

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pixuvri 29 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje pixantroni dimaleas v množství, které odpovídá pixantronum 29 mg.

Po rekonstituci jeden ml koncentrátu obsahuje pixantroni dimaleas v množství, které odpovídá pixantronum 5,8 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 39 mg sodíku.

Po rekonstituci a naředění obsahuje tento léčivý přípravek přibližně 1 g (43 mmol) sodíku v jedné dávce, což odpovídá 50 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Tmavě modrý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pixuvri je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s opakovaně relabujícími nebo refrakterními agresivními non-hodgkinskými lymfomy z B-buněk (NHL). Přínos léčby pixantronem jakožto léčby páté nebo vyšší linie chemoterapie u pacientů, kteří nereagovali na poslední léčbu, nebyl dosud stanoven.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Pixuvri musí podávat lékaři, kteří jsou dobře obeznámeni s použitím antineoplastických látek a mají vybavení k pravidelnému sledování klinických, hematologických a biochemických parametrů v průběhu léčby a po ní (viz bod 6.6).

Dávkování

Doporučená dávka je 50 mg/m² pixantronu v 1., 8. a 15. dni každého 28denního cyklu po dobu 6 cyklů.

Všimněte si:

Doporučená dávka v EU se vztahuje k bázi léčivé látky (pixantronu). Výpočet konkrétní dávky, kterou je třeba pacientovi podat, musí vycházet ze síly rekonstituovaného roztoku, který obsahuje 5,8 mg/ml pixantronu, a z doporučené dávky 50 mg/m². V některých studiích a publikacích doporučená dávka vychází z formy soli (pixantron-dimaleinát).

Dávku však je třeba před zahájením každého cyklu upravit na základě hodnot krevního obrazu v době jejich nejhlubšího poklesu (nadir) nebo na základě maximální toxicity zjištěné v předchozím cyklu terapie. Množství přípravku Pixuvri v miligramech, které se má pacientovi podat, se má určit na základě plochy povrchu těla pacienta. Plocha povrchu těla se má stanovit pomocí institucionální normy pro jeho výpočet a má se při tom použít tělesná hmotnost naměřená v 1. den každého cyklu.

U obézních pacientů se doporučuje postupovat s jistou obezřetností, neboť údaje o dávkování na základě plochy tělesného povrchu jsou u této skupiny velmi omezené.

Pokyny k úpravě dávkování

Úprava dávkování a načasování následných dávek se mají určit klinickým posouzením v závislosti na stupni a délce trvání myelosuprese. V následných cyklech je obvykle možné opět použít předchozí dávku, pokud se počty bílých krvinek a krevních destiček navrátily k přijatelným hodnotám.

Je-li v 1. dni jakéhokoli cyklu absolutní počet neutrofilů (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$ anebo je počet krevních destiček $< 75 \times 10^9/l$, doporučuje se léčbu odložit, dokud se hodnota ANC nevrátí k $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet krevních destiček k $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tabulky 1 a 2 jsou doporučeny jako vodítka k úpravám dávkování v 8. a 15. dni 28denních cyklů.

Tabulka 1 Úpravy dávkování kvůli hematologické toxicitě v 8. a 15. dni jakéhokoli cyklu			
Stupeň	Počet krevních destiček	Absolutní počet neutrofilů	Úprava dávkování
1–2	$LLN^* - 50 \times 10^9/l$	$LLN - 1,0 \times 10^9/l$	Žádná změna dávky ani schématu léčby.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Odložit léčbu, dokud se počet krevních destiček nevrátí na $\geq 50 \times 10^9/l$ a hodnota ANC** na $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Odložit léčbu, dokud se počet krevních destiček nevrátí na $\geq 50 \times 10^9/l$ a hodnota ANC** na $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Snížit dávku o 20 %.
* LLN: Spodní limit normálního rozmezí (Lower Limit of the Normal range)			
** ANC: Absolutní počet neutrofilů (Absolute Neutrophil Count)			

Tabulka 2 Úpravy léčby kvůli nehematologické toxicitě	
Toxicita	Úprava
Jakákoli jiná než srdeční toxicita stupně 3 nebo 4 související s léčivem, kromě nauzey a zvracení	Odložit léčbu, dokud se stav neupraví na stupeň 1. Snížit dávku o 20 %.
Jakákoli kardiovaskulární toxicita NYHA* stupně 3 nebo 4 nebo přetrvávající pokles LVEF**	Odložit léčbu a sledovat stav pacienta, dokud se neupraví. Zvážit přerušení léčby při přetrvávajícím poklesu LVEF** o hodnotě $\geq 15 \%$ výchozí hodnoty.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: Ejekční frakce levé komory (Left Ventricular Ejection Fraction)	

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Pixuvri u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku od 65 let) není zapotřebí žádná zvláštní úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku Pixuvri u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla dosud stanovena. Pacienti s hodnotou sérového kreatininu > 2 násobek horního limitu normálního rozmezí (Upper Limit of the Normal range (ULN)) byli z randomizovaných studií vyloučeni. Proto se má přípravek Pixuvri používat u pacientů s poruchou funkce ledvin obezřetně.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Bezpečnost a účinnost přípravku Pixuvri u pacientů s poruchou jaterních funkcí nebyla dosud

stanovena. Přípravek Pixuvri se má používat obezřetně u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Přípravek Pixuvri se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou exkretční funkce jater (viz bod 4.3).

Pacienti se špatným výkonnostním stavem

V současnosti nejsou k dispozici žádné informace o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se špatným výkonnostním stavem (ECOG > 2). Při léčbě těchto pacientů se má postupovat obezřetně.

Způsob podání

Přípravek Pixuvri je určen pouze k intravenóznímu podání. Bezpečnost intratekálního podání nebyla dosud stanovena.

Přípravek Pixuvri je určen k podání formou pomalé intravenózní infuze s použitím in-line filtru (po dobu nejméně 60 minut) pouze po rekonstituci v 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a po dalším naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) na konečný objem 250 ml.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na pixantron-dimaleinát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Imunizace živými virovými vakcínami
- Závažná myelosuprese
- Těžká porucha funkce jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Veškeré úvodní léčbě přípravkem Pixuvri má předcházet pečlivé výchozí vyšetření krevního obrazu, hladiny celkového bilirubinu v séru, hladiny celkového kreatininu v séru a srdeční funkce změřením ejekční frakce levé komory (LVEF).

Myelosuprese

Může se vyskytnout závažná myelosuprese. U pacientů léčených přípravkem Pixuvri existuje pravděpodobnost výskytu myelosuprese (neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie a lymfopenie), přičemž převažujícím projevem je neutropenie. Při doporučené dávce a schématu léčby je neutropenie obvykle přechodná, dosahuje nejnižších hodnot (nadiru) v období mezi 15.–22. dnem po podání léčiva v 1., 8. a 15. dni a k upravení stavu obvykle dojde do 28. dne.

Je nutné pečlivě sledovat krevní obraz, včetně počtu leukocytů, červených krvinek, krevních destiček a absolutního počtu neutrofilů. Je možné použít rekombinantní hematopoetické růstové faktory v souladu s institucionálními pokyny nebo pokyny Evropské společnosti pro lékařskou onkologii (European Society for Medical Oncology, ESMO). Mají se zvážit úpravy dávkování (viz bod 4.2).

