poruchy	<i>Menej časté</i>	Úzkosť, nespavosť, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Poruchy vnímania chutí, parestézia, bolesť hlavy, ospalosť
	<i>Menej časté</i>	Závraty, letargia
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Konjunktivitída
	<i>Menej časté</i>	Suché oko, keratitída
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Menej časté</i>	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	<i>Časté</i>	Dysfunkcia ľavej komory, srdcová porucha, kongestívne zlyhávanie srdca, blokáda ramienka, tachykardia
	<i>Menej časté</i>	Arytmia
Poruchy ciev	<i>Časté</i>	Bledosť, zmena sfarbenia žíl, hypotenzia
	<i>Menej časté</i>	Porucha žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Časté</i>	Dyspnoe, kašeľ
	<i>Menej časté</i>	Pleurálna efúzia, pneumonitída, rinorea
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Veľmi časté</i>	Nauzea, vracanie
	<i>Časté</i>	Stomatitída, hnačka, zápcha, abdominálna bolesť, sucho v ústach, dyspepsia
	<i>Menej časté</i>	Ezofagitída, orálna parestézia, rektálna hemorágia
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>Menej časté</i>	Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva*	<i>Veľmi časté</i>	Zmena sfarbenia kože, alopecia
	<i>Časté</i>	Erytém, porucha nechtov, svrbenie
	<i>Menej časté</i>	Nočné potenie, petechie, makulárna vyrážka, kožný vred
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Časté</i>	Bolesť kostí
	<i>Menej časté</i>	Artralgia, artritída, bolesť chrbta, svalová slabosť, bolesť svalov a kostí v hrudníku, stuhnutosť kostí a svalov, bolesť krku, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Veľmi časté</i>	Chromatúria
	<i>Časté</i>	Proteinúria, hematúria
	<i>Menej časté</i>	Oligúria

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie lieku hlásené v súvislosti s liekom Pixuvri usporiadané podľa frekvencie v dokončených štúdiách skúmajúcich liek Pixuvri		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<i>Menej časté</i>	Spontánna erekcia penisu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Veľmi časté</i>	Asténia
	<i>Časté</i>	Únava, zápal slizníc, horúčka, bolesť v hrudníku, edém
	<i>Menej časté</i>	Zimnica, chlad v mieste vpichu, lokálna reakcia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Časté</i>	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
	<i>Menej časté</i>	Bilirubín v moči, zvýšená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšený počet neutrofilov, znížená hmotnosť

* *Nežiaduce reakcie lieku diskutované ďalej*

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické toxicity a komplikácie neutropénie

Hematologické toxicity sú najčastejšou pozorovanou toxicitou, ale zvyčajne sa ľahko kontrolujú pomocou imunostimulantov a v prípade potreby podaním transfúzie. Kým neutropénia 3.-4. stupňa sa vyskytovala v randomizovanom skúšaní častejšie u pacientov užívajúcich liek Pixuvri, vo väčšine prípadov bola nekomplikovaná, nekumulatívna a bola spojená s nízkym výskytom febrilnej neutropénie alebo infekcií. Je dôležité, že podávanie rastového faktora sa bežne nevyžadovalo a transfúzie červených krviniek a krvných doštičiek boli menej časté. (Pozri časť 4.4).

Kardiotoxicita

V štúdiu PIX 301 sa pozorovala znížená ejekčná frakcia u 13 pacientov (19,1 %) v skupine užívajúcej liek Pixuvri. U 11 pacientov liečených liekom Pixuvri dosiahli tieto udalosti 1.-2. stupňa a u 2 pacientov dosiahli 3. stupeň; tieto udalosti boli prechodné a nesúviseli s dávkou lieku Pixuvri. Udalosti spojené so zlyhávaním srdca (výrazy podľa terminológie MedDRA zlyhávanie srdca a kongestívne zlyhávanie srdca) sa vyskytli u 6 pacientov (8,8 %) liečených liekom Pixuvri (2 pacienti mali 1.-2. stupeň, 1 pacient mal 3. stupeň a 3 pacienti mali 5. stupeň). Traja pacienti liečení liekom Pixuvri (4,4 %) mali tachykardiu, arytmiu, sínusovú tachykardiu alebo bradykardiu.

Na začiatku liečby sa odporúča vyhodnotiť funkciu srdca na základe snímky MUGA alebo vyšetrenia ECHO, najmä u pacientov, ktorí majú rizikové faktory pre zvýšenú kardiotoxicitu. U pacientov s rizikovými faktormi, ako je vysoká predchádzajúca kumulatívna expozícia antracyklínom alebo významné už existujúce ochorenie srdca, treba zvážiť zopakovanie snímky MUGA alebo vyšetrenia ECHO na zistenie hodnôt LVEF. (Pozri časť 4.4).

Ďalšie časté toxicity

K známym účinkom súvisiacim s podávaním lieku Pixuvri patria zmena sfarbenia pokožky a chromatúria spôsobené farbou zlúčeniny (modrá). Zmena sfarbenia pokožky zvyčajne vymizne v priebehu niekoľkých dní až týždňov, keď sa liek odstráni z tela.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania liekom Pixuvri.

