

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRÆSUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pixuvri 29 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder pixantrondimaleat svarende til 29 mg pixantron.

Efter rekonstitution indeholder hver ml koncentrat pixantrondimaleat svarende til 5,8 mg pixantron.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 39 mg natrium.

Efter rekonstitution og fortynding indeholder dette lægemiddel cirka 1 g (43 mmol) natrium pr. dosis, svarende til 50 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Mørkeblåt frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pixuvri er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med gentagent recidiverende eller behandlingsrefraktære, aggressive B-celle non-Hodgkins lymfomer (NHL). Fordelen ved behandling med pixantron er ikke klarlagt ved anvendelse som femtevalgs behandling eller derudover hos patienter med sygdom, der er refraktær over for den senest anvendte terapi.

4.2 Dosering og administration

Pixuvri skal administreres af læger, der er fortrolige med anvendelse af antineoplastiske midler og råder over faciliteter til regelmæssig overvågning af kliniske, hæmatologiske og biokemiske parametre under og efter behandlingen (se pkt. 6.6).

Dosering

Den anbefalede dosis er 50 mg/m² pixantron på dag 1, 8 og 15 af hver 28-dages cyklus i indtil seks cyklusser.

Bemærk:

I EU henviser den anbefalede dosis til det aktive stofs (pixantron) basisstoffet. Beregning af den individuelle dosis, der skal administreres til en patient, skal baseres på styrken af den rekonstituerede opløsning, som indeholder 5,8 mg/ml pixantron, og dosisanbefalingen på 50 mg/m². I visse studier og publikationer er den anbefalede dosis baseret på saltet (pixantrondimaleat).

Før hver cyklus skal dosis dog justeres på grundlag af de hæmatologiske nadirparametre eller den maksimale toksicitet under foregående behandlingscyklus. Den mængde Pixuvri i mg, der skal administreres til en patient, bør bestemmes på grundlag af patientens legemsoverflade (BSA). BSA bør bestemmes i henhold til den internationale standard for beregning af BSA, som baseres på den målte kropsvægt på dag 1 af hver cyklus.

Der rådes til forsigtighed hos adipøse patienter, da data om dosering på grundlag af BSA er meget begrænsede for denne gruppe.

Retningslinjer for dosisjustering

Dosisjustering og tidspunktet for efterfølgende doser bør fastsættes efter et klinisk skøn baseret på myelosuppressionens grad og varighed. Ved de efterfølgende behandlingsforløb kan den foregående dosis sædvanligvis gentages, hvis leukocyt- og trombocytaltal er restitueret til acceptable niveauer.

Hvis det absolutte neutrofiltal (ANC) på dag 1 af en vilkårlig cyklus er $< 1,0 \times 10^9/l$, eller hvis trombocytaltallet er $< 75 \times 10^9/l$, anbefales behandlingen udsat, til ANC er restitueret til $\geq 1,0 \times 10^9/l$, og trombocytaltallet til $\geq 75 \times 10^9/l$.

Det anbefales at følge tabel 1 og tabel 2 som retningslinje for dosisjusteringer på dag 8 og 15 af 28-dages cyklusserne.

Tabel 1 Dosisjustering ved hæmatologisk toksicitet på dag 8 og 15 af en vilkårlig cyklus			
Grad	Trombocytaltal	ANC-tal	Dosisjustering
1-2	$LLN^* - 50 \times 10^9/l$	$LLN - 1,0 \times 10^9/l$	Ingen ændring i dosis eller doseringsplan.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Udsæt behandlingen indtil restituering af trombocytaltallet $\geq 50 \times 10^9/l$ og ANC** til $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Udsæt behandlingen indtil restituering af trombocytaltallet til $\geq 50 \times 10^9/l$ og af ANC** til $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Reducer dosis med 20 %
* LLN: Nedre normalgrænse			
** ANC: Absolut neutrofiltal			

Tabel 2 Behandlingsjustering ved ikke-hæmatologisk toksicitet	
Toksicitet	Justering
Enhver lægemiddelrelateret, ikke-kardiel toksicitet af grad 3 eller 4 bortset fra kvalme og opkastning	Udsæt behandlingen indtil restitution til grad 1. Reducer dosis med 20 %
Enhver kardiovaskulær toksicitet af NYHA* grad 3 eller 4, eller persisterende fald i LVEF**	Udsæt behandlingen, og overvåg patienten indtil restitution. Overvej seponering ved persisterende fald i LVEF** på ≥ 15 % af udgangsværdien.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: Venstre ventrikels uddrivningsfraktion	

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Pixuvris sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Der er ikke behov for specifik dosisjustering hos ældre (≥ 65 år).

Nedsat nyrefunktion

Pixuvris sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med serumkreatinin $> 2 \times$ øvre normalgrænse (ULN) blev udelukket fra de randomiserede studier. Der bør derfor udvises forsigtighed ved anvendelse af Pixuvri hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion

Pixuvris sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der bør derfor udvises forsigtighed ved anvendelse af Pixuvri hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Pixuvri anbefales ikke hos patienter med svær ekskretorisk nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Patienter med lav performance status

Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt oplysninger om sikkerheden og virkningen hos patienter med lav performance status (ECOG > 2). Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af sådanne patienter.