Kardiotoxicita

Během léčby přípravkem Pixuvri nebo po ní se mohou vyskytnout změny srdeční funkce, včetně snížení ejekční frakce levé komory nebo fatálního městnavého srdečního selhání.

Aktivní nebo skryté kardiovaskulární onemocnění, předchozí léčba antracykliny nebo antracendiony, předchozí nebo souběžná radioterapie aplikovaná na oblast mediastinu nebo souběžné užívání jiných kardiotoxických léčivých přípravků může zvýšit riziko kardiotoxicity. Kardiotoxicita se může při používání přípravku Pixuvri objevit nezávisle na přítomnosti rizikových srdečních faktorů.

U pacientů se srdečním onemocněním nebo rizikovými faktory, jako jsou výchozí hodnota LVEF < 45 % při radionuklidové ventrikulografii (MUGA scan), klinicky významné kardiovaskulární abnormality (odpovídající stupni 3 nebo 4 dle New York Heart Association, NYHA), infarkt myokardu v posledních 6 měsících, závažná arytmie, nekontrolovaná hypertenze, nekontrolovaná

angina pectoris nebo předchozí kumulativní dávky doxorubicinu či jeho ekvivalentu přesahující 450 mg/m², má léčbě přípravkem Pixuvri předcházet pečlivé zvážení poměru přínosů a rizik.

Před zahájením léčby a během léčby přípravkem Pixuvri se má sledovat srdeční funkce. Jestliže se během léčby projeví kardiotoxicita, musí se zvážet poměr přínosů a rizik pokračování v léčbě přípravkem Pixuvri.

Sekundární malignita

Rozvoj hematologických malignit, jako je sekundární akutní myeloidní leukémie (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), představuje známé riziko spojené s léčbou antracykliny nebo jinými inhibitory topoizomerázy II. K výskytu sekundárního nádorového onemocnění včetně AML a MDS může dojít během léčby přípravkem Pixuvri nebo po ní.

Infekce

V průběhu klinických studií byly hlášeny infekce, včetně pneumonie, celulitidy, bronchitidy a sepse (viz bod 4.8). Infekce byly spojeny s hospitalizací, septickým šokem a úmrtím. Pacienti s neutropenií jsou náchylnější k infekcím, přestože v klinických studiích nedošlo ke zvýšenému výskytu atypických, obtížně léčitelných infekcí, jako jsou systémové mykotické infekce či infekce oportunními organismy, např. *Pneumocystis jiroveci*.

Přípravek Pixuvri se nemá podávat pacientům s aktivní závažnou infekcí ani pacientům s opakovanými či chronickými infekcemi v anamnéze nebo se základním onemocněním, které je může dále učinit náchylnými k závažné infekci.

Syndrom nádorového rozpadu

Pixantron může vyvolat hyperurikémii následkem rozsáhlého katabolismu purinů, který doprovází rychlý rozklad neoplastických buněk vyvolaný léčivem (syndrom rozpadu tumoru), a může vést k nerovnováze elektrolytů, jež může mít za následek poškození ledvin. U pacientů s vysokým rizikem rozpadu tumoru (zvýšení LDH, velký objem tumoru, vysoká výchozí hladina kyseliny močové nebo hladiny fosfátů v séru) by se měly po léčbě vyšetřit hladiny kyseliny močové, draslíku, fosforečnanu vápenatého a kreatininu v krvi. Hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem nebo jinou látkou k zabránění hyperurikémie může minimalizovat možné komplikace syndromu nádorového rozpadu.

Imunizace

Imunizace může být neúčinná, je-li podána během léčby přípravkem Pixuvri. Imunizace živými virovými vakcínami je kontraindikována kvůli imunosupresi spojené s léčbou přípravkem Pixuvri (viz bod 4.3).

Extravazace

Dojde-li k extravazaci, má se podávání přípravku okamžitě přerušit a přípravek se má znovu začít podávat do jiné žíly. Nepuchýřotvorné vlastnosti přípravku Pixuvri minimalizují riziko místní reakce po extravazaci.

Prevence fotosenzitivních reakcí

Fotosenzitivita představuje potenciální riziko na základě neklinických údajů *in vitro* a *in vivo*. V programu klinického hodnocení byl hlášen jeden případ fotosenzitivní reakce hodnocený jako nezávažný a se zotavením pacienta. Pacientům se má jako preventivní opatření doporučit, aby dodržovali postupy ochrany před slunečním zářením, včetně nošení ochranného oblečení a používání ochranných kosmetických prostředků. Protože většina fotosenzitivních reakcí vyvolaných léčivými přípravky je způsobena vlnovými délkami v rozmezí UV-A, doporučují se ochranné kosmetické prostředky, které silně absorbují UV-A záření.

Pacienti na dietě s nízkým obsahem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje po naředění přibližně 1000 mg (43 mmol) sodíku v jedné dávce. To je třeba brát v úvahu u pacientů, kteří drží dietu s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U člověka nebyly hlášeny žádné lékové interakce a nebyly provedeny žádné studie vzájemných lékových interakcí.

Studie inhibice *in vitro*

Studie *in vitro* s nejběžnějšími izoformami lidského cytochromu P450 (zahrnující CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) ukázaly možnou inhibici smíšeného typu CYP1A2 a CYP2C8, která může mít klinický význam. Nebyly pozorovány žádné jiné klinicky významné interakce s izoformami CYP450.

Theofylin: při současném podávání léčivého přípravku theofylinu s úzkým terapeutickým indexem, který je metabolizován především CYP1A2, existují teoretické obavy, že může dojít k zvýšení koncentrace tohoto substrátu vedoucí k toxicitě theofylinu. Hladina theofylinu se má pečlivě sledovat v týdnech následujících bezprostředně po zahájení souběžné léčby přípravkem Pixuvri.

Warfarin je částečně metabolizován pomocí CYP1A2, a proto existují teoretické obavy týkající se souběžného podávání tohoto léčivého přípravku a účinku, jaký může mít inhibice jeho metabolismu na jeho zamýšlené působení. Ve dnech následujících bezprostředně po zahájení souběžné léčby přípravkem Pixuvri se mají sledovat koagulační parametry, konkrétně mezinárodní normalizovaný poměr (INR).

Amitriptylin, haloperidol, klozapin, ondansetron a propranolol jsou metabolizovány pomocí CYP1A2, a proto existují teoretické obavy, že souběžné podávání přípravku Pixuvri může zvýšit hladiny tohoto léčivého přípravku v krvi.

Přestože riziko inhibice CYP2C8 pixantronem nebylo možné určit, je třeba postupovat obezřetně při souběžném podávání látek, které jsou metabolizovány především pomocí CYP2C8, jako *repaglidinu, rosiglitazonu nebo paklitaxelu*, např. pečlivě sledovat nežádoucí účinky.