Jednotlivé dávky pixantrónu do 158 mg/m² sa podávali v klinických skúšaníach skúmajúcich postupné zvyšovanie dávky bez dôkazu toxicity súvisiacej s dávkou.

V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, antracyklíny a príbuzné látky, ATC kód: L01DB11

Mechanizmus účinku

Liečivo lieku Pixuvri je pixantrón, cytotoxický azaantracéndión.

Na rozdiel od schválených antracyklínov (doxorubicín a ďalšie) a antracéndiónov (mitoxantrón) je pixantrón len slabý inhibítor topoizomerázy II. Okrem toho liek Pixantrón na rozdiel od antracyklínov alebo antracéndiónov priamo alkyluje DNA, čím vytvára stabilné adukty a dvojité reťazce DNA. Keďže pixantrón začleňuje heteroatóm dusíka do prstencovej štruktúry a nemá ketónové skupiny, má menší potenciál tvorby reaktívnych druhov kyslíka, naviazania železa a tvorby alkoholových metabolitov, čo zrejme spôsobuje kardiotoxicitu antracyklínov. Vzhľadom na túto unikátnu štruktúru pixantrón vyvolal minimálnu kardiotoxicitu na zvieracích modeloch v porovnaní s doxorubicínom alebo mitoxantrónom.

V jednej komplexnej retrospektívnej farmakokinetickej/farmakodynamickej analýze populácií v skúšaníach fázy 1 a kombinovaných režimov (fáza 1/2) sa dokázalo, že prežitie bez progresie a neutropénia 2./3. stupňa súvisia s expozíciou lieku Pixuvri.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pixuvri ako monoterapie sa hodnotili v jednom multicentrickom randomizovanom skúšaní s aktívnou kontrolou, na ktorej sa zúčastnili pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym agresívnym NHL, ktorí podstúpili najmenej dve predchádzajúce terapie (PIX301). V tejto štúdiu sa náhodne rozdelilo 140 pacientov (1:1) buď na liečbu liekom Pixuvri, alebo na chemoterapeutickú monoterapiu zvolenú skúšajúcim lekárom pre skupinu, ktorá užívala porovnávací liek. Demografické charakteristiky pacientov a charakteristiky ochorenia vo východiskovom bode boli medzi liečebnými skupinami vyvážené a nezaznamenali sa štatisticky významné rozdiely. V štúdiu bol priemerný vek pacientov 59 rokov, 61 % tvorili muži, 64 % boli belosi, 76 % pacientov malo vo východiskovom bode ochorenie III./IV. stupňa podľa klasifikácie Ann Arbor, 74 % pacientov malo vo východiskovom bode skóre medzinárodného prognostického indexu (IPI) ≥ 2 a 60 % pacientov podstúpilo ≥ 3 predchádzajúcich chemoterapií. Do pilotnej štúdie neboli zaradení pacienti s lymfómom plášťových buniek. Pacienti v štúdiu PIX 301 museli byť citliví na predchádzajúcu antracyklínovú terapiu (potvrdená alebo nepotvrdená odpoveď CR alebo PR).

U pacientov, ktorí sa predtým liečili rituximabom (38 pacientov v skupine užívajúcej liek Pixuvri a 39 pacientov v skupine užívajúcej porovnávací liek), sú obmedzené údaje.

Reakciu tumoru hodnotil zaslepený nezávislý centrálny hodnotiaci výbor podľa medzinárodného seminára pre štandardizáciu kritérií reakcie NHL. U pacientov liečených liekom Pixuvri sa preukázala významne vyššia miera úplnej reakcie a nepotvrdená úplná reakcia (CR/CRu) a vyššia miera objektívnej reakcie (ORR) v porovnaní so skupinou užívajúcou porovnávací liek (pozri tabuľku 4).

