

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Pixuvri 29 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 29 mg piksantrona v obliki piksantronijevega dimaleata.

Po rekonstituciji vsak ml koncentrata vsebuje 5,8 mg piksantrona v obliki piksantronijevega dimaleata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 39 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
Temno moder liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pixuvri je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z večkrat ponovljenimi ali neodzivnimi agresivnimi ne-Hodgkinovimi B-celičnimi limfomi (NHL). Koristi zdravljenja s piksantronom niso bile dokazane, ko je bil uporabljen kot kemoterapevtsko zdravljenje pete ali kasnejše izbire pri bolnikih, ki se niso odzvali na zadnje zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pixuvri morajo dajati zdravniki, ki so seznanjeni z uporabo antineoplastičnih zdravil ter ki imajo na razpolago pogoje za redno spremljanje kliničnih, hematoloških in biokemijskih parametrov med zdravljenjem in po njem (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 50 mg/m² piksantrona 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla, do 6 ciklov. Pomnite:

V EU se priporočeni odmerek nanaša na zdravilno učinkovino (piksantron). Izračun primerne odmerka za vsakega posameznega bolnika mora temeljiti na jakosti rekonstituirane raztopine, ki vsebuje 5,8 mg/ml piksantrona ter na priporočenem odmerku 50 mg/m². V nekaterih kliničnih preskušanjih in publikacijah temelji priporočeni odmerek na zdravilni učinkovini v obliki soli (piksantronijev dimaleat). Vendar je treba pred začetkom vsakega cikla odmerek prilagoditi na podlagi števila krvnih celic v najnižji točki ali največje toksičnosti v prejšnjem ciklu zdravljenja. Količino zdravila Pixuvri v miligramih, ki bo dana bolniku, je treba določiti na podlagi bolnikove telesne površine (BSA). Telesno površino je treba določiti skladno z bolnišničnim standardom za njen izračun ter pri tem uporabiti telesno maso, izmerjeno 1. dan vsakega cikla.

Pri bolnikih s čezmerno telesno maso je potrebna previdnost, saj so podatki o odmerjanju na podlagi telesne površine pri tej skupini zelo omejeni.

Smernice za spreminjanje odmerka

Spreminjanje odmerka in časovno uskladitev nadaljnjih odmerkov je treba določiti s klinično oceno na podlagi stopnje in trajanja mielosupresije. Pri nadaljnjih ciklih zdravljenja je običajno mogoče ponoviti prejšnji odmerek, če se število levkocitov in trombocitov vrne na sprejemljivo raven.

Če je 1. dan katerega koli cikla absolutno število nevtrofilcev (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$ ali število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$, je priporočeno počakati z zdravljenjem, dokler se absolutno število nevtrofilcev ne vrne na $\geq 1,0 \times 10^9/l$, število trombocitov pa na $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tabela 1 in tabela 2 sta priporočeni kot smernici za prilagoditev odmerka 8. in 15. dan 28-dnevnih ciklov.

Tabela 1			
Spreminjanje odmerka zaradi hematološke toksičnosti 8. in 15. dan katerega koli cikla			
Stopnja	Število trombocitov	Vrednost ANC	Sprememba odmerka
1-2	SMN* – $50 \times 10^9/l$	SMN – $1,0 \times 10^9/l$	Ni sprememb v odmerku ali v razporedu odmerjanja.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Počakajte z zdravljenjem, dokler se število trombocitov ne vrne na $\geq 50 \times 10^9/l$, ANC** pa na $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Počakajte z zdravljenjem, dokler se število trombocitov ne vrne na $\geq 50 \times 10^9/l$, ANC** pa na $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Odmerek zmanjšajte za 20 %.
* SMN: spodnja meja normalnega razpona.			
** ANC: absolutno število nevtrofilcev			

Tabela 2	
Spreminjanje odmerka zaradi nehematološke toksičnosti	
Toksičnost	Sprememba
Katera koli nekardiološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, povezana z zdravilom, razen slabosti ali bruhanja	Počakajte z zdravljenjem do okrevanja do 1. stopnje. Odmerek zmanjšajte za 20 %.
Katera koli kardiovaskularna toksičnost 3. ali 4. stopnje po NYHA* ali vztrajajoče zmanjševanje LVEF**	Počakajte z zdravljenjem in spremljajte bolnika do okrevanja. Pri vztrajajočem zmanjševanju LVEF** ≥ 15 % izhodiščne vrednosti pretehtajte možnost prekinitve zdravljenja.
* NYHA: New York Heart Association (Newyorško združenje za srce).	
** LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (iztisni delež levega prekata).	

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pixuvri pri otrocih, starih < 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) posebno prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ledvična okvara

Varnost in učinkovitost zdravila Pixuvri pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic nista bili dokazani. Bolniki s koncentracijo kreatinina v serumu $> 1,5$ x večjo od zgornje meje normalne vrednosti (ULN) so bili izključeni iz randomizirane študije. Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba zdravilo Pixuvri uporabljati previdno.

Bolniki z okvaro delovanja jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Pixuvri pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter nista bili dokazani. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je treba zdravilo Pixuvri uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro izločevalne funkcije jeter uporaba zdravila Pixuvri ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3).

Bolniki s slabo oceno zmogljivosti

Informacij o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s slabo oceno zmogljivosti (ocena po lestvici ECOG > 2) trenutno ni na voljo. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost.

Način uporabe

Zdravilo Pixuvri je le za intravensko uporabo. Varnost intratekalne uporabe ni bila dokazana.

Zdravilo Pixuvri je namenjeno uporabi s počasnim intravenskim infundiranjem z linijskim filtrom (infundiranje mora trajati najmanj 60 minut) po rekonstituciji s 5 ml 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9-odstotne) za injekcije in po dodatnem redčenju z 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida (0,9-odstotno) za injekcije do končne prostornine 250 ml.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za piksantronijev dimaleat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- imunizacija z živimi cepivi;
- huda supresija kostnega mozga;
- hude okvare delovanja jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred vsemi začetnimi zdravljenji z zdravilom Pixuvri je treba opraviti natančno izhodiščno oceno krvne slike, ravni celokupnega bilirubina v serumu, ravni skupnega kreatinina v serumu in srčne funkcije, izmerjene kot iztisni delež levega prekata (LVEF).

Mielosupresija

Lahko se pojavi huda mielosupresija. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Pixuvri, obstaja verjetnost, da se bo pojavila mielosupresija (nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija in limfopenija), najverjetneje v obliki nevtropenije. Pri priporočenem odmerku in razporedu odmerjanja je nevtropenija po navadi prehodna, najnižjo točko pa doseže od 15. do 22. dneva po dajanju zdravila 1., 8. in 15. dan, do okrevanja pa po navadi pride do 28. dneva.

Treba je pozorno spremljati krvno sliko, vključno s številom levkocitov, eritrocitov in trombocitov ter absolutnim številom nevtrofilcev. Uporabijo se lahko rekombinantni hematopoetski rastni faktorji skladno z bolnišničnimi smernicami ali smernicami Evropskega društva za medicinsko onkologijo (European Society for Medical Oncology, ESMO). Treba je pretehtati možnost spreminjanja odmerka (glejte poglavje 4.2).