Na základě studií *in vitro* se zjistilo, že pixantron je substrátem membránových transportních proteinů P-gp/BRCP a OCT1 a látky, které inhibují tyto transportéry, mají potenciální schopnost snížit vychytávání pixantronu játry a účinnost exkrece pixantronu. Při souběžném podávání látek, které inhibují tyto transportéry, jako jsou cyklosporin A nebo takrolimus běžně používané ke zvládnutí reakce štěpu proti hostiteli a přípravky proti HIV, jako jsou ritonavir, sachinavir nebo nelfinavir, se má pečlivě sledovat krevní obraz.

Dále se má postupovat s obezřetností při kontinuálním podávání pixantronu souběžně s induktory efluxních transportérů, jako jsou rifampicin, karbamazepin a glukokortikoidy, neboť může dojít k zvýšenému vylučování pixantronu a následnému poklesu systémové expozice.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku a jejich partnerům se má doporučit, aby se vyvarovali těhotenství.

Ženy a muži musí během léčby (a ještě 6 měsíců po ukončení terapie) používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání pixantronu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Pixuvri se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Pixuvri/jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem Pixuvri přerušeno.

Fertilita

Po opakovaném podání přípravku Pixuvri v dávkách 0,1 mg/kg/den byla u psů zaznamenána atrofie varlat závislá na dávce. U člověka tento účinek nebyl dosud vyhodnocen. Stejně jako jiné látky z obecné třídy látek poškozujících deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) může být přípravek Pixuvri spojen

s poruchou fertility. Jelikož nebyl stanoven jeho účinek na fertilitu, je třeba pacientům mužského pohlaví v rámci bezpečnosti doporučit, aby používali během léčby a rovněž po dobu 6 měsíců po jejím ukončení antikoncepční metody (přednostně bariérové), což umožní dozrání nových spermií. Aby se zamezilo riziku dlouhodobé neplodnosti, má se zvážit uchování spermatu ve spermabance.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, zda přípravek Pixuvri má nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším toxickým účinkem je myelosuprese, zejména linie neutrofilů. Přestože je výskyt myelosuprese s klinickými následky poměrně nízký, pacienti léčení přípravkem Pixuvri byli pečlivě sledováni pomocí častých vyšetření krevního obrazu, zejména s ohledem na neutropenii. Výskyt závažných infekcí byl nízký a oportunní infekce spojené s imunokompromitací nebyly pozorovány. Přestože výskyt kardiotoxicity projevující se městnavým selháním srdečním se zdá být nižší, než by se předpokládalo u příbuzných léčivých přípravků, např. antracyklinů, doporučuje se sledovat hodnotu LVEF buď pomocí MUGA scanů, nebo echokardiografického vyšetření (ECHO), aby se vyšetřila subklinická kardiotoxicita. Zkušenosti s pixantronem jsou omezeny na pacienty s hodnotou LVEF $\geq 45\%$, přičemž většina pacientů vykazovala hodnoty $\geq 50\%$. Zkušenosti s podáváním přípravku Pixuvri pacientům, kteří mají významněji oslabenou srdeční funkci, jsou omezené a podávání přípravku se má provádět pouze v kontextu klinické studie. Další toxické účinky, jako jsou nauzea, zvracení a průjem, byly obecně nepříliš časté, mírné, reverzibilní, zvládnutelné a u pacientů léčených cytotoxickými látkami očekávané. Účinky na jaterní nebo ledvinné funkce byly minimální.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s používáním přípravku Pixuvri pocházejí z konečných údajů všech dokončených monoterapeutických studií (n=197). Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 3 níže, seřazené podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu dle databáze MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazené podle klesající závažnosti.

Tabulka 3
Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s přípravkem Pixuvri
v dokončených monoterapeutických studiích s přípravkem Pixuvri seřazené
dle četnosti

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	<i>Časté</i>	Neutropenická infekce, infekce dýchacích cest, infekce, sepse
	<i>Méně časté</i>	Bronchitida, kandidóza, celulitida, herpes zoster, meningitida, infekce nehtů, orální mykotická infekce, orální herpes, pneumonie, gastroenteritida způsobená bakteriemi rodu Salmonella, septický šok
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<i>Méně časté</i>	Progrese novotvarů Sekundární malignita (zahrnující hlášení výskytu AML a MDS)
Poruchy krve a lymfatického systému*	<i>Velmi časté</i>	Neutropenie, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie
	<i>Časté</i>	Febrilní neutropenie, porucha krve
	<i>Méně časté</i>	Selhání kostní dřeně, eozinofilie
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté</i>	Hypersenzitivita na léčivý přípravek
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Časté</i>	Anorexie, hypofosfatemie
	<i>Méně časté</i>	Hyperurikémie, hypokalcemie, hyponatremie
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté</i>	Úzkost, nespavost, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Poruchy vnímání chuti, parestézie, bolest hlavy, somnolence
	<i>Méně časté</i>	Závratě, letargie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Konjunktivitida
	<i>Méně časté</i>	Suché oko, keratitida
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté</i>	Vertigo
Srdeční poruchy*	<i>Časté</i>	Dysfunkce levé komory, srdeční porucha, městnavé selhání srdeční, raménkový blok, tachykardie
	<i>Méně časté</i>	Arytmie
Cévní poruchy	<i>Časté</i>	Bledost, změna zabarvení žil, hypotenze
	<i>Méně časté</i>	Žilní poruchy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Časté</i>	Dušnost, kašel
	<i>Méně časté</i>	Pleurální výpotek, pneumonitida, rinorea
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Nauzea, zvracení
	<i>Časté</i>	Stomatitida, průjem, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech, dyspepsie
	<i>Méně časté</i>	Ezofagitida, orální parestézie, krvácení z rektu
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Méně časté</i>	Hyperbilirubinémie, hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáně*	<i>Velmi časté</i>	Změna zabarvení kůže, alopecie
	<i>Časté</i>	Erytém, poruchy nehtů, svědění
	<i>Méně časté</i>	Noční pocení, petechie, makulární vyrážka, kožní vřed
Poruchy svalové a kosterní	<i>Časté</i>	Bolest kostí

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s přípravkem Pixuvri v dokončených monoterapeutických studiích s přípravkem Pixuvri		
Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
soustavy a pojivové tkáně	<i>Méně časté</i>	Bolest kloubů, artritida, bolest zad, svalová slabost, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální ztuhlost, bolest šije, bolesti v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Velmi časté</i>	Chromaturie
	<i>Časté</i>	Proteinurie, hematurie
	<i>Méně časté</i>	Oligurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Méně časté</i>	Spontánní erekce penisu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté</i>	Astenie
	<i>Časté</i>	Únava, zánět sliznic, horečka, bolest na hrudi, otok
	<i>Méně časté</i>	Zimnice, chlad v místě vpichu, lokální reakce
Vyšetření	<i>Časté</i>	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi
	<i>Méně časté</i>	Bilirubin v moči, zvýšená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšený počet neutrofilů, snížení tělesné hmotnosti

* Nežádoucí účinky podrobněji probrány níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické toxické účinky a komplikace neutropenie