Administration

Pixuvri er udelukkende til intravenøs anvendelse. Sikkerheden ved intratekal anvendelse er ikke klarlagt.

Pixuvri er beregnet til administration ved langsom intravenøs infusion gennem et in-line filter (i løbet af mindst 60 minutter), hvilket først må ske efter rekonstitution med 5 ml natriumklorid, injektionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %), og efterfølgende yderligere fortynding med natriumklorid 9 mg/ml, injektionsvæske, opløsning (0,9 %), til et endeligt volumen på 250 ml.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for pixantrondimaleat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- vaccination med levende virusvacciner
- dyb knoglemarvssuppression
- svært abnorm leverfunktion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Før behandlingen med Pixuvri indledes, bør der altid foretages en omhyggelig baselinebestemmelse af blodbillede, total serumbilirubin, total serumkreatinin og hjertefunktion målt som venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF).

Myelosuppression

Svær myelosuppression kan forekomme. Patienter, der behandles med Pixuvri, må forventes at få myelosuppression (neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni og lymfopeni) med neutropeni som den dominerende manifestation. Ved den anbefalede dosering og doseringsplan er neutropeni sædvanligvis forbigående med lavpunkt på dag 15-22 efter administration på dag 1, 8 og 15, og med restitution sædvanligvis indtrædende inden dag 28.

Det er nødvendigt nøje at overvåge blodbilledet, herunder leukocyt-, erytrocyt-, trombocyt- og absolutte neutrofiler. Rekombinante hæmopoietiske vækstfaktorer kan anvendes efter behandlingsfacilitetens egne retningslinjer eller retningslinjerne for European Society for Medical Oncology (ESMO). Der bør overvejes dosisjusteringer (se pkt. 4.2).

Kardiotoksicitet

Ændringer i hjertefunktionen, herunder nedsat LVEF eller fatal kongestiv hjerterinsufficiens (CHF) kan optræde under eller efter behandling med Pixuvri.

Risikoen for kardiotoksicitet kan være øget ved aktiv eller ikke aktiv kardiovaskulær sygdom, tidligere behandling med antracycliner eller antracendioner, tidligere eller samtidig stråleterapi mod mediastinum eller samtidig anvendelse af andre kardiotoksiske lægemidler. Kardiotoksicitet af Pixuvri kan forekomme uanset tilstedeværelse af kardielle risikofaktorer.

Der bør foretages en nøje benefit/risk-vurdering, før behandlingen med Pixuvri indledes hos patienter med kardiell sygdom eller risikofaktorer som baseline-LVEF < 45 % ved multigated radionuklidskanning (MUGA), klinisk betydningsfulde kardiovaskulære abnormiteter (svarende til New York Heart Association [NYHA] grad 3 eller 4), myokardieinfarkt inden for de seneste seks

måneder, svær arythmi, ukontrolleret hypertension, ukontrolleret angina pectoris eller foregående kumulative doser af doxorubicin på over 450 mg/m² eller ækvivalente kumulerede doser af andre antracykliner.

Hjertefunktionen bør overvåges før initiering og under behandlingen med Pixuvri. Påvises der kardiotoxicitet under behandlingen, skal benefit/risk-forholdet for videre behandling med Pixuvri vurderes.

Sekundær malignitet

Udviklingen af blodkræftssygdomme, såsom sekundær akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) er en erkendt risiko forbundet med antracyklinbehandling og andre topoisomerase II-hæmmere. Forekomsten af sekundære kræftformer, inklusive AML og MDS, kan ske under eller efter behandling med Pixuvri.

Infektion

Infektioner, herunder pneumoni, cellulitis, bronkitis og sepsis, er indberettet i de kliniske studier (se pkt. 4.8). Infektionerne har været forbundet med indlæggelse, septisk shock og mors. Patienter med neutropeni er mere modtagelige for infektioner, skønt der i de kliniske studier ikke var forhøjet forekomst af atypiske, vanskeligt behandlelige infektioner som systemiske mykoser eller infektioner med opportunistiske organismer som *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri bør ikke anvendes til patienter med aktiv svær infektion, tilbagevendende eller kroniske infektioner i anamnesen eller underliggende sygdom, der kan disponere for alvorlige infektioner.

Tumorlysesyndrom

Pixantron kan inducere hyperurikæmi som følge af den ekstensive purinkatabolisme, der ledsager lægemiddelinduceret hurtig henfald af neoplastiske celler (tumorlysesyndrom) og kan forårsage elektrolytforstyrrelser med deraf følgende nyreskade. Blodets indhold af urinsyre, kalium, calciumphosphat og kreatinin bør bestemmes efter behandling af patienter med høj risiko for tumorlyse (forhøjet LDH, stort tumorvolumen, høj baseline-værdi af urinsyre eller serumphosphat). Hydrering, alkalisering af urinen og profylaktisk behandling med allopurinol eller andre midler til forebyggelse af hyperurikæmi kan minimere de potentielle komplikationer af tumorlysesyndromet.

Vaccination

Vaccinationer kan være virkningsløse, når de gives under behandling med Pixuvri. Vaccination med levende virus er kontraindiceret på grund af den immunsuppression, der er forbundet med behandling med Pixuvri (se pkt. 4.3).