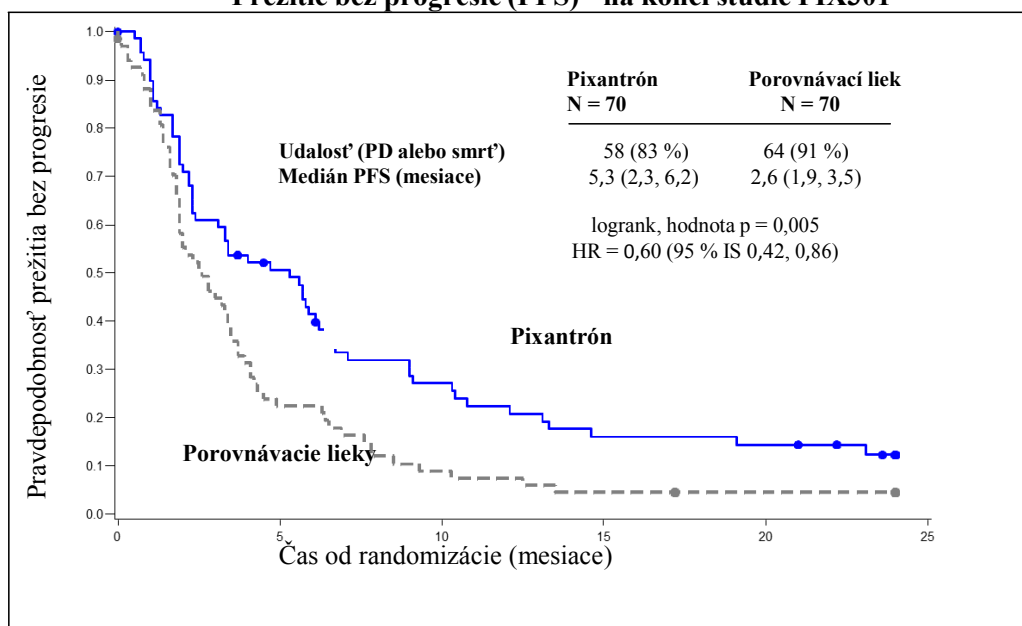
Tabuľka 4 Súhrn reakcie podľa hodnotenia nezávislej skupiny lekárov (populácia ITT)						
	Koniec liečby			Koniec štúdie		
	Liek Pixuvri (n = 70)	Porovnávací liek (n = 70)	Hodnota p	Liek Pixuvri (n = 70)	Porovnávací liek (n = 70)	Hodnota p
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
CR	8 (11,4 %)	0 (0 %)		11 (15,7 %)	0 (0,0 %)	
CRu	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)		6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
ORR (CR, CRu a PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001

Na porovnanie pomerov v skupine liečenej liekom Pixuvri a v porovnávej chemoterapeutickej skupine sa použil Fisherov presný test.

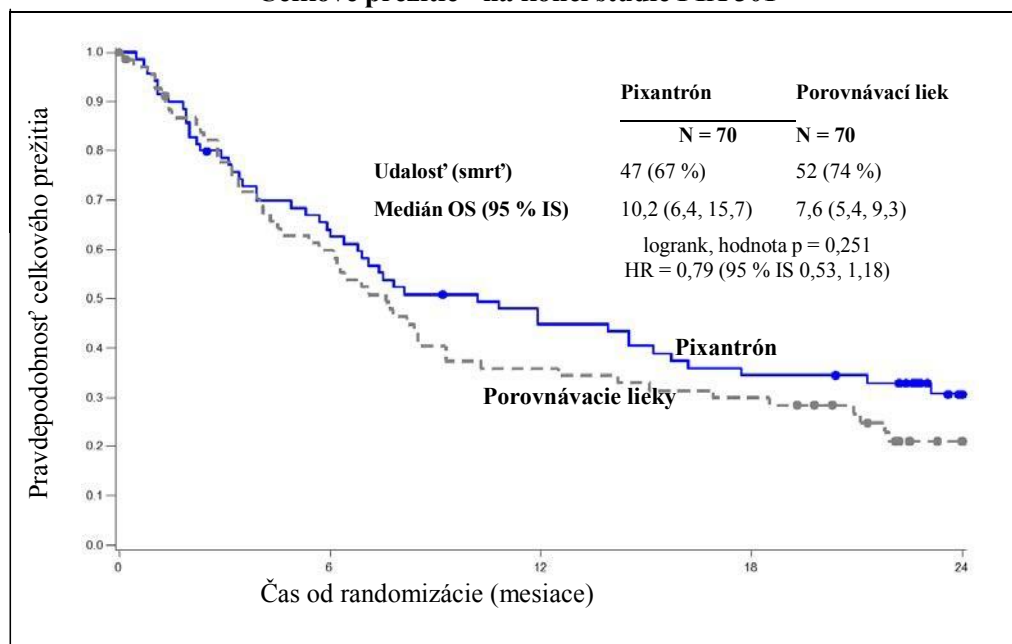
U pacientov liečených liekom Pixuvri sa dosiaholo 40 % zlepšenie prežitia bez progresie v porovnaní s pacientmi liečenými porovnávacími liekmi, pričom medián prežitia bez progresie bol dlhší o 2,7 mesiaca (pomer rizika (HR) = 0,60, logrank p = 0,005) (pozri obrázok 1).

Medián celkového prežitia pacientov liečených liekom Pixuvri bol o 2,6 mesiaca dlhší v porovnaní s pacientmi, ktorí sa liečili porovnávacím liekom (HR = 0,79, logrank p = 0,25) (pozri obrázok 2).