Hematologické toxické účinky byly nejčastěji se vyskytující pozorovanou toxicitou, avšak byly obecně snadno zvládnutelné pomocí faktorů stimulujícího granulocytární kolonie (G-CSF) a podpurné transfuze dle potřeby. Zatímco se v randomizované klinické studii vyskytovala neutropenie stupně 3–4 častěji u jedinců používajících přípravek Pixuvri, ve většině případů byla bez komplikací, nekumulativní a spojená s nízkým výskytem febrilní neutropenie nebo infekcí, z nichž žádná nevedla k fatálnímu důsledku. Důležité však je, že obvykle nebyla zapotřebí podpora růstovým faktorem a transfúze červených krvinek a krevních destiček byly méně časté. (Viz bod 4.4)

Srdeční toxicita

Ve studii PIX 301 došlo u 13 pacientů (19,1 %) ve skupině s přípravkem Pixuvri k snížení ejekční frakce. U 11 pacientů léčených přípravkem Pixuvri byly tyto příhody stupně 1–2 a u 2 pacientů stupně 3; tyto příhody byly přechodné a nezávislé na dávce přípravku Pixuvri. Případy srdečního selhání (výrazy dle databáze MedDRA srdeční selhání, akutní srdeční selhání a městnavé srdeční selhání) se vyskytly u 6 pacientů (8,8 %) léčených přípravkem Pixuvri (2 pacienti se stupněm 1–2, 1 pacient se stupněm 3 a 3 pacienti se stupněm 5, z nichž 2 případy byly považovány za nesouvisející). Tři pacienti léčení přípravkem Pixuvri (4,4 %) vykazovali tachykardii, arytmií, sinusovou tachykardii, supraventrikulární tachykardii nebo bradykardii. U většiny pacientů bylo předchozí podání doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu v dávce až 450 mg/m².

Doporučuje se provést výchozí vyšetření srdce pomocí MUGA scanu nebo vyšetření ECHO, zejména u pacientů s rizikovými faktory pro zvýšenou srdeční toxicitu. U pacientů s rizikovými faktory, jako je předchozí vysoká kumulativní expozice antracyklinům nebo významné, již existující srdeční onemocnění, se má zvážit opakované stanovení ejekční frakce levé komory pomocí MUGA scanu nebo echokardiografie. (Viz bod 4.4)

Jiné časté toxické účinky

Změna zabarvení kůže a chromaturie jsou známé účinky související s podáváním přípravku Pixuvri, v důsledku zbarvení této sloučeniny (modré). Změna zabarvení kůže obvykle vymizí během několika dnů až týdnů, jakmile je léčivý přípravek vyloučen z těla.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

V programu klinických studií byl hlášen jeden případ předávkování přípravkem Pixuvri bez hlášených průvodních nežádoucích účinků.

V klinických studiích se zvyšováním dávky se při podání jednotlivé dávky pixantronu až do množství 158 mg/m² nevyskytly důkazy svědčící o toxicitě související s dávkou.

V případě předávkování se doporučuje podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, antracykliny a příbuzné látky.

ATC kód: L01DB11

Mechanismus účinku

Léčivou látkou přípravku Pixuvri je pixantron, cytotoxický aza-antracendion.

Na rozdíl od schválených antracyklinů (doxorubicin a jiné) a antracendionů (mitoxantron) je pixantron pouze slabý inhibitor topoizomerázy II. Navíc pixantron na rozdíl od antracyklinů či antracendionů přímo alkyluje DNA, čímž vytváří stabilní DNA adukty a dvouvláknové zlomy. Navíc, protože pixantron obsahuje ve struktuře kruhu heteroatom dusíku a nemá ketonové skupiny, vykazuje menší potenciální schopnost produkovat reaktivní formy kyslíku, vázat železo a vytvářet metabolity alkoholu, které se považují za příčinu kardiotoxicity antracyklinů. Díky této jedinečné struktuře vyvolal pixantron na zvířecích modelech minimální kardiotoxicitu v porovnání s doxorubicinem či mitoxantronem.

Souhrnná retrospektivní populační analýza FK/FD fáze 1 klinických studií a režimů kombinované léčby (fáze 1/2) prokázaly, že doba přežití bez progresu a neutropenie stupně 2–3 souvisely s expozicí přípravku Pixuvri.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Pixuvri jako monoterapie byla hodnocena v multicentrické, randomizované, aktivně kontrolované klinické studii u pacientů s relabujícím či refrakterním agresivním non-hodgkinským lymfomem, kteří již podstoupili nejméně dvě předchozí terapie (PIX301). V této studii bylo randomizováno 140 pacientů (1:1) do skupiny léčené buď přípravkem Pixuvri, nebo do srovnávací skupiny léčené chemoterapií s jednou látkou vybranou zkoušející osobou. Demografické údaje o pacientech a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi jednotlivými léčebnými skupinami dobře vyváženy a nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly. Celkově činil medián věku pacientů ve studii 59 let, 61 % tvořili muži, 64 % byli běloši, 76 % mělo na začátku studie onemocnění stádia III/IV dle Ann Arbor, 74 % mělo výchozí skóre Mezinárodního prognostického indexu (IPI) ≥ 2 a 60 % podstoupilo 3 a více předchozích chemoterapií. Pacienti s lymfomem z plášťových buněk nebyli do pivoťní studie zařazeni. Požadovalo se, aby byli pacienti zařazeni do studie PIX 301 citliví na předchozí léčbu antracykliny (potvrzená nebo nepotvrzená kompleťní odpověď (CR) nebo částečná odpověď (PR)).

Údaje u pacientů dříve léčených rituximabem (38 pacientů ve skupině s přípravkem Pixuvri a 39 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem) jsou omezené.¹⁰

Odpověď nádoru na léčbu vyhodnotil zaslepený nezávislý centrální hodnotící výbor dle mezinárodního pracovního semináře ke standardizaci kritérií odpovědi u NHL. U pacientů léčených přípravkem Pixuvri byl významně vyšší výskyt kompletních odpovědí a nepotvrzených kompletních odpovědí (CR/CRu) a vyšší výskyt objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) v porovnání se skupinou léčenou srovnávacím přípravkem (viz tabulku 4).