Ekstravasation

Ved ekstravasation skal administrationen straks standses og genoptages i en anden vene. Pixuvri er ikke udpræget vævstoksisk, hvilket minimerer risikoen for lokalreaktion efter ekstravasation.

Forebyggelse af lysoverfølsomhedsreaktioner

Lysoverfølsomhed er en potentiel risiko baseret på ikke-kliniske *in vitro*- og *in vivo*-data. Der er blevet indberettet et tilfælde af lysoverfølsomhedsreaktion i det kliniske studieprogram, dette tilfælde blev vurderet som ikke-alvorligt og patienten kom sig efterfølgende. Som sikkerhedsforanstaltning bør patienterne instrueres i at beskytte sig mod solen med beskyttende tøj og solcreme. Da de fleste lægemiddelinducerede lysfølsomhedsreaktioner forårsages af bølgelængder i UVA-området, anbefales solcreme, der effektivt absorberer UVA.

Patienter på natriumfattig diæt

Denne medicin indeholder ca. 1 000 mg (eller 43 mmol) natrium pr. dosis efter fortynding. For patienter på natrium- eller saltfattig diæt bør der tages hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke beskrevet lægemiddelinteraktioner hos mennesker, og der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier hos mennesker.

In vitro-hæmningsstudier

In vitro-studier med de almindeligste humane CYP P450-isoformer (herunder CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4) har vist hæmning af CYP1A2 og CYP2C8, muligvis af blandet type, som kan være klinisk relevant. Der er ikke iagttaget andre klinisk relevante interaktioner med CYP P450-systemet.

Theophyllin: Administration sammen med theophyllin, der er et lægemiddel med et smalt terapeutisk indeks og hovedsagelig metaboliseres af CYP1A2, kan teoretisk frygtes at medføre en stigning i koncentrationen af theophyllin med deraf følgende toksisk virkning. Theophyllinniveauet bør overvåges nøje i de første uger efter sideløbende initiering af behandling med Pixuvri.

Warfarin metaboliseres delvis af CYP1A2, hvorfor man teoretisk kan være betænkelig ved koadministration af dette lægemiddel og den virkning, som hæmning af dets metabolisme kan tænkes at have. Koagulationsparametre, nærmere bestemt den internationale normaliserede ratio (INR), bør overvåges i dagene umiddelbart efter initiering af samtidig behandling med Pixuvri.

Amitriptylin, haloperidol, clozapin, ondansetron og propranolol metaboliseres af CYP1A2, hvorfor koadministration af Pixuvri teoretisk kan frygtes at øge blodkoncentrationen af disse lægemidler.

Skønt det ikke har været muligt at bekræfte risikoen for, at pixantron hæmmer CYP2C8, bør der udvises forsigtighed ved koadministration af midler, der primært metaboliseres via CYP2C8, såsom *repaglinid, rosiglitazon og paclitaxel*, f.eks. ved nøje overvågning for bivirkninger.

In vitro-studier viste, at pixantron er substrat for membrantransportproteinerne P-gp/BRCP og OCT1. Midler, der hæmmer disse transportproteiner, kan derfor potentielt nedsætte den hepatiske optagelse og udskillelse af pixantron. Blodbilledet bør derfor nøje overvåges ved koadministration sammen med midler, der hæmmer sådanne transportproteiner, såsom ciclosporin A og tacrolimus, der er almindeligt anvendt til kontrol af kroniske transplantat-mod-vært-reaktioner, og hiv-midlerne ritonavir, saquinavir og nelfinavir.

Der bør desuden udvises forsigtighed ved kontinuerlig koadministration af pixantron med efflux-inducerende stoffer som rifampicin, carbamazepin og glukokortikoider, da udskillelsen af pixantron kan tænkes at øges med deraf følgende mindske af den systemiske eksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder og deres partnere bør tilrådes at undgå graviditet.

Kvinder og mænd skal anvende sikker kontrception under behandlingen og i seks måneder efter behandlingen.

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af pixantron til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Pixuvri bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontrception.

Amning

Det er ukendt, om Pixuvri/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med Pixuvri.

Fertilitet

Ved gentagen administration af Pixuvri i doser ned til 0,1 mg/kg/dag sås dosisafhængig testikelatrofi hos hunde. Denne virkning er ikke vurderet hos mennesker. Ligesom for andre midler i gruppen af deoxyribonukleinsyre- (DNA-) beskadigende midler kan behandling med Pixuvri være forbundet med nedsat fertilitet. Skønt virkningen på fertiliteten ikke er bekræftet, kan mandlige patienter som sikkerhedsforanstaltning tilrådes at bruge kontraception (fortrinsvis barrieremetoden) under behandlingen og i en periode på seks måneder efter behandlingen for at tillade modning af nye spermier. For at imødegå risikoen for langvarig infertilitet bør man overveje deponering i en sædbank.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Det vides ikke, om Pixuvri påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Den oftest forekommende toksiske virkning er knoglemarvssuppression, navnlig for celler af neutrofil oprindelse. Skønt forekomsten af svær knoglemarvssuppression med kliniske følger er forholdsvis lav, er patienter i behandling med Pixuvri blevet tæt overvåget ved hyppig bestemmelse af blodbilledet, navnlig med henblik på neutropeni. Forekomsten af svære infektioner var lav, og der forekom ikke opportunistiske infektioner betinget af immunsuppression. Skønt forekomsten af kardiotoxicitet i form af kongestiv hjerteinsufficiens (CHF) ser ud til at være lavere end forventet for beslægtede lægemidler som antracycliner, anbefales det at overvåge venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) ved MUGA-skanning eller ekkokardiografi for at give mulighed for at vurdere subklinisk kardiotoxicitet. Erfaringerne med pixantron er begrænset til patienter med LVEF $\geq 45\%$, og hos de fleste patienter er værdien $\geq 50\%$. Der er begrænsede erfaringer med administration af Pixuvri til patienter med mere alvorlig hjerteaffektion, og dette bør kun finde sted i forbindelse med et klinisk studie. Andre toksiske virkninger som kvalme, opkastning og diarré var sædvanligvis ikke hyppige, var lette, reversible og kontrollerbare og svarede til det forventelige hos patienter i behandling med cytotoxiske stoffer. Der var kun minimal påvirkning af lever- og nyrefunktion.