Kardiotoksičnost

Med zdravljenjem z zdravilom Pixuvri in po njem se lahko pojavijo spremembe srčne funkcije, vključno z zmanjšano vrednostjo LVEF ali smrtnim kongestivnim srčnim popuščanjem.

Aktivna ali mirujoča kardiovaskularna bolezen, predhodno zdravljenje z antraciklini ali antracenedioni, predhodno ali sočasno obsevanje mediastinalnega območja ali sočasna uporaba drugih kardiotoksičnih zdravil lahko povečajo tveganje toksičnosti za srce. Pri uporabi zdravila Pixuvri se tveganje za kardiotoksičnost lahko pojavi ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja za bolezni srca.

Pri bolnikih s srčno boleznijo ali dejavniki tveganja, kot so izhodiščna vrednost LVEF < 45 % pri večkratno proženem radionuklidnem slikanju (multigated radionuclide scan, MUGA), klinično pomembne kardiovaskularne nepravilnosti (3. ali 4. stopnje po lestvici Newyorškega združenja za srce [NYHA]), miokardni infarkt v zadnjih 6 mesecih, huda aritmija, nenadzorovana hipertenzija, nenadzorovana angina pectoris ali predhodni kumulativni odmerki doksorubicina ali enakovrednega zdravila, ki presegajo 450 mg/m², je treba pozorno oceniti tveganje in koristi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pixuvri.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pixuvri in nato v rednih presledkih je treba nadzirati srčno funkcijo. Če se med zdravljenjem pojavi kardiotoksičnost, je treba oceniti tveganja in koristi nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Pixuvri.

Sekundarne maligne bolezni

Pojav hematoloških malignosti, kot sta sekundarna akutna mieloidna levkemija (AML) ali mielodisplastični sindrom (MDS) je dobro znano tveganje, povezano z zdravljenjem z antraciklinom in drugimi zaviralci topoizomeraze II. Sekundarna rakava obolenja, vključno z AML in MDS, se lahko pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom Pixuvri.

Okužba

Med kliničnimi preskušnji so poročali o okužbah, vključno s pljučnico, flegmono, bronhitisom in sepso (glejte poglavje 4.8). Okužbe so bile povezane s hospitalizacijo, septičnim šokom in smrtjo. Bolniki z nevtropenijo so bolj dovzetni za okužbe, vendar se v kliničnih študijah pojavnost atipičnih okužb, ki se težko zdravijo, kot so sistemske glivične okužbe ali okužbe z oportunističnimi organizmi, kot je *Pneumocystis jiroveci*, ni povečala.

Zdravila Pixuvri se ne sme dajati bolnikom z aktivnimi hudimi okužbami, bolnikom s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali bolnikom z obstoječimi boleznimi, zaradi katerih bi lahko bili dodatno dovzetni za resne okužbe.

Sindrom lize tumorja

Piksantron lahko sproži hiperurikemijo kot posledico obsežnega katabolizma purinov, ki spremlja hitro lizo neoplastičnih celic zaradi zdravila (sindrom lize tumorja), zaradi katerega se lahko pojavi neravnovesje elektrolitov, ki lahko povzroči okvare ledvic. Pri bolnikih z velikim tveganjem za lizo tumorja (povišane ravni LDH, velika prostornina tumorja, visoka izhodiščna koncentracija sečne kisline ali fosfatov v serumu) je treba po zdravljenju oceniti koncentracije sečne kisline, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina v krvi. Hidracija, alkalizacija urina in profilaksa z alopurinolom ali drugimi učinkovinami za preprečevanje hiperurikemije lahko zmanjšajo morebitne zaplete sindroma lize tumorja.

Imunizacija

Med zdravljenjem z zdravilom Pixuvri je lahko imunizacija neučinkovita. Zaradi imunosupresije, povezane z zdravljenjem z zdravilom Pixuvri, je imunizacija s cepivi z živimi virusi kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ekstravazacija

Če se pojavi ekstravazacija, je treba takoj prekiniti dajanje zdravila in začeti infundiranje v drugo veno. Zdravilo Pixuvri ni vezikant, zato je tveganje za lokalne reakcije po ekstravazaciji majhno.

Preprečevanje fotosenzibilizacijskih reakcij

Fotosenzibilizacija je možno tveganje, ki temelji na *in vitro* ter nekliničnih *in vivo* podatkih, vendar v programu kliničnih preskušanj niso poročali o potrjenih primerih. Kot previdnostni ukrep je treba bolnikom svetovati, naj upoštevajo strategije za zaščito pred soncem, vključno z uporabo oblačil za

zaščito pred soncem in z uporabo kreme za sončenje. Večino fotosenzibilizacijskih reakcij, povezanih z uporabo zdravil, povzročajo valovne dolžine v ultravijoličnem razponu, zato je priporočljiva uporaba kreme za sončenje, ki močno absorbira žarke UV-A.

Bolniki na dieti z omejenim vnosom natrija

Po redčenju zdravilo vsebuje približno 1000 mg (43 mmol) natrija na odmerek. Bolniki na dieti z malo natrija morajo to upoštevati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri človeku niso poročali o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri človeku niso izvedli.

Študije zaviranja *in vitro*

Študije *in vitro* z najpogostejšimi izoformami človeškega citokroma P450 (vključno s CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4) so pokazale morebitno zaviranje mešanega tipa CYP1A2 in CYP2C8, ki bi lahko bilo klinično pomembno. Drugih klinično pomembnih interakcij z encimi CYP450 niso opazili.

Teofilin: pri sočasni uporabi zdravila z ozkim terapevtskim indeksom teofilina, ki ga predvsem presnavlja CYP1A2, obstaja teoretična možnost, da se lahko poveča koncentracija tega substrata, kar lahko povzroči teofilinsko toksičnost. V tednih takoj po začetku sočasnega zdravljenja z zdravilom Pixuvri je treba pazljivo spremljati koncentracijo teofilina.

Varfarin delno presnavlja encim CYP1A2, zato obstaja teoretična skrb glede sočasne uporabe tega zdravila in učinka zaviranja njegove presnove na njegovo delovanje. V dneh takoj po začetku sočasnega zdravljenja z zdravilom Pixuvri je treba spremljati parametre koagulacije, predvsem mednarodno normalizirano razmerje (INR).

CYP1A2 presnavlja *amitriptilin*, *haloperidol*, *klozapin*, *ondansetron* in *propranolol*, zato obstaja teoretična skrb, da sočasna uporaba zdravila Pixuvri lahko poveča koncentracije teh zdravil v krvi.

Čeprav tveganja za zaviranje CYP2C8 s piksantronom ni mogoče potrditi, je pri sočasni uporabi zdravil, ki jih presnavlja predvsem CYP2C8, kot so na primer *repaglinid*, *rosiglitazon* ali *paklitaksel*, potrebna previdnost, in pazljivo spremljanje neželenih učinkov.

Na podlagi študij *in vitro* so ugotovili, da je piksantron substrat za beljakovine za membranski transport P-gp/BCRP in OCT1, učinkovine, ki zavirajo te transportne beljakovine, pa lahko zmanjšajo jetrni privzem in učinkovitost izločanja piksantrona. Pri sočasni uporabi z učinkovinami, ki zavirajo take transportne beljakovine, kot sta ciklosporin A ali takrolimus, ki se pogosto uporabljajo za nadzorovanje kronične bolezni reakcije presadka proti gostitelju, ter z učinkovinami proti virusu HIV, ritonavirjem, sakvinavirjem ali nelfinavirjem, je treba pazljivo spremljati krvno sliko.