Obrázok 1
Prežitie bez progresie (PFS) - na konci štúdie PIX301



Obrázok 2
Celkové prežitie - na konci štúdie PIX 301



Výsledky u pacientov premedikovaných rituximabom preukázali lepší prínos liečby pri použití lieku Pixuvri oproti porovnávaciemu lieku, pokiaľ ide o mieru celkovej odpovede (31,6 % pri použití lieku Pixuvri oproti 17,9 % pri použití porovnávacieho lieku) a priemerné prežitie bez progresie (3,3 mesiaca pri použití lieku Pixuvri oproti 2,5 mesiaca pri použití porovnávacieho lieku). Prínos lieku Pixuvri sa však nestanovil, keď sa použil ako liek piatej alebo vyššej línie u pacientov refraktérnych voči poslednej terapii, a preto sú údaje tejto skupiny pacientov veľmi obmedzené.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Pixuvri u dojčiat od narodenia do veku menej ako 6 mesiacov z toho dôvodu, že NHL sa v tejto vekovej podskupine detí nevyskytuje.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Pixuvri u pacientov vo veku od 6 mesiacov do 18 rokov, ktorí majú NHL (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní dosiahli plazmatické koncentrácie pixantrónu maximálnu hodnotu koncentrácie na konci infúzie, a potom klesali polyexponenciálne. Farmakokinetika lieku Pixuvri nezávisela od dávky v dávkovom rozmedzí 3 mg/m² až 105 mg/m² a nepozorovali sa podstatné rozdiely, keď sa liek podával v štúdiách skúmajúcich monoterapiu alebo kombinovanú liečbu. Priemerné expozície pri monoterapii:

Dávka lieku Pixuvri (mg/m ²)	Počet pacientov	AUC (0 – 24 h) (ng.h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Podľa analýzy farmakokinetických údajov populácie bola priemerná expozícia počas 28-dňového cyklu pre cieľovú zaznamenanú dávku pixantrónu 50 mg/m² 6 320 ng.h.ml (90 % IS, 5 990 – 6 800 ng.h.ml) pre 3 dávky / 4-týždňový cyklus.

Distribúcia

Liek Pixuvri má veľký distribučný objem 25,8 l a približne 50 % sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Hlavné produkty biotransformácie pixantrónu sú acetylované metabolity. Zmena pixantrónu *in vitro* na acetylované metabolity buď prostredníctvom NAT1, alebo NAT2 však bola veľmi obmedzená. V ľudskom moči sa zlúčenina vylúčila prevažne nezmenená a zistili sa veľmi malé množstvá acetylovaných metabolitov fázy I a fázy II. Preto sa nezdá, že je metabolizmus dôležitou cestou eliminácie pixantrónu. Acetylované metabolity boli farmakologicky neaktívne a metabolicky stabilné.

Eliminácia

Pixantrón má stredný až vysoký celkový plazmatický klírens 72,7 l/h a nízku renálnu exkréciu, čo je menej ako 10 % podanej dávky do 0 – 24 hodín. Terminálny polčas bol v rozsahu 14,5 až 44,8 hod. s priemerom 23,3 ± 8,0 (n = 14, CV = 34 %) a mediánom 21,2 hod. Vzhľadom na obmedzený príspevok renálneho klírnsu je plazmatický klírens prevažne nerenálny. Liek Pixuvri sa môže metabolizovať v pečeni a/alebo vylúčiť žľou. Keďže sa zdá, že je metabolizmus obmedzený, vylúčenie nezmeneného pixantrónu žľou môže byť hlavnou cestou eliminácie. Klírens v pečeni sa približuje prúdeniu plazmy v pečeni, čo naznačuje vysoký pomer extrakcie v pečeni, a tým tiež účinnú elimináciu materského liečiva. Príjem pixantrónu pečňou je možno sprostredkovaný aktívnymi transportérmi OCT1 a vylučovanie žľou zasa P-gp a BCRP.

Pixantrón mal len slabú alebo žiadnu schopnosť inhibovať P-gp, BCRP a transportný mechanizmus BSEP *in vitro*.

Pixantrón inhiboval transport metformínu prostredníctvom OCT1 *in vitro*, ale nepredpokladá sa, že inhibuje OCT1 *in vivo* v klinicky významných koncentráciách.

Pixantrón bol slabý inhibítor transportérov príjmu OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*.

Linearita/nelinearita

Preukázalo sa, že farmakokinetika pixantrónu je lineárna v širokom rozsahu dávok, od 3 mg/m² do 105 mg/m².

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pozoroval sa vzťah medzi plazmatickou expozíciou pixantrónu a počtom neutrofilov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po jednom intravenóznom podaní lieku Pixuvri v dávke 29 mg/kg a 38 mg/kg sa u myší pozorovala okamžitá smrť (114 mg/m², LD10). Pozorovalo sa zníženie počtu bielych a červených krviniek a zmeny v kostnej dreni, slezine, obličkách a semenníkoch. Podobné zistenia boli hlásené u potkanov a psov v dávke 116 mg/m². U psov sa bezprostredne po liečbe vyskytla tachykardia a zmeny v elektrokardiografoch (EKG).

V štúdiách skúmajúcich opakované podanie dávky u myší, potkanov a psov patrili k hlavným zisteniam myelotoxicita, nefrotoxicita (okrem psov) a poškodenie semenníkov.