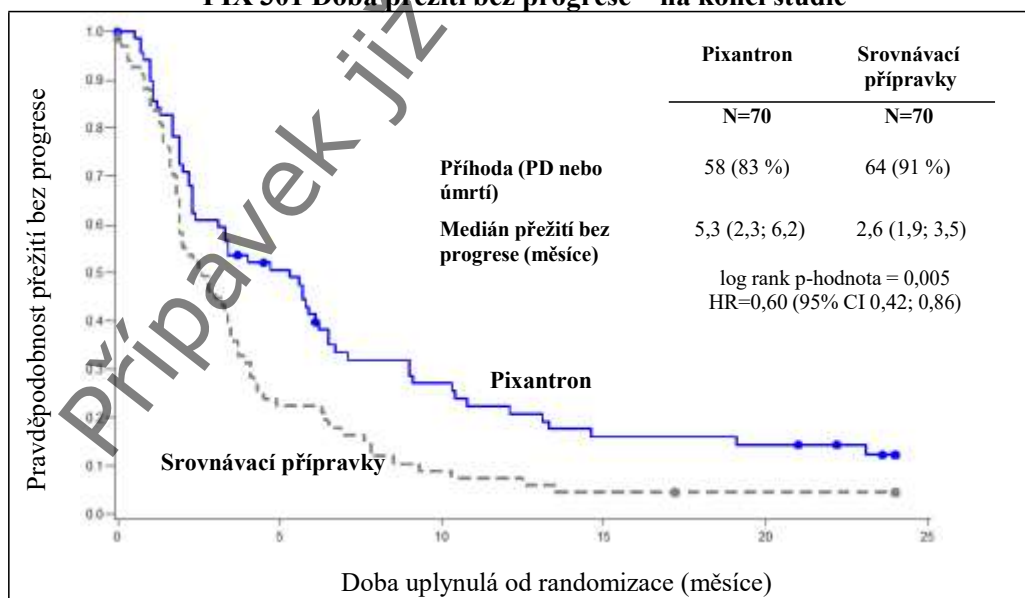
Tabulka 4						
Souhrn odpovědí dle nezávislého hodnotícího výboru (populace ITT)						
	Konec léčby			Konec studie		
	Pixuvri (n=70)	Srovnávací přípravek (n=70)	p- hodnota	Pixuvri (n=70)	Srovnávací přípravek (n=70)	p- hodnota
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
CR	8 (11,4 %)	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

K porovnání podílů ve skupině s přípravkem Pixuvri a skupině se srovnávacím chemoterapeutikem byl použit Fisherův exaktní test.

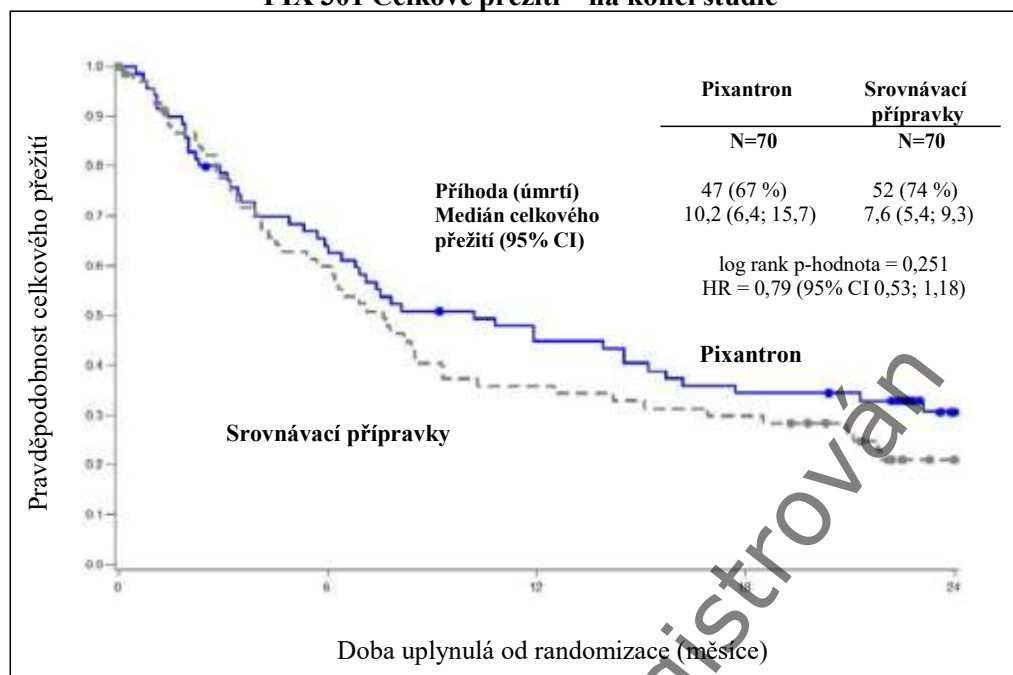
U pacientů léčených přípravkem Pixuvri došlo ke 40% prodloužení doby přežití bez progresu v porovnání s pacienty léčenými srovnávacími přípravky a medián doby přežití bez progresu byl o 2,7 měsíců delší (poměr rizik (HR)=0,60, logrank p=0,005) (viz níže obrázek 1).

Medián celkového přežití pacientů léčených přípravkem Pixuvri byl o 2,6 měsíců delší oproti pacientům léčeným srovnávacím přípravkem (HR=0,79, logrank p=0,25) (viz níže obrázek 2).

Obrázek 1
PIX 301 Doba přežití bez progresu – na konci studie



Obrázek 2
PIX 301 Celkové přežití – na konci studie



Výsledky u pacientů předléčených rituximabem nadále ukazují větší přínos léčby přípravkem Pixuvri oproti srovnávacímu přípravku s ohledem na výskyt celkové odpovědi na léčbu (31,6 % u přípravku Pixuvri oproti 17,9 % u srovnávacího přípravku) a medián přežití bez progresu (3,3 měsíce u přípravku Pixuvri oproti 2,5 měsíce u srovnávacího přípravku). Přínos přípravku Pixuvri však dosud nebyl stanoven při použití jako léčba páté a vyšší linie u pacientů nereagujících na poslední terapii a údaje u této skupiny pacientů jsou velmi omezené.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pixuvri u všech podskupin pediatrické populace v léčbě non-Hodgkinova lymfomu. (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Plazmatické koncentrace pixantronu dosáhly po intravenózním podání maximální koncentrace na konci infuze a poté polyexponenciálně klesaly. Farmakokinetika přípravku Pixuvri byla v rozmezí dávek 3 mg/m² až 105 mg/m² nezávislá na dávce a nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly při podávání tohoto léčivého přípravku samostatně nebo ve studiích kombinací přípravků. Průměrné expozice při samostatném podávání přípravku představovaly:

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

Dle analýzy populačních FK údajů byl pro cílovou zaznamenanou dávku 50 mg/m² pixantronu medián expozice v 28denním cyklu 6320 ng.h/ml (90% CI, 5990–6800 ng.h/ml), při 3 dávkách / 4týdenní cyklus.

Distribuce

Přípravek Pixuvri má velký distribuční objem 25,8 l a je přibližně z 50 % vázán na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Acetylované metabolity jsou hlavními produkty biotransformace pixantronu. Nicméně za podmínek *in vitro* byla přeměna pixantronu na acetylované metabolity prostřednictvím NAT1 nebo NAT2 velmi omezená. Do lidské moči se látka vylučovala převážně nezměněná a byla nalezena pouze velmi malá množství acetylovaných metabolitů fáze I a fáze II. Proto se zdá, že metabolismus není důležitou cestou eliminace pixantronu. Acetylované metabolity byly farmakologicky neaktivní a metabolicky stabilní.