Tabel over bivirkninger

De indberettede bivirkninger (ADR) ved Pixuvri er baseret på endelige data fra alle afsluttede monoterapi-studier (n=197). Bivirkningerne er opført i tabel 3 nedenfor, inddelt efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 3		
Bivirkninger, der er indberettet at have sammenhæng med Pixuvri i afsluttede monoterapi-studier med Pixuvri, inddelt efter hyppighed		
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Neutropen infektion, luftvejsinfektion, infektion, sepsis
	Ikke almindelig	Bronkitis, candidiasis, cellulitis, herpes zoster, meningitis, negleinfektion, oral svampeinfektion, oral herpes, pneumoni, salmonella-gastroenteritis, septisk shock

Tabel 3 Bivirkninger, der er indberettet at have sammenhæng med Pixuvri i afsluttede monoterapi-studier med Pixuvri, inddelt efter hyppighed		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<i>Ikke almindelig</i>	Progression af neoplasmer Sekundær maglinitet (inklusive rapporter om AML og MDS)
Blod og lymfesystem*	<i>Meget almindelig</i>	Neutropeni, leukopeni, lymfopeni, anæmi, trombocytopeni
	<i>Almindelig</i>	Febril neutropeni, blodsygdomme
	<i>Ikke almindelig</i>	Knoglemarvsdepression, eosinofili
Immunsystemet	<i>Ikke almindelig</i>	Overfølsomhed for lægemidlet
Metabolisme og ernæring	<i>Almindelig</i>	Anoreksi, hypofosfatæmi
	<i>Ikke almindelig</i>	Hyperurikæmi, hypokalcæmi, hyponatriæmi
Psyriske forstyrrelser	<i>Ikke almindelig</i>	Angst, søvnløshed, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	<i>Almindelig</i>	Smagsforstyrrelser, paræstesi, hovedpine, somnolens
	<i>Ikke almindelig</i>	Svimmelhed, letargi
Øjne	<i>Almindelig</i>	Konjunktivitis
	<i>Ikke almindelig</i>	Øjentørhed, keratitis
Øre og labyrint	<i>Ikke almindelig</i>	Vertigo
Hjerte*	<i>Almindelig</i>	Dysfunktion af venstre ventrikel, kardiell lidelse, kongestiv hjerterinsufficiens, grenblok, takykardi
	<i>Ikke almindelig</i>	Arytmi
Vaskulære sygdomme	<i>Almindelig</i>	Blegghed, misfarvning af vener, hypotension
	<i>Ikke almindelig</i>	Venesygdomme
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Almindelig</i>	Dyspnø, hoste
	<i>Ikke almindelig</i>	Pleuraeffusion, pneumonitis, rhinorré
Mave-tarm-kanalen	<i>Meget almindelig</i>	Kvalme, opkastning
	<i>Almindelig</i>	Stomatitis, diarré, obstipation, abdominalsmerter, mundtørhed, dyspepsi
	<i>Ikke almindelig</i>	Esofagitis, oral paræstesi, rektalblødning
Lever og galdeveje	<i>Ikke almindelig</i>	Hyperbilirubinæmi, hepatotoksicitet
Hud og subkutane væv*	<i>Meget almindelig</i>	Ændret hudfarve, alopeci
	<i>Almindelig</i>	Erytem, neglesygdomme, pruritus
	<i>Ikke almindelig</i>	Nattesved, petekkier, makulært udslæt, hudsår

Tabel 3 Bivirkninger, der er indberettet at have sammenhæng med Pixuvri i afsluttede monoterapi-studier med Pixuvri, inddelt efter hyppighed		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Knoglesmerter
	Ikke almindelig	Artralgi, arthritis, rygsmerter, muskelsvaghed, muskuloskeletale brystsmerte, muskuloskeletal stivhed, nakkesmerter, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Kromaturi
	Almindelig	Proteinuri, hæmaturi
	Ikke almindelig	Oliguri
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Spontan erektion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Meget almindelig	Asteni
	Almindelig	Træthed, slimhindeinflammation, pyreksi, brystsmerte, ødem
	Ikke almindelig	Kulderystelser, kuldefølelse på injektionsstedet, lokalreaktion
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet basisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatinin i blodet
	Ikke almindelig	Bilirubin i urinen, forhøjet fosforindhold i blodet, forhøjet urinstof i blodet, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet neutrofil, vægttab