Liek Pixuvri podávaný psom v dávke 0,5 až 0,9 mg/kg počas šiestich cyklov nezapríčinil mortalitu ani závažné klinické príznaky vrátane zmien v EKG alebo telesnej hmotnosti. Samce boli citlivejšie na liečbu, pokiaľ ide o zníženie počtu bielych krviniek a krvných doštičiek (reverzibilné) a vyčerpanie lymfoidov (slezina a týmus), ako aj značnú toxicitu pre reprodukčné orgány, čo sa predpokladá v prípade cytotoxického lieku. Okrem prechodného zvýšenia expozície u samíc po treťom cykle sa nepozorovali značné rozdiely vo farmakokinetických parametroch. Samce však mali trochu vyššiu expozíciu ako samice.

U psov liečba neovplyvnila srdce, keďže sa nepozorovali žiadne zmeny EKG v rôznych časových bodoch liečby a nezistili sa ani histopatologické a makropatologické srdcové zmeny. Funkcia obličiek a histológia neboli ovplyvnené ani v 4-týždňovej a 26-týždňovej štúdií.

Hodnotil sa kardiotoxický potenciál lieku Pixuvri v porovnaní s rovnako účinnými dávkami doxorubicínu a mitoxantrónu pri liečbe dovtedy neliečených myší a myší premedikovaných doxorubicínom. Pixantrón dimaleát v dávke do 27 mg/kg podávaný dvakrát týždenne počas 4 týždňov nemal žiadne kardiotoxické účinky, zatiaľ čo mitoxantrón bol podľa očakávaní kardiotoxický vo všetkých testovaných dávkach (0,6, 1,6 a 1,5 mg/kg). Liek Pixuvri vyvolal slabú nefropatiu. Minimálna kardiotoxicita lieku Pixuvri sa dokázala aj počas opakovaných liečebných cykloch pri rovnakých dávkach.

Štúdie genotoxicity potvrdili možnosť klastogénneho účinku na cicavčie bunky *in vitro* a *in vivo*. Liek Pixuvri bol podľa Amesovho testu mutagénny, zvýšil počet chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch a zvýšil výskyt mikrojadier *in vivo*.

Liek Pixuvri zapríčinil toxicitu matiek a plodov u potkanov a králikov dokonca v takej nízkej dávke, ako je 1,8 mg/kg podávanej na 9. až 11. deň gravidity, a vyššie dávky viedli k abortom a celkovej rezorpcii embrya. Embryotoxicita bola charakterizovaná zníženou priemernou hmotnosťou plodu, malformáciami plodu a neúplnou alebo oneskorenou osifikáciou plodu. Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu lieku Pixuvri. Neuskutočnila sa žiadna štúdia lokálnej tolerancie.

Preukázalo sa, že liek Pixuvri má *in vitro* fototoxické účinky na bunky 3T3.

V štúdií, ktorá skúmala jednotky tvoriace kolónie u myší bola myelotoxicita lieku Pixuvri a mitoxantrónu podávaných v dávke LD10 (pixantrón dimaleát 38 mg/kg a mitoxantrón 6,1 mg/kg) podobná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Monohydrát laktózy
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov

Rekonštituovaný a zriedený roztok

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita pri používaní v polyetylénových (PE) štandardných infúzych vakoch pri expozícii dennému svetlu je 24 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má produkt použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za obdobie a podmienky uchovávania pred použitím nesie zodpovednosť používateľ, pričom za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I so sivou butylovou gumenou zátkou s hliníkovou plombou a červeným plastovým uzáverom, ktorá obsahuje 50 mg pixantrón dimaleátu, čo zodpovedá 29 mg pixantrónu. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia a riedenie

Každú 29 mg injekčnú liekovku rekonštituuje za aseptických podmienok s 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Lyofilizovaný prášok sa má úplne rozpustiť do 60 sekúnd pomocou miešania. Vznikne tmavomodrý roztok s koncentráciou pixantrónu 5,8 mg/ml.

Za aseptických podmienok natiahnite potrebný objem pre požadovanú dávku (na základe koncentrácie 5,8 mg/ml) a preneste do 250 ml infúzneho vaku, ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Výsledná koncentrácia pixantrónu v infúznom vaku má byť nižšia ako 580 mikrogramov/ml na základe vstupného rekonštituovaného lieku. Kompatibilita s inými rozpúšťadlami sa nestanovila. Po prenesení do infúzneho vaku dôkladne premiešajte obsah vaku. Zmes má byť číry tmavomodrý roztok.

Počas podávania zriedeného roztoku lieku Pixuvri sa majú používať polyétersulfónové zabudované filtre s veľkosťou pórov 0,2 µm.

Liek Pixuvri je cytotoxický. Zabráňte kontaktu lieku s očami a pokožkou. Pri manipulácii s liekom Pixuvri a počas dekontaminácie použite rukavice, masky a ochranné okuliare.

Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Liek Pixuvri je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vrátane materiálu použitého na rekonštitúciu, riedenie a podávanie sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/764/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie : 10. máj 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie : 22. marec 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) č. 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určitého termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Uskutočniť randomizovanú kontrolovanú štúdiu fázy 3(PIX306) skúmajúcu pixantrón-rituximab v porovnaní s gemcitabínom-rituximabom u pacientov s agresívnym B-bunkovým NHL, u ktorých bola CHOP-R prvej línie neúčinná a ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT) (2. línie) alebo u ktorých ASCT (3. alebo 4. línie) nebola účinná. Treba predložiť správu o klinickej štúdií.</p>	<p>31. december 2018</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Pixuvri 29 mg prášok na infúzny koncentrát pixantrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 29 mg pixantrónu. Po rekonštitúcii každý ml koncentrátu obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 5,8 mg pixantrónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát laktózy, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný. Obsahuje sodík, ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát.
Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím rekonštituujte a zried'te.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: S liekom manipulujte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke (2 °C – 8 °C).
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/764/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**INJEKČNÁ LIEKOVKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pixuvri 29 mg prášok na infúzny koncentrát pixantrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 29 mg pixantrónu. Po rekonštitúcii každý ml koncentrátu obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 5,8 mg pixantrónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát laktózy, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný. Obsahuje sodík, ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím rekonštituujte a zried'te.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: S liekom manipulujte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/764/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pixuvri 29 mg prášok na infúzny koncentrát pixantrón

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Pixuvri a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Pixuvri
3. Ako používať liek Pixuvri
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Pixuvri
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Pixuvri a na čo sa používa

Liek Pixuvri patrí do farmakoterapeutickej skupiny liekov známych ako antineoplastiká. Tie sa používajú na liečbu rakoviny.

Liek Pixuvri sa používa na liečbu dospelých pacientov s opakovane relabujúcim alebo refraktérnym agresívnym non-Hodgkinovým lymfómom. Liek Pixuvri zabíja rakovinové bunky tak, že sa naviaže na DNA, čo vedie k bunkovej smrti. Používa sa u pacientov, ktorých rakovina nereaguje na inú chemoterapeutickú liečbu alebo sa vrátila.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Pixuvri

Nepoužívajte liek Pixuvri:

- ak ste alergický na pixantrón dimaleát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste boli nedávno očkovaný.
- ak vám lekár povedal, že máte pretrvávajúci dlhodobý znížený počet červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek.
- ak máte veľmi závažné problémy s pečeňou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať liek Pixuvri, obráťte sa na svojho lekára:

- ak ste sa dozvedeli, že máte veľmi nízky počet bielych krviniek.
- ak máte ochorenie srdca alebo nekontrolovaný vysoký krvný tlak, a to najmä ak vám niekedy oznámili, že ste mali zlyhanie srdca, alebo ak ste mali srdcový infarkt za posledných šesť mesiacov.
- ak máte infekciu.
- ak ste sa niekedy liečili na rakovinu.
- ak držíte špecifickú diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.
- ak užívate ďalšie lieky, ktoré by sa mohli vzájomne ovplyvňovať s liekom Pixuvri (pozri časť „Iné lieky a liek Pixuvri“).

Citlivosť kože na slnečné svetlo

Počas liečby pixantrónom sa čo najmenej vystavujte alebo sa vyhýbajte prirodzenému alebo umelému slnečnému svetlu (soláriá alebo liečba pomocou UVA/B). Ak sa vystavíte slnečnému svetlu, mali by ste mať ochranný odev a používať opaľovací krém, ktorý silno pohlcuje žiarenie UV-A.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom vo veku do 18 rokov, pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie o liečbe liekom Pixuvri u detí a dospelých.

Iné lieky a liek Pixuvri

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je to mimoriadne dôležité, pretože užívanie viac ako jedného lieku v rovnakom čase môže zosilňovať alebo zoslabovať ich účinok. Liek Pixuvri sa nesmie používať s inými liekmi, pokiaľ vám lekár nepovie, že je to bezpečné.

Obzvlášť, ak teraz užívate alebo ste nedávno užívali ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, uistite sa, či ste o tom informovali lekára:

Povedzte lekárovi, ak užívate také lieky, ako:

- Warfarín na prevenciu tvorby krvných zrazenín
- Teofylín na liečbu pľúcnych ochorení, ako je emfyzém (rozduť pľúc) alebo astma
- Amitriptylín na liečbu depresie
- Olanzapín, klopazín na liečbu schizofrénie alebo manickej depresie
- Haloperidol na liečbu úzkosti a nespavosti
- Ondansetrón na prevenciu nevoľnosti a vracania počas chemoterapie
- Propranolol na liečbu vysokého krvného tlaku

Liek Pixuvri a jedlo a nápoje

Po liečbe liekom Pixuvri nemusíte meniť stravu, pokiaľ vám to lekár neprikázal.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Liek Pixuvri sa nesmie podávať tehotným ženám, pretože môže poškodiť nenarodené deti. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Počas používania lieku Pixuvri a 6 mesiacov po liečbe sa musí používať adekvátne antikoncepcia. To sa týka žien, ktoré môžu otehotnieť, a mužov užívajúcich liek Pixuvri, ktorí môžu splodiť dieťa.