Eliminace

Pixantron má střední až vysokou celkovou plazmatickou clearance o hodnotě 72,7 l/h a nízkou renální exkreci odpovídající méně než 10 % podané dávky za 0–24 hodin. Terminální poločas se pohyboval v rozmezí od 14,5 do 44,8 h s průměrnou hodnotou 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34 %) a mediánem 21,2 h. Díky omezenému podílu renální clearance je plazmatická clearance převážně nerenální. Přípravek Pixuvri může být metabolizován v játrech a/nebo vylučován v žluči. Jelikož se metabolismus zdá být omezený, může být hlavní cestou eliminace vylučování nezměněného pixantronu žlučí. Jaterní clearance se blíží průtoku plazmy játry, což naznačuje vysoký extrakční poměr v játrech, a tudíž účinnou eliminaci mateřské léčivé látky. Vychytávání pixantronu játry se děje pravděpodobně prostřednictvím aktivních transportérů OTC1 a vylučování žlučí prostřednictvím transportérů P-gp a BCRP.

Pixantron měl pouze slabou nebo žádnou schopnost inhibovat transportní mechanismus P-gp, BCRP a BSEP *in vitro*.

Pixantron inhiboval *in vitro* transport metforminu prostřednictvím OTC1, avšak nepředpokládá se, že bude inhibovat OTC1 *in vivo* za klinicky relevantních podmínek.

Pixantron byl *in vitro* slabým inhibitorem transportérů jaterního vychytávání OATP1B1 a OATP1B3.

Linearita / nelinearita

Farmakokinetika pixantronu se ukázala být lineární v širokém rozmezí dávek od 3 mg/m² do 105 mg/m².

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Byl pozorován vztah mezi plazmatickou expozicí pixantronu a počtem neutrofilů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po jednorázovém intravenózním podání přípravku Pixuvri v dávce 29 mg/kg a 38 mg/kg došlo u myši k okamžitým úmrtím (114 mg/m², LD10). Byl pozorován pokles počtu bílých a červených krvinek a změny v kostní dřeni, slezině, ledvinách a varlatech. Podobné nálezy byly hlášeny u potkanů a u psů při dávce 116 mg/m². U psů se bezprostředně po léčbě objevila tachykardie a změny na elektrokardiogramu (EKG).

Ve studiích s opakovanou dávkou u myši, potkanů a psů byly hlavními nálezy myelotoxicita, nefrotoxicita (s výjimkou psů) a poškození varlat.

U psů přípravek Pixuvri podaný v dávce 0,5 až 0,9 mg/kg v 6 cyklech nezpůsobil mortalitu ani závažné klinické příznaky, včetně změn EKG či tělesné hmotnosti. Samci byli na léčbu citlivější, pokud jde o snížení počtu bílých krvinek a krevních destiček (reverzibilní) a lymfoidní depleci (slezina a brzlík) a rovněž o výraznou toxicitu vůči reprodukčním orgánům, jak se u cytotoxické látky očekává. Kromě přechodného zvýšení expozice u samic po třetím cyklu nebyly pozorovány žádné výrazné rozdíly ve farmakokinetických parametrech. Samci však vykazovali nepatrně vyšší expozici než samice.

U psů neměla léčba vliv na srdce, neboť v různých obdobích léčby nebyly pozorovány žádné změny EKG, ani nebyly odhaleny žádné histopatologické či makropatologické změny na srdci. Také ledvinná funkce a histologický nález nebyly ve 4týdenní ani v 26týdenní studii ovlivněny.

Hodnotil se kardiotoxický potenciál přípravku Pixuvri v porovnání se stejně aktivními dávkami doxorubicinu a mitoxantronu v léčbě dosud neléčených myši a myši předléčených doxorubicinem. Pixantron-dimaleinát podávaný v dávce až 27 mg/kg dvakrát týdně po dobu 4 týdnů nevyvolal žádné kardiotoxické účinky, zatímco mitoxantron, jak se předpokládalo, byl ve všech testovaných dávkách (0,6, 1,6 a 1,5 mg/kg) kardiotoxický. Přípravek Pixuvri vyvolal mírnou nefropatii. Minimální kardiotoxicita přípravku Pixuvri byla rovněž prokázána v opakovaných léčebných cyklech se stejnými dávkami.

Studie genotoxicity potvrdily potenciální klastogenní účinky v savčích buňkách *in vitro* a *in vivo*. V Amesově testu byl přípravek Pixuvri mutagenní, zvyšoval počet chromozomálních aberací v lidských lymfocytech a zvýšil frekvenci výskytu mikrojader *in vivo*.

Přípravek Pixuvri působil toxicky na matku a plod u potkanů a králíků, a to i v tak nízké dávce jako je dávka 1,8 mg/kg podaná 9.–11. den březosti, přičemž vyšší dávky vedly k potratům a úplné resorpci embrya. Embryotoxicita byla charakterizována snížením průměrné hmotnosti plodu, malformacemi plodu a nedokončenou nebo opožděnou fetální osifikací. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení karcinogenního potenciálu přípravku Pixuvri. Nebyla provedena žádná studie lokální snášenlivosti.

Bylo prokázáno, že přípravek Pixuvri má *in vitro* fototoxické účinky na 3T3 buňky.

Ve studii jednotek tvořících kolonii u myši byla myelotoxicita přípravku Pixuvri a mitoxantronu podávaných v dávce LD10 (pixantron-dimaleinát 38 mg/kg a mitoxantron 6,1 mg/kg) podobná.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Monohydrát laktózy
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 let

Roztok po rekonstituci a naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a vystavení dennímu světlu ve standardních polyethylenových (PE) infuzních vacích.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s šedou butylpryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem a červeným plastovým víčkem obsahující 50 mg pixantron-dimaleinátu, což odpovídá 29 mg pixantronu. Velikost balení po 1 lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce a ředění

Asepticky přidejte do každé 29 mg injekční lahvičky 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Lyofilizovaný prášek se má za protřepávání zcela rozpustit během 60 sekund. Vznikne tmavě modrý roztok o koncentraci pixantronu 5,8 mg/ml.

Asepticky natáhněte potřebný objem pro požadovanou dávku (vycházející z koncentrace 5,8 mg/ml) a vstříkněte jej do infuzního vaku o objemu 250 ml obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Konečná koncentrace pixantronu v infuzním vaku má být nižší než 580 mikrogramů/ml na základě vstupního množství rekonstituovaného léčivého přípravku. Kompatibilita s jinými ředicími roztoky nebyla dosud stanovena. Po přidání přípravku do infuzního vaku důkladně promíchejte obsah vaku. Výsledná směs je čirý, tmavě modrý roztok.

Při podávání naředěného roztoku přípravku Pixuvri se mají používat in-line filtry o velikosti pórů 0,2 µm z polyethersulfonu.