Poleg tega je pozornost potrebna, kadar se piksantron neprekinjeno sočasno uporablja z induktorji efluksnega transporta, kot so rifampicin, karbamazepin in glukokortikoidi, saj se izločanje piksantrona lahko poveča, kar posledično zmanjša sistemsko izpostavitvev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi in njihovim partnerjem je treba svetovati, naj se izognejo nosečnosti.

Ženske in moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem.

Nosečnost

Podatkov o uporabi piksantrona pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost

razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Pixuvri ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Pixuvri/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Pixuvri je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Po ponavljajoči se uporabi z zdravilom Pixuvri pri tako majhnih odmerkih, kot je 0,1 mg/kg/dan, so pri psih opazili od odmerka odvisno atrofijo testisov. Ta učinek pri človeku ni bil ocenjen. Kot pri drugih učinkovinah v splošnem razredu učinkovin, ki poškodujejo deoksiribonukleinsko kislino (DNK), je lahko tudi zdravilo Pixuvri povezano s slabšo plodnostjo. Čeprav učinka za plodnost niso ocenili, je treba moškimi bolniki kot previdnostni ukrep svetovati, naj med zdravljenjem in 6 mesecev po njem uporabljajo kontracepcijsko metodo (po možnosti barierno), da dozori nova sperma. Treba je pretehtati možnost uporabe banke sperme, da se prepreči tveganje dolgoročne neplodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, ali zdravilo Pixuvri vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Pixuvri so ocenili pri 407 bolnikih.

Najpogostejša toksičnost je bila supresija kostnega mozga, zlasti linije nevtrofilcev. Čeprav je pojavnost hude supresije kostnega mozga s kliničnimi posledicami sorazmerno majhna, so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pixuvri, pozorno pogosto spremljali krvno sliko, zlasti zaradi nevtropenije. Incidenca hudih okužb je bila majhna, oportunističnih okužb, povezanih z oslABLJENO imunostjo, pa niso opazili. Čeprav je videti, da je pojavnost kardiotoksičnosti, ki se kaže kot kongestivno srčno popuščanje, manjša, kot bi pričakovali pri sorodnih zdravilih, kot so antraciklini, je priporočeno spremljanje vrednosti LVEF s slikanjem MUGA ali ehokardiografijo, da se oceni subklinična kardiotoksičnost. Izkušnje s piksantronom so omejene na bolnike z vrednostjo LVEF $\geq 45\%$, pri čemer je vrednost pri večini bolnikov $\geq 50\%$. Izkušnje pri uporabi zdravila Pixuvri pri bolnikih s pomembnejšo oslabelelostjo srca so omejene in jih je treba upoštevati samo v kontekstu kliničnih preskušanj. Pri bolnikih, ki prejemajo citotoksične učinkovine, so druge toksičnosti, kot so slabost, bruhanje in diareja, na splošno redke, blage, reverzibilne, obvladljive in pričakovane. Učinki na delovanje jeter in ledvic so bili majhni ali jih ni bilo.

Tabela z neželenimi učinki

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Pixuvri, temeljijo na končnih podatkih vseh dokončanih študij. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA in po pogostnosti, so navedeni v tabeli 3 spodaj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 3 Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v povezavi z zdravilom Pixuvri v dokončanih študijah z zdravilom Pixuvri, razvrščeni po pogostnosti		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>pogosti</i>	nevtropenične okužbe, okužbe dihal, okužbe
	<i>občasni</i>	bronhitis, kandidoza, flegmona, herpes zoster, meningitis, okužba nohtov, glivična okužba ust, ustni herpes, pljučnica, gastroenteritis, ki ga povzroča salmonela, septični šok
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<i>občasni</i>	napredovanje novotvorb, sekundarna malignost (vključno s poročili o AML in MDS)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	<i>zelo pogosti</i>	nevtropenija, levkopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija
	<i>pogosti</i>	febrilna nevtropenija, bolezni krvi
	<i>občasni</i>	odpoved kostnega mozga, eozinofilija
Bolezni imunskega sistema	<i>občasni</i>	preobčutljivost na zdravilo
Presnovne in prehranske motnje	<i>pogosti</i>	anoreksija, hipofosfatemija
	<i>občasni</i>	hiperurikemija, hipokalcemija, hiponatriemija
Psihiatrične motnje	<i>občasni</i>	tesnoba, nespečnost, motnje spanja
Bolezni živčevja	<i>pogosti</i>	motnje okušanja, parestezija, glavobol, somnolenca
	<i>občasni</i>	omotica, letargija
Očesne bolezni	<i>pogosti</i>	konjunktivitis
	<i>občasni</i>	suhe oči, keratitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni</i>	vrtoglavica
Srčne bolezni*	<i>pogosti</i>	disfunkcija levega prekata, srčna bolezen, kongestivno srčno popuščanje, levokračni blok, tahikardija
	<i>občasni</i>	aritmija
Žilne bolezni	<i>pogosti</i>	bledica, sprememba barve ven, hipotenzija
	<i>občasni</i>	bolezni ven
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>pogosti</i>	dispneja, kašelj
	<i>občasni</i>	plevralni izliv, pljučnica, rinoreja
Bolezni prebavil	<i>zelo pogosti</i>	slabost, bruhanje
	<i>pogosti</i>	stomatitis, diareja, zaprtje, bolečine v trebuhu, suha usta, dispepsija
	<i>občasni</i>	ezofagitis, parestezija v ustih, rektalne krvavitve
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>občasni</i>	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja*	<i>zelo pogosti</i>	sprememba barve kože, alopecija
	<i>pogosti</i>	eritem, bolezni nohtov, srbenje

Tabela 3 Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v povezavi z zdravilom Pixuvri v dokončanih študijah z zdravilom Pixuvri, razvrščeni po pogostnosti		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	<i>občasni</i>	nočno znojenje, petehije, makularni izpuščaji, razjede na koži
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti</i>	bolečine v kosteh
	<i>občasni</i>	artralgijska, artritis, bolečine v hrbtu, šibkost mišic, bolečine v mišicah in kosteh prsnega koša, otrdelost mišic in skeleta, bolečine v vratu, bolečine v udih
Bolezni sečil	<i>zelo pogosti</i>	kromaturija
	<i>pogosti</i>	proteinurija, hematurija
	<i>občasni</i>	oligurija
Motnje reprodukcije in dojk	<i>občasni</i>	spontana erekcija penisa
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>zelo pogosti</i>	astenija
	<i>pogosti</i>	utrujenost, vnetje sluznice, pireksija, bolečine v prsnem košu, edem
	<i>občasni</i>	mrzlica, občutek mraza na mestu injiciranja, lokalne reakcije
Preiskave	<i>pogosti</i>	povišana alanin aminotransferaza, povišana aspartat aminotransferaza, povišana alkalna fosfataza v krvi, povišan kreatinin v krvi
	<i>občasni</i>	bilirubin v urinu, povišan fosfor v krvi, povišana sečnina v krvi, povišana gama glutamiltransferaza, povečano število nevtrofilcev, zmanjšana telesna masa

*Neželeni učinki, ki so opisani spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološka toksičnost in zapleti pri nevtropeniji

Hematološka toksičnost je bila najpogostejša toksičnost, ki so jo opazili, vendar je bila na splošno lahko obvladljiva z imunostimulanti in podporo s transfuzijo po potrebi. V randomiziranih preskušanih je bila nevtropenija 3.– 4. stopnje pogostejša pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pixuvri, vendar v večini primerov ni bila zapletena, ni bila kumulativna in je bila povezana z majhno pogostnostjo febrilne nevtropenije ali okužb. Pomembno je, da podpora z rastnimi faktorji ni bila rutinsko potrebna ter da so bile transfuzije eritrocitov in trombocitov občasne. (Glejte poglavje 4.4.)