* Bivirkninger gennemgås nedenfor

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatotoksiske toksiske virkninger og komplikationer ved neutropeni

Hæmatotoksicitet har været den oftest iagttagne toksiske virkning, men har sædvanligvis været let behandelbar med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) og støttende transfusion efter behov. I de randomiserede studier forekom neutropeni af grad 3-4 oftere hos personer behandlet med Pixuvri, men var i de fleste tilfælde ukompliceret, ikke-kumulativ og forbundet med en lav forekomst af febril neutropeni eller infektioner, ingen tilfælde resulterede i fatalt udfald. Det er vigtigt at bemærke, at det ikke rutinemæssigt var nødvendigt at anvende hæmatopoietiske vækstfaktorer, og det var ikke almindeligt at give transfusioner af erythrocytter og trombocyter. (Se pkt. 4.4).

Kardiotoksicitet

I studie PIX 301 forekom der nedsat uddrivningsfraktion hos 13 patienter (19,1 %) i gruppen behandlet med Pixuvri. Hos 11 patienter behandlet med Pixuvri var disse hændelser af grad 1-2, og hos 2 patienter var de af grad 3; hændelserne var forbigående og uden sammenhæng med dosis af Pixuvri. Hændelser i form af hjerterinsufficiens (MedDRA-betegnelserne hjerterinsufficiens, akut hjerterinsufficiens og kongestiv hjerterinsufficiens) forekom hos 6 patienter (8,8 %), der blev behandlet med Pixuvri (2 patienter med grad 1-2, 1 patient med grad 3, og 3 patienter, hvoraf 2 blev vurderet som urelaterede, med grad 5). 3 patienter behandlet med Pixuvri (4,4 %) fik takykardi, arytm, sinustakykardi, supraventrikulær takykardi eller bradykardi. De fleste patienter havde fået forudgående doxorubicin eller tilsvarende i doser på op til 450 mg/m².

Der anbefales kardiell udredning ved baseline med MUGA-skanning eller ekkokardiografi, navnlig hos patienter med risikofaktorer for øget kardiotoksicitet. Gentagne bestemmelse af LVEF ved MUGA-skanning eller ekkokardiografi bør overvejes hos patienter med risikofaktorer såsom tidligere høj kumulativ eksponering for antracycliner eller præeksisterende kardiell sygdom af væsentligt omfang. (Se pkt. 4.4).

Andre almindelige toksiske virkninger

Ændret hudfarve og kromaturi er kendte virkninger af administration af Pixuvri på grund af stoffets farve (blå). Farveforandringen af huden svinder sædvanligvis i løbet af nogle dage, efterhånden som lægemidlet elimineres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er blevet indberettet et tilfælde af overdosering uden indberetning af ledsagende bivirkninger med Pixuvri i det kliniske studieprogram.

Der er blevet administreret enkeltdoser af pixantron op til 158 mg/m² i kliniske dosiseskaleringstudier uden tegn på dosisrelateret toksicitet.

I tilfælde af overdosering anbefales støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, cytostatika, antracycliner og beslægtede midler (topoisomerasehæmmere)

ATC-kode: L01DB11

Virkningsmekanisme

Det aktive stof i Pixuvri, pixantron, er et cytotoxisk aza-antracendion.

I modsætning til godkendte antracycliner (doxorubicin m.fl.) og antracendioner (mitoxantron) er pixantron kun en svag hæmmer af topoisomerase II og alkylterer desuden DNA direkte ved dannelse af stabile DNA-addukter og spaltning på tværs af dobbeltstrengene. Da pixantron indeholder et nitrogenheteroatom i ringen og er uden ketongruppe, har det desuden mindre potentiale for dannelse af reaktive oxygenforbindelser, binding af jern og dannelse af de alkoholmetabolitter, der formodes at være årsag til kardiotoxiciteten af antracycliner. Som følge af denne unikke struktur bevirkede pixantron minimal kardiotoxicitet i dyremodeller i forhold til doxorubicin og mitoxantron.

En omfattende retrospektiv farmakokinetisk og farmakodynamisk populationsanalyse af fase 1-studier og af kombinationsregimer (fase 1/2) viste, at progressionsfri overlevelse og neutropeni af grad 2-3 havde sammenhæng med eksponering for Pixuvri.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pixuvris sikkerhed og virkning som monoterapi blev vurderet i et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie med aktivt sammenligningspræparat hos patienter, der havde recidiverende eller refraktært aggressivt NHL efter mindst to forudgående behandlinger af anden type (PIX301). I dette studie randomiseredes 140 patienter (1:1) til behandling enten med Pixuvri eller med en af studielederen valgt kemoterapeutisk monoterapi. Patienternes demografiske karakteristika og baseline-sygdomskaracteristika var velafbalanceret mellem behandlingsgrupperne, og der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle. For studiet som helhed var patienternes mediane alder 59 år, 61 % var mænd, 64 % var af kaukasisk race, 76 % havde sygdom i Ann Arbor stadium III/IV ved baseline, 74 % havde en International Prognostic Index (IPI) score ved baseline på ≥ 2 , og 60 % havde fået ≥ 3 foregående kemoterapeutiske behandlinger. Patienter med mantlecellelymfom blev ikke inkluderet i det pivotale studie. Det var et krav, at patienterne i PIX 301 havde responderet på tidligere behandling med antracyclin (bekræftet eller ubekræftet komplet eller partiel respons).