Přípravek Pixuvri je cytotoxická látka. Zamezte kontaktu přípravku s očima nebo kůží. Při manipulaci s přípravkem Pixuvri a během dekontaminačních postupů používejte rukavice, masky a pomůcky na ochranu očí.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Pixuvri je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad včetně materiálu použitého k rekonstituci, naředění a podání přípravku musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky platnými pro cytotoxické látky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/12/764/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. května 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 06. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ SARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/ výrobců odpovědných za propouštění šarží

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pixuvri 29 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pixantronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pixantroni dimaleas v množství, které odpovídá pixantronum 29 mg. Po rekonstituci jeden ml koncentrátu obsahuje pixantroni dimaleas v množství, které odpovídá pixantronum 5,8 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktózy, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný. Obsahuje sodík; další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
Velikost balení 1 injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím proveďte rekonstituci a naředění přípravku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: Manipulujte s ní opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2° C – 8° C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/764/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pixuvri 29 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pixantronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pixantroni dimaleas v množství, které odpovídá pixantronum 29 mg. Po rekonstituci jeden ml koncentrátu obsahuje pixantroni dimaleas v množství, které odpovídá pixantronum 5,8 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktózy, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný. Obsahuje sodík; další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím proveďte rekonstituci a narezení přípravku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: Manipulujte s ní opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2° C – 8 °C).
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/12/764/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pixuvri 29 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok pixantronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pixuvri a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pixuvri používat
3. Jak se přípravek Pixuvri používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pixuvri uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pixuvri a k čemu se používá

Přípravek Pixuvri patří do farmakoterapeutické skupiny léčiv zvané „cytostatika“. Ta se používají k léčbě rakoviny.

Přípravek Pixuvri se používá k léčbě dospělých pacientů s opakovaně relabujícími nebo refrakterními agresivními non-hodgkinskými lymfomy. Přípravek Pixuvri zabíjí rakovinné buňky tím, že se naváže na jejich DNA, což vede k usmrcení těchto buněk. Používá se u pacientů, jejichž rakovina nereaguje na léčbu nebo se po léčbě jinými chemoterapeutiky znovu vrátila.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pixuvri používat

Nepoužívejte přípravek Pixuvri

- jestliže jste alergický(á) na pixantron-dimaleinát nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže Vám byla v nedávné době podána vakcína (byl(a) jste očkován(a)).
- jestliže Vám bylo sděleno, že máte přetrvávající dlouhodobě nízký počet červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček.
- jestliže máte velmi závažné jaterní potíže.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než začnete používat přípravek Pixuvri:

- jestliže Vám bylo sděleno, že máte velmi nízký počet bílých krvinek,
- jestliže máte srdeční onemocnění nebo nekontrolovaný vysoký krevní tlak, zejména pokud Vám již bylo někdy sděleno, že jste měl(a) srdeční selhání, nebo pokud jste měl(a) v posledních 6 měsících srdeční příhodu,
- jestliže máte infekci,
- jestliže jste již někdy podstoupil(a) léčbu rakoviny,
- jestliže dodržujete zvláštní dietu s omezeným příjmem sodíku,
- jestliže užíváte další léčivé přípravky, které by se mohly s přípravkem Pixuvri navzájem ovlivňovat (viz „Další léčivé přípravky“ níže).

Citlivost pokožky vůči slunečnímu záření

Během léčby pixantronem byste měl(a) minimalizovat nebo se vyhnout přírodnímu a umělým zdrojům slunečního záření (solária nebo léčba zářením UVA/B). Pokud budete vystaven(a)

slunečnímu záření, měl(a) byste nosit ochranný oděv a používat ochranné kosmetické prostředky, které silně absorbují záření UV-A.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 18 let, neboť nejsou k dispozici žádné informace o léčbě přípravkem Pixuvri u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek Pixuvri

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to nesmírně důležité, neboť užíváním několika různých léků zároveň se může účinek těchto léků zeslabovat nebo zesilovat. Proto nesmíte přípravek Pixuvri používat spolu s dalšími léky, pokud Váš lékař nepotvrdil, že je to bezpečné.

Rozhodně svého lékaře informujte, užíváte-li nebo jste v nedávné době užíval(a) kterýkoli z následujících léků:

Užíváte-li následující léky, sdělte to svému lékaři:

- warfarin k prevenci tvorby krevních sraženin,
- theofylin k léčbě plicních onemocnění jako emfyzém nebo astma,
- amitriptylin k léčbě deprese,
- olanzapin, klozapin k léčbě schizofrenie nebo bipolární afektivní poruchy,
- haloperidol k léčbě úzkosti a nespavosti,
- ondansetron k prevenci pocitu na zvracení a zvracení během chemoterapie,
- propranolol k léčbě vysokého krevního tlaku.

Přípravek Pixuvri s jídlem a pitím

Své stravovací návyky nemusíte po léčbě přípravkem Pixuvri měnit, pokud Vám to Váš lékař nenařídil.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Pixuvri se nesmí podávat těhotným ženám, neboť může způsobit poškození nenarozeného dítěte. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Během používání přípravku Pixuvri a 6 měsíců po ukončení léčby se musí používat vhodná antikoncepční opatření. Týká se to žen, které mohou otěhotnět, a mužů používajících přípravek Pixuvri, kteří jsou schopni počít dítě.

Během léčby přípravkem Pixuvri nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek Pixuvri ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Pixuvri obsahuje sodík

Po rekonstituci a naředění obsahuje tento léčivý přípravek přibližně 1 g (43 mmol) sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce. To odpovídá 50 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělé.

3. Jak se přípravek Pixuvri používá

Jaké množství přípravku Pixuvri se podává

Množství (dávka) přípravku Pixuvri, které Vám bude podáno, závisí na ploše povrchu Vašeho těla v metrech čtverečních (m²). To se určí z Vaší výšky a tělesné hmotnosti. V úvahu se rovněž vezmou výsledky krevních testů a Váš zdravotní stav. Doporučená dávka je 50 mg/m². Je-li to třeba, Váš lékař dávku během léčby upraví.

Předtím, než Vám bude přípravek Pixuvri podán, Vám Váš lékař provede určité testy.

Jak často se přípravek Pixuvri používá

Přípravek Pixuvri se podává 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu po dobu až 6 cyklů.

Před podáním infuze možná dostanete léky k prevenci a omezení možných reakcí na přípravek Pixuvri, například léky k prevenci nevolnosti.

Jak se přípravek Pixuvri podává

Přípravek Pixuvri se podává kapačkou do žíly (intravenózní infuzí). Tento úkon provede zdravotní sestra nebo lékař.

Jak dlouho bude infuze trvat

Infuze Vám bude podávána po dobu přibližně jedné hodiny, není-li určeno jinak.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Reakce na infuzi

Během podávání infuze přípravku Pixuvri se může vzácně vyskytnout bolest/zarudnutí v místě vpichu. Pokud cítíte bolest nebo místo vpichu zrudne, okamžitě to sdělte osobě, která Vám infuzi podává. Může být nutné infuzi zpomalit nebo přerušit. Poté, co tyto příznaky odezní nebo se zmírní, může se v infuzi pokračovat.

Přípravek Pixuvri má tmavě modrou barvu, a proto se u Vás po několik dní po jeho podání může rozvinout namodralé zbarvení kůže a očí a Vaše moč může mít namodralou barvu. Zbarvení kůže obvykle vymizí během několika dnů až týdnů, jakmile je léčivý přípravek vyloučen z těla.

Infekční onemocnění

Jestliže se u Vás po léčbě přípravkem Pixuvri objeví příznaky infekce (například horečka, zimnice, namáhavé dýchání, kašel, vředy v ústech, potíže s polykáním nebo závažný průjem), sdělte to svému lékaři. Poté, co Vám byl podán přípravek Pixuvri, můžete být náchylnější k infekcím.