Kardiotoksičnost

V študiji PIX 301 je bil iztisni delež manjši pri 13 bolnikih (19,1 %) v skupini, ki je prejela zdravilo Pixuvri. Pri 11 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pixuvri, so bili ti dogodki 1.– 2. stopnje, pri 2 bolnikih so bili 3. stopnje. Ti dogodki so bili prehodni in niso bili povezani z odmerkom zdravila Pixuvri. Srčno popuščenje (srčno popuščenje in kongestivno srčno popuščenje po MedDRA) se je pojavilo pri 6 bolnikih (8,8 %), ki so prejeli zdravilo Pixuvri (pri 2 bolnikih 1.– 2. stopnje, pri 1 bolniku 3. stopnje in pri 3 bolnikih 5. stopnje). Pri treh bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pixuvri (4,4 %), so se pojavili tahikardija, aritmija, sinusna tahikardija ali bradikardija.

Priporočljiva je izhodiščna ocena srca s slikanjem MUGA ali ehokardiografijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za povečano kardiotoksičnost. Pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot je predhodna velika kumulativna izpostavljenost antraciklinom ali pomembna obstoječa srčna bolezen, je treba pretehtati možnost ocene vrednosti LVEF s ponovljenim slikanjem MUGA ali ehokardiografijo. (Glejte poglavje 4.4.)

Druge pogoste toksičnosti

Sprememba barve kože in kromaturija sta znana učinka, povezana z uporabo zdravila Pixuvri, zaradi barve spojine (modra). Sprememba barve kože na splošno izgine po nekaj dnevih do nekaj tednih po izločitvi zdravila iz telesa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročil o prevelikem odmerjanju zdravila Pixuvri ni.

V kliničnih preskušanjih s povečevanjem odmerka so dajali posamezne odmerke piksantrona do 158 mg/m² brez znakov od odmerka odvisne toksičnosti.

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antraciklini in sorodne učinkovine
Oznaka ATC: L01DB11

Mehanizem delovanja

Zdravilna učinkovina v zdravilu Pixuvri je piksantron, citotoksični aza-antracenedion.

Za razliko od odobrenih antraciklinov (doksorubicin in drugi) in antracenedionov (mitoksantron) je piksantron le šibki zaviralec topoizomeraze II. Poleg tega za razliko od antraciklinov ali antracenedionov piksantron neposredno alkilira DNK, pri čemer nastajajo stabilni adukti DNK in prelomi dvojne verige. Poleg tega ima piksantron dušikov heteroatom v obroču in nima ketonske skupine, zato je verjetnost nastanka reaktivnih kisikovih vrst, vezave železa in nastajanja alkoholnih presnovkov, za katere menijo, da povzročajo kardiotoksičnost pri antraciklinih, manjša. Zaradi svoje edinstvene strukture je piksantron v primerjavi z doksorubicinom ali mitoksantronom povzročil minimalno kardiotoksičnost pri živalskih modelih.

Temeljita retrospektivna populacijska analiza farmakokinetike/farmakodinamike v preskušanjih 1. faze in kombinacijskih režimov (1./2. faza) je pokazala, da sta bila preživetje brez napredovanja bolezni in nevtropenija 2.–3. stopnje povezana z izpostavitvijo zdravilu Pixuvri.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Pixuvri kot učinkovine pri samostojnem zdravljenju so ocenili v multicentričnem, randomiziranem, aktivno nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s ponovljenimi ali refraktorno agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi, ki so predhodno prejeli vsaj dve terapiji (PIX301). V študiji so 140 bolnikov naključno razdelili (1 : 1) v skupino, ki je prejela zdravilo Pixuvri, ali primerjalno skupino, ki je prejela samostojno kemoterapijo z eno učinkovino po izboru raziskovalca. V obeh skupinah so bile demografija bolnikov in izhodiščne značilnosti bolezni uravnovešene ter med njima niso opazili nobenih statistično pomembnih razlik. V celotni študiji je bila mediana starosti bolnikov 59 let, 61 % bolnikov je bilo moških, 64 % bolnikov je bilo belcev, 76 % bolnikov je imelo ob izhodišču III./IV. stopnjo bolezni po razvrstitvi Ann Arbor, 74 % bolnikov je imelo ob izhodišču rezultat ≥ 2 po Mednarodnem prognostičnem indeksu (IPI), 60 % bolnikov pa je v preteklosti prejelo ≥ 3 kemoterapij. Bolniki z limfomom plaščnih celic niso bili vključeni v to ključno študijo. Bolniki v študiji PIX 301 so morali biti občutljivi na predhodno zdravljenje z antraciklini

(potrjeni ali nepotrjeni popolni odziv (Complete Response, CR) ali relativni odziv (Relative Response, RR)).

Podatki o bolnikih, ki so v preteklosti prejeli rituksimab, so omejeni (38 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Pixuvri, in 39 bolnikov v primerjalni skupini).

Odziv tumorja je ocenila slepa neodvisna osrednja skupina za ocenjevanje skladno z mednarodno delavnico za standardizacijo kriterijev odziva za ne-Hodgkinov limfom. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pixuvri, je bila stopnja popolnega odziva ali nepotrjenega popolnega odziva (CR/CRu) pomembno večja, objektivna stopnja odziva (ORR) pa večja kot v primerjalni skupini (glejte tabelo 4).

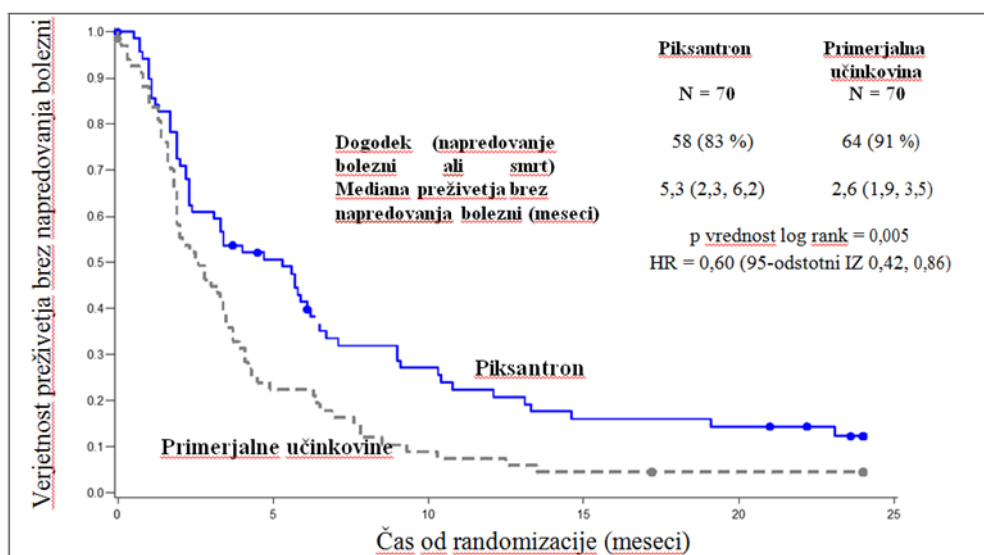
Tabela 4 Povzetek odzivov po neodvisni skupini za oceno (populacija, ki so jo nameravali zdraviti)						
	konec zdravljenja			konec študije		
	Pixuvri (n = 70)	Primerjalno zdravilo (n = 70)	Vrednost p	Pixuvri (n = 70)	Primerjaln o zdravilo (n = 70)	Vrednost p
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
PR	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 in PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001