For patienter, der tidligere havde været behandlet med rituximab, foreligger der kun begrænsede data (38 patienter i Pixuvri-armen og 39 patienter i standardarmen).

Tumorresponsen blev vurderet af et blindet uafhængigt centralt vurderingspanel i henhold til den internationale workshop om standardisering af responskriterierne for NHL. Patienter behandlet med Pixuvri viste signifikant højere rate af komplet respons og ubekræftet komplet respons (CR/CRu) og højere rate af objektivt respons (ORR) end behandlingerne i komparatorgruppen (se tabel 4):

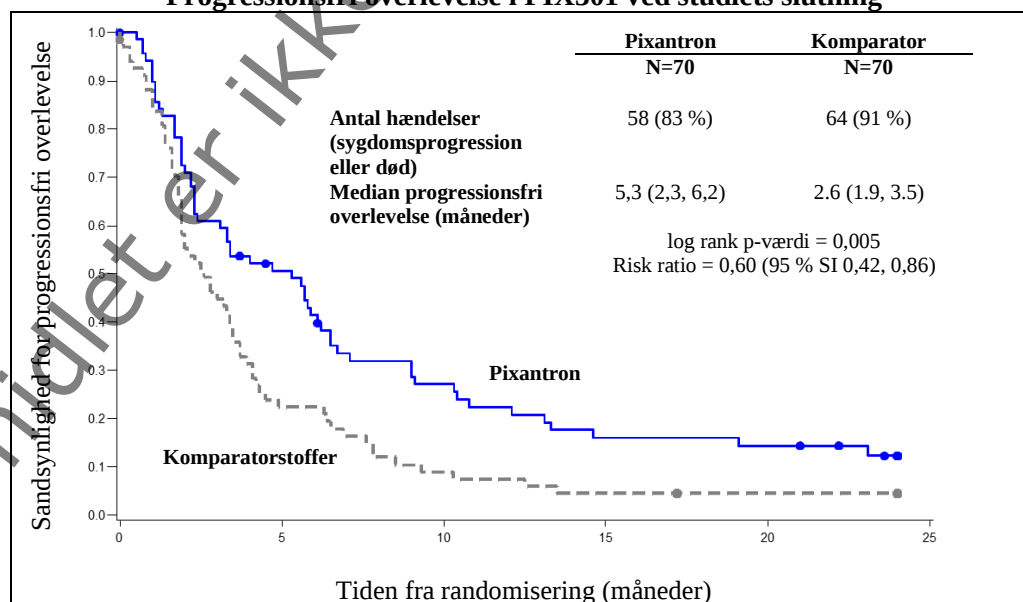
Tabel 4 Sammenfatning af respons efter uafhængigt vurderingspanel (ITT-populationen)						
	Ved behandlingens slutning			Ved studiets slutning		
	Pixuvri (n=70)	Komparat or	P-værdi	Pixuvri (n=70)	Komparat or	P- værdi
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
CR	8 (11,4 %)	0 (0 %)		11 (15,7 %)	0 (0,0 %)	
CRu	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)		6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
ORR (CR, Cru og PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001

Til sammenligning af andelen i Pixuvri-gruppen og komparatorgruppen anvendtes Fishers eksakte test.

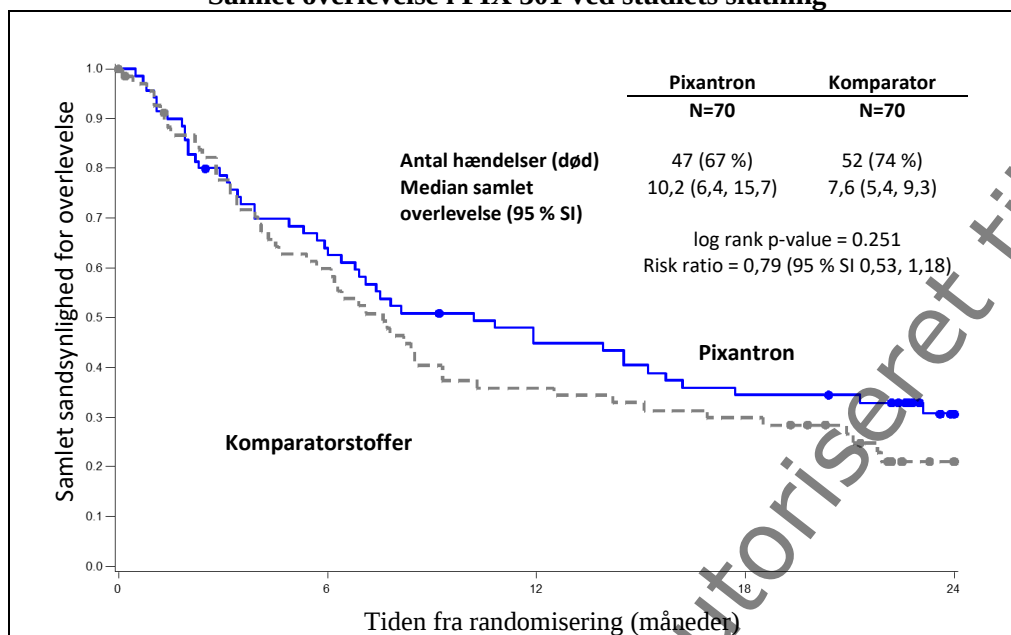
Patienter behandlet med Pixuvri udviste 40 % bedre progressionsfri overlevelse end patienter behandlet med komparatorstofferne og 2,7 måneders længere median progressionsfri overlevelse (PFS) (risikoforhold (HR) = 0,60, logrank p = 0,005) (se figur 1 nedenfor).