Počas liečby liekom Pixuvri nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či liek Pixuvri ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Informácia pre pacientov, ktorí majú diétu s nízkym obsahom soli

Tento liek obsahuje približne 1 000 mg (43 mmol) sodíka v dávke po zriedení. Má sa to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

3. Ako používať liek Pixuvri

Aké množstvo lieku Pixuvri sa podáva

Množstvo (dávka) lieku Pixuvri, ktoré vám bude podané, závisí od povrchovej plochy vášho tela v štvorcových metroch (m²). To sa určí na základe vašej výšky a hmotnosti. Zohľadnia sa aj výsledky krvných testov a váš zdravotný stav. Odporúčaná dávka je 50 mg/m². V prípade potreby vám lekár upraví dávku počas liečby.

Lekár vykoná niektoré testy pred podaním lieku Pixuvri.

Ako často sa podáva liek Pixuvri

Liek Pixuvri sa podáva na 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu počas 6 cyklov.

Pred podaním infúzie možno dostanete lieky na prevenciu alebo zmiernenie možných reakcií na liek Pixuvri, napríklad lieky na prevenciu vracania.

Ako sa liek Pixuvri podáva

Liek Pixuvri sa podáva formou intravenózne infúzie (kvapkaním do žily). Infúziu vám podá zdravotná sestra alebo lekár.

Ako dlho bude infúzia trvať

Infúzia bude trvať približne jednu hodinu, ak sa neuvádza inak.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Reakcie súvisiace s podaním infúzie

Počas podávania infúzie lieku Pixuvri sa môže na mieste vpichu zriedkavo vyskytnúť bolesť/začervenanie. Ak cítite bolesť alebo ak miesto vpichu sčervená, ihneď to povedzte osobe, ktorá vám podáva infúziu. Infúzia sa možno bude musieť spomaliť alebo zastaviť. Keď tieto príznaky pominú alebo keď sa zlepšia, môže sa pokračovať v infúzii.

Liek Pixuvri má tmavomodrú farbu a niekoľko dní po podaní lieku Pixuvri môže mať vaša pokožka, oči a moč modrasté sfarbenie. Zmena sfarbenia pokožky zvyčajne vymizne v priebehu niekoľkých dní až týždňov, keď sa liek z tela vylúči.

Infekcie

Ak máte po liečbe liekom Pixuvri akékoľvek príznaky infekcie (napríklad horúčku, zimnicu, problémy s dýchaním, kašeľ, vriedky v ústach, problémy s prehltnutím alebo ťažkú hnačku), povedzte to lekárovi. Po podaní lieku Pixuvri môžete byť náchylnejší na infekcie.

Srdce

Je možné, že v dôsledku liečby by sa mohla znížiť pumpovacia funkcia srdca alebo dokonca by sa mohol vyvinúť vážny stav nazývaný zlyhávanie srdca, najmä ak ste mali funkciu srdca narušenú už na začiatku liečby liekom Pixuvri. Lekár vám bude sledovať funkciu srdca, či sa neobjaví akýkoľvek prejav alebo príznak postihnutia srdca.

Ak si myslíte, že máte ktorúkoľvek z týchto reakcií, povedzte to svojmu lekárovi

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- nevoľnosť, vracanie
- zmena sfarbenia pokožky
- rednutie alebo vypadávanie vlasov
- abnormálne sfarbenie moču
- fyzická slabosť
- nízky počet bielych krviniek, nízky počet červených krviniek (anémia) a nízky počet krvných

doštičiek (možno bude potrebná transfúzia).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 zo 100 osôb):

- infekcia, napríklad pľúcna infekcia, kožné infekcie, infekcie s nízkym počtom bielych krviniek, afty (vriedky v ústach)
- horúčka
- poruchy chuti
- nezvyčajné pocity na koži, napríklad necitlivosť, mravčenie a pichanie (parestézia)
- bolesť hlavy
- ospalosť
- únava
- zápal očí (konjunktivitída)
- hnačka
- bolesť brucha
- zápal a/alebo vredy v hrdle a ústach
- sucho v ústach, zápcha, porucha trávenia, strata chuti do jedla
- kožné zmeny, ako sčervenanie a svrbenie kože, zmeny na nechtoch
- poškodenie srdca, zníženie schopnosti srdca pumpovať krv, blokáda elektrických signálov v srdci, nepravidelný alebo rýchly srdcový pulz
- nízky krvný tlak
- zmena sfarbenia žíl, bledá pokožka
- dýchavičnosť, kašeľ
- krv v moči
- nadmerné množstvo bielkovín v moči
- opuch nôh alebo členkov alebo iných častí tela
- bolesť kostí
- bolesť v hrudníku
- nízka hladina fosfátu v krvi
- abnormálny krvný test na funkciu pečene alebo obličiek.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 1 000 osôb):