Za primerjavo deležev v skupinah, ki sta prejeli zdravilo Pixuvri in primerjalni kemoterapevtik, so uporabili Fisherjev eksaktni test.

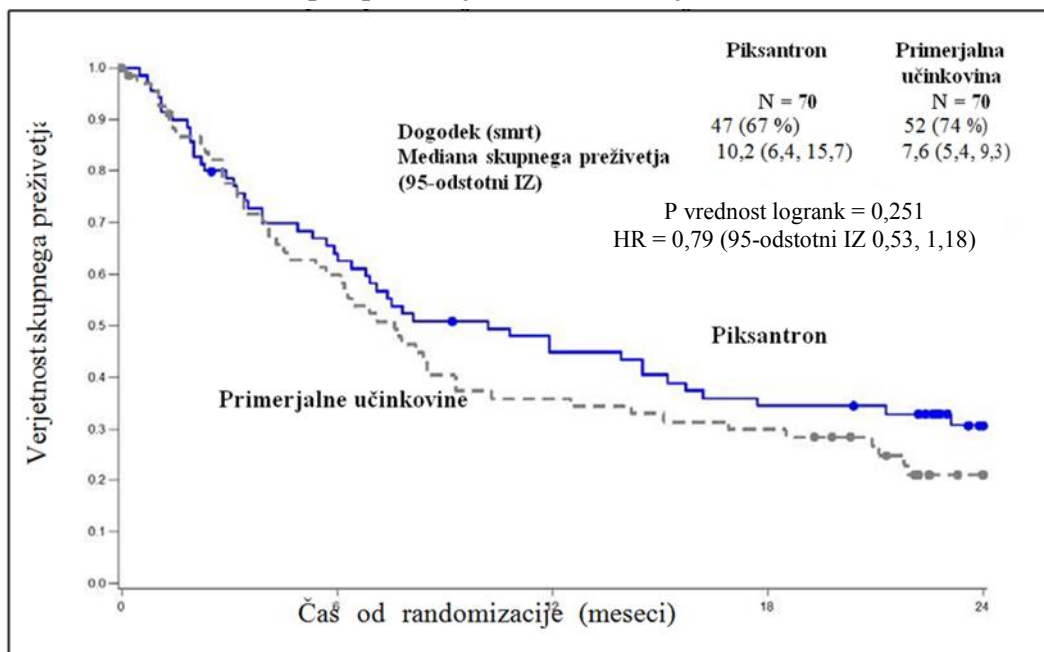
Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pixuvri, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni 40 % daljše, mediana preživetja brez napredovanja bolezni pa 2,7 mesecev daljša kot pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno zdravilo (razmerje ogroženosti (HR) = 0,60, logrank p = 0,005) (glejte sliko 1 spodaj).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pixuvri, je bila mediana splošnega preživetja 2,6 mesecev daljša kot pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno zdravilo (HR = 0,79, logrank p = 0,25) (glejte sliko 2 spodaj).

Slika 1
Preživetje brez napredovanja bolezni ob koncu študije PIX 301



Slika 2
Skupno preživetje ob koncu študije PIX 301



Rezultati pri bolnikih, ki so predhodno prejeli rituksimab, še vedno kažejo korist zdravljenja z zdravilom Pixuvri v primerjavi s primerjalnim zdravilom pri stopnji skupnega odziva (31,6 % pri zdravilu Pixuvri v primerjavi s 17,9 % pri primerjalnem zdravilu) in mediani preživetja brez napredovanja bolezni (3,3 meseca pri zdravilu Pixuvri v primerjavi z 2,5 meseca pri primerjalnem zdravilu). Vendar koristi zdravljenja z zdravilom Pixuvri niso pokazali, ko je bilo to zdravilo uporabljeno kot zdravilo pete ali kasnejše izbire pri bolnikih, ki se niso odzvali na zadnje zdravljenje. Pri tej skupini bolnikov pa so podatki zelo omejeni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pixuvri pri dojenčkih od rojstva do manj kot 6 mesecev starosti na podlagi tega, da se ne-Hodgkinov limfom pri tej podskupini pediatričnih bolnikov ne pojavlja.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pixuvri pri bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let z ne-Hodgkinovim limfomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenskem dajanju je koncentracija piksantrona v plazmi dosegla največjo vrednost ob koncu infundiranja, nato pa se je poliekspontno manjšala. V razponu odmerkov od 3 mg/m² do 105 mg/m² je bila farmakokinetika zdravila Pixuvri odvisna od odmerka. Če so zdravilo dajali kot samostojno učinkovino ali v kombinacijskih študijah, niso opazili bistvenih razlik.

Povprečne izpostavljenosti pri uporabi kot samostojno zdravilo so znašale:

Odmerek zdravila Pixuvri (mg/m ²)	Število bolnikov	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Iz analize farmakokinetičnih podatkov za ciljni zabeleženi odmerek 50 mg/m² piksantrona je bila mediana izpostavitve pri 28-dnevnem ciklu zdravljenja 6320 ng.h/ml (90-odstotni IZ, 5990-6800 ng.h/ml), za cikel 3 odmerkov/4 tedne.

Porazdelitev

Zdravilo Pixuvri ima velik volumen porazdelitve, 25,8 l, približno 50 % pa je vezano na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Glavni produkti biotransformacije piksantrona so acetilirani presnovki. Vendar je bila konverzija piksantrona v acetilirane presnovke z NAT1 ali NAT2 *in vitro* zelo omejena. V človeškem urinu se je spojina predvsem izločala nespremenjena. Našli so zelo majhne količine acetiliranih presnovkov 1. in 2. faze. Zato ni videti, da je presnova pomembna pot izločanja piksantrona. Acetilirani presnovki so bili farmakološko neaktivni in presnovno stabilni.

Izločanje

Piksantron ima zmeren do velik skupni očistek iz plazme 72,7 l/h, majhna stopnja izločanja skozi ledvice pa prispeva k izločanju manj kot 10 % uporabljenega odmerka v 0-24 urah. Končni razpolovni čas je bil od 14,5 do 44,8 h, s povprečno vrednostjo 23,3 ± 8,0 (n = 14, koeficient variacije = 34 %) in mediano 21,2 h. Zaradi omejenega prispevka očistka skozi ledvice, je očistek iz plazme predvsem neledvičen. Zdravilo Pixuvri se lahko presnavlja v jetrih in/ali izloča z žolčem. Videti je, da je presnova omejena, zato naj bi bilo izločanje nespremenjenega piksantrona z žolčem glavna pot izločanja. Jetrni očistek je podoben jetrnemu pretoku plazme, kar kaže na velik delež izločanja skozi jetra, in torej na učinkovito izločanje izvorne zdravilne učinkovine. Jetrni privzem piksantrona morda uravnavajo aktivni transporterji OCT1, izločanje v žolču pa P-gp in BCRP.