Den mediane samlede overlevelse for patienter behandlet med Pixuvri var 2,6 måneder længere end for patienter behandlet med komparatorstofferne (risikoforhold = 0,79, logrank p = 0,25) (se figur 2 nedenfor).

Figur 1
Progressionsfri overlevelse i PIX301 ved studiets slutning



Figur 2
Samlet overlevelse i PIX 301 ved studiets slutning



For patienter, der tidligere var behandlet med rituximab, viste resultaterne stadig større gavn af behandling med Pixuvri end med komparatorstoffet i form af samlet responsrate (31,6 % med Pixuvri mod 17,9 % i standardarmen) og median progressionsfri overlevelse (3,3 måneder med Pixuvri mod 2,5 måneder i standardarmen). Fordelen ved behandling med Pixuvri er imidlertid ikke dokumenteret ved anvendelse som femtevalg eller derover hos patienter, der er refraktære over for den senest anvendte terapi; for denne patientgruppe foreligger der kun meget begrænsede data.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Pixuvri i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af non-Hodgkins lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ved intravenøs administration nåede plasmakoncentrationerne af pixantron maksimum ved infusionens slutning og faldt derefter polyekspontielt. Farmakokinetikken af Pixuvri var dosisuafhængig i området 3 mg/m² til 105 mg/m², og var i det væsentlige uafhængig af, om lægemidlet blev givet som monoterapi eller i kombinationsstudier. Den gennemsnitlige eksponering ved monoterapi var:

Dosis af Pixuvri (mg/m ²)	Antal patienter	AUC (0-24h) (ng.t/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Farmakokinetiske populationsdata viser, at med en registreret måldosis på 50 mg/m² pixantron var den mediane eksponering i en 28-dages cyklus 6 320 ng.t/ml (90 % SI 5990-6 800 ng.t/ml) ved 3 doser i en 4-ugers cyklus.

Fordeling

Pixuvri har et stort fordelingsvolumen på 25,8 l og er ca. 50 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Acetylerede metabolitter er de vigtigste biotransformationsprodukter af pixantron. *In vitro* omdannedes pixantron imidlertid kun i meget begrænset omfang til acetylerede metabolitter af NAT1 eller NAT2. I human urin blev stoffet hovedsagelig udskilt i uændret form, og der fandtes kun meget små mængder metabolitter acetyleret i fase I og fase II. Metabolisering synes derfor ikke at være en vigtig eliminationsvej for pixantron. De acetylerede metabolitter var farmakologisk inaktive og metabolisk stabile.

Elimination

Pixantron har en moderat til høj plasmaclearance på 72,7 l/t og en lav renal udskillelse, der tegner sig for mindre end 10 % af den administrerede dosis i løbet af 0-24 timer. Den terminale halveringstid lå fra 14,5-44,8 t med et gennemsnit på $23,3 \pm 8,0$ (n=14, en variationskoefficient (CV) = 34 %) og en medianværdi på 21,2 t. Den renale clearance er begrænset, hvorfor plasmaclearance hovedsagelig er ikke-renal. Pixuvri kan metaboliseres i leveren og/eller udskilles i galden. Da metaboliseringen synes at være begrænset, kan biliær udskillelse af uændret pixantron være den vigtigste eliminationsvej. Den hepatiske clearance svarer omtrent til det hepatiske plasmaflow, hvilket tyder på et højt hepatisk ekstraktionsforhold og dermed en effektiv elimination af moderstoffet. Muligvis er den hepatiske optagelse af pixantron medieret af aktive OCT1- transportører, og den biliære udskillelse medieret af P-gp og BCRP.

Pixantron var ikke eller kun ringe grad i stand til at hæmme transportmekanismerne P-gp, BCRP og BSEP *in vitro*.

Pixantron hæmmede OCT1-medieret transport af metformin *in vitro*, men forventes ikke at hæmme OCT1 *in vivo* ved klinisk relevante koncentrationer.

Pixantron hæmmede kun i ringe grad optagelsestransportørerne OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken af pixantron er påvist at være lineær inden for et bredt dosisområde fra 3 mg/m² til 105 mg/m².

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er fundet sammenhæng mellem plasmaeksposering for pixantron og neutrofilital.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

En enkelt intravenøs administration af Pixuvri på 29 mg/kg og 38 mg/kg medførte øjeblikkelig død hos mus (114 mg/m², LD10). Der sås et fald i leukocyt- og erytrocyttallene og forandringer i knoglemarv, milt, nyrer og testes. Tilsvarende fund blev gjort hos rotter samt hos hunde ved 116 mg/m². Hos hunde opstod der takykardi og EKG-ændringer umiddelbart efter behandlingen.