Srdce

Existuje možnost, že by se následkem léčby snížila schopnost Vašeho srdce pumpovat krev, nebo se u Vás může dokonce rozvinout závažný stav zvaný srdeční selhání, zejména pokud máte oslabenou funkci srdce již na začátku léčby přípravkem Pixuvri. Váš lékař bude sledovat Vaše srdeční funkce, zda se neobjevují známky či příznaky poškození srdce.

Pokud se domníváte, že máte kteroukoli z následujících reakcí, sdělte to svému lékaři

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- pocit na zvracení, zvracení
- zbarvení pokožky
- prořídnutí nebo vypadání vlasů
- abnormální zbarvení moči

- fyzická slabost
- nízký počet bílých krvinek, nízký počet červených krvinek (anémie) a nízký počet krevních destiček v krvi (může být nutná transfúze).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- infekce, např. infekce plic, kožní infekce, infekce spojené s nízkým počtem bílých krvinek, kvasinková infekce
- horečka
- závažná krevní infekce (sepsa)
- poruchy vnímání chuti
- abnormální pocity na kůži, jako je pocit necitlivosti, brnění, píchání (parestázie)
- bolest hlavy
- ospalost
- únava
- zánět očí (konjunktivitida)
- průjem
- bolesti břicha
- zánět a/nebo vředy v krku a ústech
- sucho v ústech, zácpa, zažívací potíže, nechutenství
- změny na kůži jako zarudnutí a svědění kůže, změny nehtů
- poškození srdce, snížení schopnosti srdce pumpovat krev, blokáda elektrických signálů v srdci, nepravidelný nebo rychlý srdeční rytmus
- nízký krevní tlak
- změna zabarvení žil, bledá pokožka
- dušnost, kašel
- krev v moči
- nadměrné množství bílkovin v moči
- otoky nohou nebo kotníků či jiných částí těla
- bolest kostí
- bolest na hrudi
- nízké hladiny fosfátů v krvi
- abnormální výsledky jaterních krevních testů nebo ledvinových funkcí.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- závažné infekce, jako je septický šok, bronchitida (zánět průdušek), pneumonie (zánět plic), kandidóza (kvasinková infekce), celulitida (infekce podkoží), meningitida (zánět mozkových blan), gastroenteritida (zánět žaludku a střeva)
- virové infekce, jako je pásový opar, nebo reaktivace jiného viru, např. herpes v ústech
- nervozita, nespavost
- ztráta energie
- točení hlavy, závratě
- suchost oka
- necitlivost v ústech
- infekce rohovky
- alergie na léčivý přípravek
- snížení obsahu vápníku a sodíku v krvi, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi
- zánět nebo nahromadění tekutiny okolo plic
- rýma
- krvácení, např. střevní krvácení, červené skvrnky po těle v důsledku popraskání krevních cév
- podráždění žíly
- noční pocení
- nepravidelný srdeční rytmus
- spontánní erekce
- kožní vyrážka a/nebo vředy
- bolest, otoky, slabost a ztuhlost kloubů nebo svalů
- snížený výdej moči
- ztráta tělesné hmotnosti
- zvýšená hladina bilirubinu v krvi nebo moči
- zánět jícnu

- bolest šije, zad a končetin
- infekce nehtů
- progresivní novotvarů (nádorů)
- nově vzniklý zhoubný nádor kostní dřeně nebo krve, jako je akutní myeloidní leukémie (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS)
- poškození jater
- selhání kostní dřeně
- zvýšený počet eozinofilů v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pixuvri uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Pixuvri neobsahuje žádnou složku zabíjející růstu bakterií, a proto se doporučuje použít jej bezprostředně po rekonstituci. Neměly být použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

Roztok pixantronu je po rekonstituci stabilní 24 hodin při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) ve standardních infuzních vacích.

Přípravek Pixuvri je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad včetně materiálu použitého k rekonstituci, naředění a podání přípravku musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pixuvri obsahuje

Léčivou látkou je pixantronum. Jedna injekční lahvička obsahuje pixantroni dimaleas 50 mg (to odpovídá pixantronum 29 mg). Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a chlorid sodný.

Jak přípravek Pixuvri vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pixuvri je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Je to tmavě modrý prášek, který se dodává v injekčních lahvičkách obsahujících 29 mg pixantronu. Velikost balení: 1 injekční lahvička.

Držitel rozhodnutí o registraci

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

Výrobce

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
France

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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 (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podrobné pokyny pro uživatele**PŘED REKONSTITUCÍ SI PŘEČTĚTE CELÉ POKYNY K PŘÍPRAVĚ****Zvláštní opatření pro použití**

Přípravek Pixuvri je protinádorový léčivý přípravek, který poškozuje buňky, a proto je třeba při manipulaci s ním postupovat opatrně. Zamezte kontaktu přípravku s očima nebo kůží. Při manipulaci s přípravkem a během dekontaminačních postupů používejte rukavice, masky a pomůcky na ochranu očí. Pokud se přípravek Pixuvri (lyofilizovaný prášek nebo tekutý roztok po rekonstituci) dostane do styku s kůží, ihned ji omyjte a důkladně opláchněte vodou.

Rekonstituce/příprava pro intravenózní podání

Jedna injekční lahvička přípravku Pixuvri určená k jednomu použití obsahuje pixantron-dimaleinát v množství odpovídajícím 29 mg pixantronu. Po rekonstituci pomocí 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) jeden ml koncentráту obsahuje pixantron-dimaleinát, v množství, které odpovídá 5,8 mg pixantronu.

Sterilním postupem rekonstituujte obsah každé 29mg injekční lahvičky 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Prášek se má za protřepávání zcela rozpustit během 60 sekund. Vznikne tak tmavě modrý roztok o koncentraci pixantronu 5,8 mg/ml.

Sterilním postupem natáhněte objem potřebný pro požadovanou dávku (na základě koncentrace 5,8 mg/ml) a dále nařeďte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) na konečný objem 250 ml.

Kompatibilita s jinými ředicími roztoky nebyla dosud stanovena. Po přidání přípravku do infuzního vaku důkladně promíchejte obsah vaku. Výsledná směs je tmavě modrý roztok. Při podávání naředěného roztoku přípravku Pixuvri se má používat in-line filtry s póry o velikosti 0,2 µm z polyethersulfonu.

Podmínky uchovávání po otevření a naředění

Přípravek Pixuvri neobsahuje žádnou složku zabraňující růstu bakterií, a proto se doporučuje použít jej bezprostředně po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

Roztok je po rekonstituci a naředění stabilní po 24 hodin při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) při vystavení dennímu světlu ve standardních polyethylenových (PE) infuzních vacích.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Pixuvri je cytotoxická látka. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Přístroje a povrchy náhodně kontaminované přípravkem Pixuvri se musí ošetřit roztokem chlornanu sodného (100 µl vody a 20 µl chlornanu sodného [7 ± 2 % dostupného chloru] na 0,58 mg přípravku Pixuvri).

S vybavením, jako jsou injekční lahvičky, jehly a stříkačky použité při podávání přípravku Pixuvri, se má zacházet jako s toxickým odpadem.

Přípravek již není registrován