Piksantron lahko le šibko zavira P-gp, BCRP in transportni mehanizem BSEP *in vitro* ali pa ga sploh ne more zavirati.

Piksantron je *in vitro* zaviral transport metformina, ki ga uravnava OCT1, vendar ni pričakovati, da zavira OCT1 *in vivo* v klinično pomembnih koncentracijah.

Piksantron je šibek zaviralec privzemnih transporterjev OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro*.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika piksantrona je bila linearna v širokem razponu odmerkov od 3 mg/m² do 105 mg/m².

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Opazili so povezavo med plazemsko izpostavitvijo piksantrona in številom nevtrofilcev.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po enkratnem intravenskem dajanju zdravila Pixuvri pri odmerkih 29 mg/kg in 38 mg/kg so pri miših opazili takojšnjo smrt (114 mg/m², LD10). Opazili so zmanjšanje števila levkocitov in eritrocitov ter spremembe v kostnem mozgu, vranici, ledvicah in testisih. O podobnih učinkih so poročali pri

podganah in psih pri odmerku 116 mg/m². Pri psih so se takoj po dajanju pojavile tahikardija in spremembe pri elektrokardiogramu (EKG).

Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki na miših, podganah in psih so opazili predvsem mielotoksičnost, nefrotoksičnost (razen pri psih) in poškodbe testisov.

Pri psih odmerki zdravila Pixuvri od 0,5 do 0,9 mg/kg, ki so jih dajali šest ciklov, niso povzročili smrti ali hudih kliničnih znakov, vključno sprememb EKG ali telesne mase. Samci so bili bolj občutljivi na zdravljenje glede zmanjšanja števila levkocitov in trombocitov (reverzibilno) in deplecije limfoidnih celic (vranica in timus) ter glede znatne toksičnosti za razmnoževalne organe, ki se pričakuje od citotoksične učinkovine. Po tretjem ciklu pri samicah ni bilo pomembnih razlik pri farmakoloških parametrih, razen prehodnega povečanja izpostavitve. Pri samcih je bila izpostavitve vendar nekoliko večja kot pri samicah.

Pri psih zdravljenje ni vplivalo na srce, saj niso opazili nobenih sprememb EKG pri različnih časih zdravljenja ali sprememb na srcu pri anatomski in histološki patologiji. Pri 4- in 26-tedenskih študijah podobno ni bilo učinka na delovanje in histologijo ledvic.

Ocenili so potencial zdravila Pixuvri za povzročanje kardiotoksičnosti v primerjavi z enako učinkovitimi odmerki doksorubicina in mitoksantrona pri miših, ki predhodno niso prejemale zdravljenja, in miših, ki so predhodno prejemale doksorubicin. Piksantonijski dimaleat, ki so ga 4 tedne dajali v odmerku do 27 mg/kg dvakrat na teden, ni povzročil kardiotoksičnih učinkov, medtem ko je bil mitoksantron pričakovano kardiotoksičen pri vseh preizkušanih odmerkih (0,6, 1,6 in 1,5 mg/kg). Zdravilo Pixuvri je povzročilo rahlo nefropatijo. Minimalno kardiotoksičnost zdravila Pixuvri pri istih odmerkih so pokazali tudi pri ponavljajočih se ciklih zdravljenja.

Študije genotoksičnosti so potrdile potencial za povzročanje klastogenih učinkov v celicah sesalcev *in vitro* in *in vivo*. Zdravilo Pixuvri je bilo mutageno pri Amesovem testu, povečalo je število kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in povečalo pogostnost mikronukleusov *in vivo*.

Zdravilo Pixuvri je povzročilo toksičnost za mater in plod pri podganah in kuncih, tudi pri tako majhnih odmerkih, kot je 1,8 mg/kg, ki so jih dajali od 9. do 11. dneva brejosti, višji odmerki pa so povzročali abortuse in popolno resorpcijo ploda. Embriotoksičnost se je kazala kot zmanjšana povprečna masa ploda, deformacije ploda in nepopolna ali zapoznela osifikacija ploda. Dolgotrajnih študij na živalih, s katerimi bi lahko ugotovili kancerogeni potencial zdravila Pixuvri, niso izvedli. Študij lokalne tolerance niso izvedli.

Pokazali so, da zdravilo Pixuvri povzroča fototoksične učinke pri celicah 3T3 *in vitro*.

Pri študiji enot, ki tvorijo kolonije, pri miših, je bila mielotoksičnost zdravila Pixuvri in mitoksantrona, ki so jo dajali pri odmerku LD10 (38 mg/kg piksantonijskega dimaleata in 6,1 mg/kg mitoksantrona), podobna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
laktoza monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Rekonstituirana in razredčena raztopina

Raztopina ostane kemično in fizično stabilna 24 ur, če je shranjena pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C), in pri izpostavljenosti dnevni svetlobi v standardnih vrečkah za infundiranje iz polietilena (PE).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla vrste I s sivim zamaškom iz butilne gume z aluminijastim tesnilom in rdečo plastično zaporko, ki vsebuje 29 mg piksantrona v obliki 50 mg piksantronijevega dimaleata.
Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija in redčenje

Pri aseptičnih pogojih rekonstituirajte vsako 29-miligramsko vialo s 5 ml 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9-odstotne) za injekcije. Liofilizirani prašek se mora ob tresenju popolnoma raztopiti v 60 sekundah. Pri tem nastane temno modra raztopina s koncentracijo piksantrona 5,8 mg/ml.

Pri aseptičnih pogojih odzemite prostornino, ki jo potrebujete za želeni odmerek (na podlagi koncentracije 5,8 mg/ml), in jo prenesite v 250-mililitrsko vrečko za infundiranje z 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9-odstotne) za injekcije. Končna koncentracija piksantrona v vrečki za infundiranje mora biti manjša od 580 mikrogramov/ml na podlagi količine uporabljenega rekonstituiranega zdravila. Združljivosti z drugimi redčili niso ugotavljali. Po prenosu temeljito premešajte vsebino vrečke za infundiranje. Zmes mora biti bistra temno modra raztopina.

Med dajanjem razredčene raztopine zdravila Pixuvri je treba uporabiti linijski filter iz polietersulfona z velikostjo por 0,2 µm.

Zdravilo Pixuvri vsebuje citotoksično učinkovino. Preprečite stik s kožo in očmi. Pri ravnanju z zdravilom Pixuvri in med postopki dekontaminacije uporabljate rokavice, masko in zaščito za oči.

Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zdravilo Pixuvri je namenjeno le za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material, vključno z materialom, ki ste ga uporabili za rekonstitucijo, redčenje in dajanje zdravila, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi, ki veljajo za citotoksične učinkovine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/764/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. maj 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 22. marec 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Izvesti randomizirano nadzorovano študijo 3. faze (PIX306) piksantrona-rituksimaba v primerjavi z gemcitabinom-rituksimabom pri bolnikih z agresivnim ne-Hodgkinovim B-celičnim limfomom, pri katerih prva linija CHOP-R ni bila uspešna, ki niso primerni za avtologno transplatacijo matičnih celic (ASCT) (2. linija) ali pri katerih avtologna transplantacija matičnih celic ni bila uspešna (3. ali 4. linija). Predložiti je treba poročilo o klinični študiji.	31. december 2018

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pixuvri 29 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
piksantron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 29 mg piksantrona v obliki piksantronijevega dimaleata. Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 5,8 mg piksantrona v obliki piksantronijevega dimaleata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat, natrijev klorid, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid. Vsebuje natrij, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
Velikost pakiranja: 1 viala.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/764/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Pixuvri 29 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
piksantron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 29 mg piksantrona v obliki piksantronijevega dimaleata. Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 5,8 mg piksantrona v obliki piksantronijevega dimaleata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat, natrijev klorid, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid. Vsebuje natrij, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/764/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pixuvri 29 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje piksantron

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pixuvri in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pixuvri
3. Kako uporabljati zdravilo Pixuvri
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pixuvri
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pixuvri in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pixuvri spada v farmakoterapevtsko skupino zdravil, znanih kot 'zdravila, ki vplivajo na novotvorbe'. Uporabljajo se za zdravljenje raka.

Zdravilo Pixuvri se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z večkratno ponovljenim ali neodzivnim agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom. Zdravilo Pixuvri ubija rakaste celice tako, da se veže na DNK, kar povzroči smrt teh celic. Uporablja se pri bolnikih, pri katerih se rak ne odziva ali se je ponovil po drugih kemoterapijah.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pixuvri

Ne uporabljajte zdravila Pixuvri:

- če ste alergični na piksantronijev dimaleat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste pred kratkim prejeli cepivo;
- če so vam povedali, da imate vztrajno, dolgotrajno zmanjšano število eritrocitov, levkocitov ali trombocitov;
- če imate zelo hude težave z jetri.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pixuvri se posvetujte z zdravnikom:

- če so vam povedali, da imate zelo majhno število levkocitov;
- če imate bolezen srca ali nenadzorovan povišan krvni pritisk, zlasti če so vam kdaj povedali, da imate srčno popuščanje ali če ste v zadnjih šestih mesecih imeli srčno kap;
- če imate okužbo;
- če so vas kadar koli zdravili zaradi raka;
- če ste na posebni dieti z omejenim vnosom natrija;

- če jemljete druga zdravila, ki imajo lahko medsebojne učinke z zdravilom Pixuvri (glejte 'Jemanje drugih zdravil' spodaj).

Občutljivost kože na sončno svetlobo

Med zdravljenjem s piksantronom morate zmanjšati ali se izogibati izpostavljenosti naravni ali umetni sončni svetlobi (solariji ali zdravljenje z žarki UVA/B). Če boste izpostavljeni sončni svetlobi, morate nositi oblačila za zaščito pred soncem in uporabljati kremo za sončenje, ki močno absorbira žarke UV-A.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od 18 let, ker informacij o zdravljenju z zdravilom Pixuvri pri otrocih in mladostnikih ni.

Druga zdravila in zdravilo Pixuvri

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. To je zelo pomembno, saj uporaba več zdravil hkrati lahko okrepi ali oslabi njihov učinek. Zdravila Pixuvri se ne sme jemati skupaj z drugimi zdravili, razen če vam zdravnik ne pove, da je to varno. Zlasti pazite, da obvestite svojega zdravnika, če trenutno jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli izmed naslednjih zdravil:

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete zdravila, kot so:

- varfarin za preprečevanje nastanka krvnih strdkov;
- teofilin za zdravljenje pljučnih bolezni, kot sta emfizem ali astma;
- amitriptilin za zdravljenje depresije;
- olanzapin, klozapin za zdravljenje shizofrenije ali manične depresije;
- haloperidol za zdravljenje tesnobe in nespečnosti;
- ondansetron za preprečevanje slabosti in bruhanja med kemoterapijo;
- propranolol za zdravljenje visokega krvnega pritiska.

Zdravilo Pixuvri skupaj s hrano in pijačo

Po zdravljenju z zdravilom vam ni treba spremeniti prehrane, razen če vam tega ne naroči zdravnik.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila Pixuvri se ne sme dajati nosečnicam, saj lahko škodi nerojenim otrokom. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Med uporabo zdravila Pixuvri in do 6 mesecev po njej morate uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. To velja za ženske v rodni dobi ter moške, ki prejemajo zdravilo Pixuvri in bi lahko spočeli otroka.

Med zdravljenjem z zdravilom Pixuvri ne dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo Pixuvri vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Informacije za bolnike na dieti z malo natrija

Po redčenju zdravilo vsebuje približno 1000 mg (43 mmol) natrija na odmerek. Bolniki na dieti z malo natrija morajo to upoštevati.

3. Kako uporabljati zdravilo Pixuvri

Koliko zdravila Pixuvri se daje

Količina (odmerek) zdravila Pixuvri, ki vam jo bodo dali, je odvisna od površine vašega telesa v kvadratnih metrih (m²). Ta se določi na podlagi vaše teže in višine. Upoštevali bodo tudi rezultate

krvnih preiskav in vaše zdravstveno stanje. Priporočeni odmerek je 50 mg/m². Zdravnik bo med zdravljenjem odmerek po potrebi prilagodil.

Prav tako bo zdravnik opravil nekatere preiskave, preden vam bodo dali zdravilo Pixuvri.

Kako pogosto se daje zdravilo Pixuvri

Zdravilo Pixuvri se daje 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla, do največ 6 ciklov.

Pred infundiranjem vam bodo morda dali zdravila za preprečevanje ali zmanjšanje morebitnih reakcij na zdravilo Pixuvri, kot so zdravila za preprečevanje slabosti.

Kako se daje zdravilo Pixuvri

Zdravilo Pixuvri se daje s kapanjem v veno (z intravenskim infundiranjem). To bosta opravila medicinska sestra ali zdravnik.

Kako dolgo traja infundiranje

Infundiranje traja približno eno uro, razen če ni navedeno drugače.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Reakcije na infundiranje

Med infundiranjem zdravila Pixuvri se lahko na mestu injiciranja redko pojavi bolečina/rdečica. Osebi, ki vam daje infuzijo, takoj povejte, če čutite bolečino ali če mesto injiciranja postane rdeče. Infundiranje bo morda treba upočasniti ali prekiniti. Infundiranje se lahko nadaljuje, ko ti simptomi izginejo ali se izboljšajo.

Zdravilo Pixuvri je temno modre barve, zato lahko nekaj dni po prejemanju zdravila Pixuvri vaša koža postane modrikasta, modrikast pa lahko postane tudi vaš urin. Sprememba barve kože na splošno izgine po nekaj dneh do nekaj tednih po izločitvi zdravila iz telesa.

Okužbe

Povejte zdravniku, če se po zdravljenju z zdravilom Pixuvri pojavijo kakršni koli simptomi okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, mrzlica, težave pri dihanju, kašelj, rane v ustih, težave pri požiranju ali huda driska). Po zdravljenju z zdravilom Pixuvri se boste morda lažje okužili.