- závažné infekcie, ako sú septický šok, bronchitída (zápal priedušiek), pneumónia (zápal pľúc), kandidóza, celulitída, meningitída (zápal mozgových blán), gastroenteritída (zápal žalúdka a tenkého čreva)
- vírusové infekcie, ako je pásový opar, alebo reaktivácia (nové vzplanutie) iného vírusu, napríklad herpesu na ústach
- nervozita, nespavosť
- strata energie
- závraty, vertigo (pocit krútenia hlavy)
- suchosť oka
- necitlivosť úst
- infekcia rohovky
- alergia na liek
- znížená hladina vápnika a sodíka v krvi; zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi
- zápal alebo hromadenie tekutiny v okolí pľúc
- nádcha
- krvácanie, napríklad krvácanie čriev, fialové škvrny na tele v dôsledku popraskaných krvných ciev
- podráždenie žíl
- nočné potenie
- nepravidelný srdcový pulz
- samovoľná erekcia
- kožná vyrážka a/alebo vredy
- bolesť, opuch, slabosť, stuhnutosť kĺbov alebo svalov
- znížená tvorba moču
- úbytok hmotnosti
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi alebo moči
- zápal pažeráka

- bolesť krku, chrbta, končatín
- infekcia nechtov
- progresia (zhoršenie) neoplazmy (tumoru)
- nové rakoviny kostnej drene alebo krvi, ako je akútna myeloická leukémia (AML) alebo myelodysplastický syndróm (MDS)
- zlyhávanie kostnej drene
- zvýšená hladina eozinofilov (typ bielych krviniek) v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Pixuvri

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek Pixuvri neobsahuje žiadnu zložku na prevenciu rastu baktérií, a preto sa odporúča použiť liek ihneď po rekonštitúcii. Ak sa ihneď nepoužije, za obdobie a podmienky uchovávanía pred použitím nesie zodpovednosť používateľ, pričom za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Rekonštituovaný roztok pixantrónu v štandardných infúzných vakoch je stabilný 24 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Liek Pixuvri je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vrátane látok použitých na rekonštitúciu, riedenie a podávanie sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Pixuvri obsahuje

- Liečivo je pixantrón. Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg pixantrón dimaleátu (čo zodpovedá 29 mg pixantrónu). Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a chlorid sodný.

Ako vyzerá liek Pixuvri a obsah balenia

Liek Pixuvri je prášok na infúzny koncentrát. Je to tmavomodrý prášok, ktorý sa dodáva v injekčných liekovkách, ktoré obsahujú 29 mg pixantrónu. Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobcovia

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Podrobné pokyny pre používateľa**PRED REKONŠTITÚCIOU SI PREČÍTAJTE VŠETKY POKYNY NA PRÍPRAVU****Špeciálne opatrenia na používanie**

Liek Pixuvri je protirakovinový liek, ktorý je pre bunky škodlivý; pri manipulácii je potrebné postupovať opatrne. Zabráňte kontaktu lieku s očami a pokožkou. Pri manipulácii a počas dekontaminácie používajte rukavice, masky a ochranné okuliare. Ak sa liek Pixuvri (lyofilizovaný prášok alebo rekonštituovaný roztok) dostane do styku s pokožkou, pokožku ihneď umyte a membrány dôkladne opláchnite vodou.

Rekonštitúcia/príprava na vnútrožilové podanie

Každá injekčná liekovka lieku Pixuvri určená na jedno použitie obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 29 mg pixantrónu. Po rekonštitúcii s 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) každý ml koncentráту obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 5,8 mg pixantrónu.

Za sterilných podmienok rekonštituujte každú 29 mg injekčnú liekovku s 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prášok sa má pomocou miešania úplne rozpustiť do 60 sekúnd. Vznikne tmavomodrý roztok pixantrónu s koncentráciou 5,8 mg/ml.

Za sterilných podmienok natiahnite potrebný objem pre požadovanú dávku (na základe koncentrácie 5,8 mg/ml) a preneste do 250 ml infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Kompatibilita s inými rozpúšťadlami sa nestanovila. Po prenesení do infúzneho vaku

dôkladne premiešajte obsah vaku. Zmes má byť číry tmavomodrý roztok.
Počas podávania zriedeného roztoku lieku Pixuvri sa majú používať polyétersulfónové zabudované filtre s veľkosťou pórov 0,2 µm.

Podmienky uchovávania pri použití

Liek Pixuvri neobsahuje žiadnu zložku na prevenciu rastu baktérií, a preto sa odporúča použiť liek ihneď po rekonštitúcii. Ak sa ihneď nepoužije, za obdobie a podmienky uchovávania pred použitím nesie

zodpovednosť používateľ, pričom to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Rekonštituovaný a zriedený roztok je v štandardných polyetylénových (PE) infúzných vakoch pri expozícii dennému svetlu stabilný 24 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Liek Pixuvri je cytotoxický. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Zariadenia a povrchy, ktoré sa náhodne kontaminujú liekom Pixuvri, sa musia ošetriť roztokom chlórnanu sodného (100 µl vody a 20 µl chlórnanu sodného [7 ± 2 % dostupného chlóru] na 0,58 mg lieku Pixuvri).

S príslušenstvom, ako sú injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky použité na podanie lieku Pixuvri, sa má zaobchádzať ako s toxickým odpadom.