Srce

Obstaja možnost, da se črpanje srca zaradi zdravljenja poslabša ali pa da se pojavi resna bolezen, imenovana srčno popuščanje, zlasti če je bilo delovanje vašega srca oslabiljeno že ob začetku zdravljenja z zdravilom Pixuvri. Če se pojavi kakršen koli znak ali simptom vpliva na srce, bo zdravnik spremljal delovanje vašega srca.

Povejte zdravniku, če mislite, da imate katero koli izmed naslednjih reakcij:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- slabost, bruhanje,
- sprememba barve kože,
- izpadanje ali izguba las,
- nenormalno obarvanje urina,
- telesna šibkost,
- majhno število levkocitov, majhno število eritrocitov (anemija) in majhno število trombocitov v krvi (morda bo potrebna transfuzija).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov):

- okužbe, kot so okužbe pljuč, okužbe kože, okužbe z majhnim številom levkocitov, kandidoza,
- zvišana telesna temperatura,
- motnje okušanja,
- nenormalni občutki na koži, kot so otrplost, mravljinčenje ali zbadanje (parestezija),
- glavobol,
- zaspanost,
- utrujenost,
- vnetje oči (konjunktivitis),
- driska,
- bolečina v trebuhu,
- okužba in/ali nastanek razjed v grlu in ustih,
- suha usta, zaprtje, prebavne težave, izguba apetita,
- spremembe na koži, kot so rdečica ali srbenje, spremembe na nohtih,
- poškodbe srca, zmanjšanje zmoglosti za črpanje krvi, blokada električnih signalov v srcu, neenakomeren ali hiter srčni utrip,
- nizek krvni tlak,
- sprememba barve ven, bleda koža,
- zasoplost, kašelj,
- kri v urinu,
- prevelika količina beljakovin v urinu,
- otekanje nog, gležnjev ali drugih delov telesa,
- bolečine v kosteh,
- bolečine v prsnem košu,
- znižane ravni fosfata v krvi,
- nenormalni rezultati krvnih preiskav delovanja jeter ali ledvic.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 1000 bolnikov):

- hude okužbe, kot so septični šok, bronhitis, pljučnica, kandidoza, flegmona, meningitis, gastroenteritis,
- virusne okužbe, kot je pasovec, ali ponovna aktivacija drugih virusov, kot je herpes v ustih,
- nervoznost, nespečnost,
- izguba energije,
- omotica, vrtoglavica,
- suhe oči,
- otrplost ust,
- okužba roženice,
- alergija na zdravilo,
- zmanjšanje ravni kalcija in natrija v krvi, povečanje ravni sečne kisline v krvi,
- vnetje ali nabiranje tekočine okrog pljuč,
- izcejanje iz nosu,
- krvavitve, kot so krvavitve v črevesju, vijoličaste pike po telesu zaradi počenih krvnih žil,
- draženje ven,
- nočno znojenje,
- nereden srčni utrip,
- spontana erekcija,
- izpuščaj in/ali nastanek razjed na koži,
- bolečina, otekanje, šibkost, otrdelost v sklepah ali mišicah,
- zmanjšanje količine urina,
- izguba telesne teže,
- povišan bilirubin v krvi ali urinu,
- vnetje požiralnika,
- bolečina v vratu, hrbtu, udih,
- okužba nohtov,
- napredovanje novotvorb (tumorjev),
- nova rakava obolenja kostnega mozga ali krvi, kot sta akutna mieloidna levkemija (AML) ali

- mielodisplastični sindrom (MDS),
- odpoved kostnega mozga,
- povečano število eozinofilcev v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pixuvri

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Pixuvri ne vsebuje ničesar, kar preprečuje rast bakterij, zato ga je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C.

Rekonstituirana raztopina piksantrona ostane stabilna 24 ur, če je shranjena pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C) v standardnih vrečkah za infundiranje.

Zdravilo Pixuvri je namenjeno le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material, vključno z materialom, ki ste ga uporabili za rekonstitucijo, redčenje in dajanje zdravila, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pixuvri

- Zdravilna učinkovina je piksantron. Ena viala vsebuje 50 mg piksantronijevega dimaleata (kar ustreza 29 mg piksantrona). Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in natrijev klorid.

Izgled zdravila Pixuvri in vsebina pakiranja

Zdravilo Pixuvri je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Videti je kot temno moder prašek v vialah po 29 mg piksantrona. Velikost pakiranja: 1 viala.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Lancashire BL5 3XX
Velika Britanija

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Podrobna navodila za uporabnike**PRED REKONSTITUCIJO PREBERITE CELOTNA NAVODILA ZA PRIPRAVO****Posebna navodila za uporabo**

Zdravilo Pixuvri je zdravilo proti raku, ki je škodljivo za celice; pri ravnanju z njim morate biti previdni. Preprečite stik s kožo in očmi. Pri ravnanju in med postopki dekontaminacije uporabljajte rokavice, masko in zaščito za oči. Če zdravilo Pixuvri (liofilizirani prašek ali rekonstituirana raztopina) pride v stik s kožo, jo takoj operite in temeljito izperite sluznice z vodo.

Rekonstitucija/priprava za intravensko infundiranje

Ena viala zdravila Pixuvri za enkratno uporabo vsebuje piksantronijev dimaleat, ki ustreza 29 mg piksantrona. Po rekonstituciji s 5 ml 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9-odstotne) za injekcije en ml koncentrata vsebuje 5,8 mg piksantrona v obliki piksantronijevega dimaleata.

S sterilnimi postopki rekonstituirajte vsako 29-miligramsko vialo s 5 ml 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9-odstotne) za injekcije. Prašek se mora ob tresenju popolnoma raztopiti v 60 sekundah. Pri tem nastane temno modra raztopina s koncentracijo piksantrona 5,8 mg/ml.

S sterilnim postopkom odzemite prostornino, ki jo potrebujete za želeni odmerek (na podlagi

koncentracije 5,8 mg/ml), in jo prenesite v 250-mililitrsko vrečko za infundiranje z 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9-odstotne) za injekcije. Združljivosti z drugimi redčili niso ugotavljali. Po prenosu temeljito premešajte vsebino vrečke za infundiranje. Zmes mora biti temno modra raztopina. Med dajanjem razredčene raztopine zdravila Pixuvri je treba uporabiti linijski filter iz polietersulfona z velikostjo por 0,2 µm.

Pogoji shranjevanja med uporabo

Zdravilo Pixuvri ne vsebuje ničesar, kar preprečuje rast bakterij, zato ga je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C.

Rekonstituirana in razredčena raztopina ostane stabilna 24 ur, če je shranjena pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) in izpostavljena dnevni svetlobi v standardnih vrečkah za infundiranje iz polietilena (PE).

Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Pixuvri je citotoksično. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Naprave in površine, ki so kontaminirane z zdravilom Pixuvri, je treba očistiti z raztopino natrijevega hipoklorita (100 µl vode in 20 µl natrijevega hipoklorita [7 ± 2 % razpoložljivega klora] za 0,58 mg zdravila Pixuvri).

Opremo, kot so viala, igle in brizge, ki so bile uporabljene za dajanje zdravila Pixuvri, je treba obravnavati kot toksične odpadke.