Ved studier med gentagne doser hos mus, rotter og hunde var de vigtigste fund myelotoksicitet, nefrotoksicitet (bortset fra hunde) og testikelbeskadigelse.

Hos hunde medførte Pixuvri i en dosis på 0,5-0,9 mg/kg i seks cyklusser ingen dødelighed eller svære kliniske symptomer, herunder EKG- eller kropsvægtforandringer. Handyr viste større følsomhed over for behandlingen i form af (reversible) fald i leukocytal og trombocytal, lymfoid depletion (milt og thymus) og markant toksisk virkning på reproduktionsorganerne som forventeligt af et cytotoxisk stof. Bortset fra en forbigående stigning i eksponeringen hos hundyr efter den tredje cyklus var der ingen markante forskelle i farmakokinetiske parametre. Hos hundyr var eksponeringen imidlertid lidt højere end hos hundyr.

Hos hunde havde behandlingen ingen virkning på hjertet. idet der ikke sås EKG-forandringer på forskellige behandlingstidspunkter og ikke fandtes hjerteforandringer ved makroskopisk eller histopatologisk studie. Tilsvarende var der ingen påvirkning af nyrernes funktion eller histologi i 4-ugers eller 26 ugers-studierne.

Det kardiotoxiske potentiale af Pixuvri blev vurderet i forhold til ækvivalente doser af doxorubicin og mitoxantron hos behandlingsnaive og doxorubicin-forbehandlede mus. Pixantrondimaleat, op til 27 mg/kg to gange ugentligt i fire uger, forårsagede ingen kardiotoxiske virkninger, hvorimod mitoxantron som forventet var kardiotoxisk ved alle testede doser (0,6, 1,6 og 1,5 mg/kg). Pixuvri forårsagede let nefropati. Desuden påvistes der minimal kardiotoxicitet af Pixuvri ved gentagne behandlingscyklusser med samme doser.

Genotoksicitetsstudierne bekræftede potentialet for klastogene virkninger i pattedyrceller *in vitro* og *in vivo*. Pixuvri var mutagent i Ames test, øgede antallet af kromosomaberrationer i humane lymfocytter og øgede mikronukleus-frekvensen *in vivo*.

Pixuvri medførte maternal og føtal toksicitet hos rotter og kaniner selv ved doser ned til 1,8 mg/kg givet på dag 9-11 af drægtighedsperioden, mens højere doser medførte aborter og fuldstændig embryoresorption. Embryotoksiciteten var karakteriseret af nedsat gennemsnitsvægt for fosteret, føtale misdannelser og ufuldstændig eller forsinket føtal ossifikation. Der er ikke udført langtidsforsøg i dyr til bestemmelse af det carcinogene potentiale af Pixuvri. Der er ikke udført studier af lokal tolerance.

Pixuvri er påvist at medføre fototoxiske virkninger på 3T3-celler *in vitro*.

I et studie af kolonidannende enheder hos mus havde Pixuvri samme myelotoksicitet som mitoxantron ved administration af de to stoffer i en dosis svarende til LD10 (pixantrondimaleat 38 mg/kg og mitoxantron 6,1 mg/kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Laktosemonohydrat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas
5 år

Rekonstitueret og fortyndet opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i brug i løbet af 24 timer ved rumtemperatur (15 °C til 25 °C) og ved udsættelse for dagslys i standardinfusionsposer af polyethylen.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Anvendes det ikke straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser før brug, og opbevarestiden vil normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre en rekonstitutionen og fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (glas type I) med prop af gråt butylgummi, forsegling af aluminium og låg af rød plastic, indeholdende 50 mg pixantrondimaleat svarende til 29 mg pixantron.

Pakningsstørrelse 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution og fortynding

Hvert 29 mg hætteglas rekonstitueres aseptisk med 5 ml natriumchlorid, 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske, opløsning. Det frysetørrede pulver skal opløses fuldstændigt ved omrystning i 60 sekunder. Herved fremkommer en mørkeblå opløsning med en koncentration af pixantron på 5,8 mg/ml.

Det nødvendige volumen til den ønskede dosis trækkes op med en aseptisk teknik (baseret på en koncentration på 5,8 mg/ml) og overføres til en 250 ml infusionspose med natriumchlorid, injektionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %). Den endelige koncentration af pixantron i infusionsposen skal være mindre end 580 µg/ml, baseret på den tilsatte mængde rekonstitueret lægemiddel. Foreneligheden med andre fortyndingsvæsker er ikke klarlagt. Efter overførsel blandes indholdet af infusionsposen omhyggeligt. Blandingen skal være en klar, mørkeblå opløsning.

Ved administration af den fortyndede opløsning af Pixuvri bør der anvendes in-line filter med porestørrelse 0,2 µm af polyethersulfon.

Pixuvri er et cytotoxisk middel. Undgå kontakt med øjne og hud. Brug handsker, maske og øjenværn ved håndtering af Pixuvri og ved dekontamineringsprocedurer.

Regler for bortskaffelse

Pixuvri er udelukkende til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, herunder materialer anvendt til rekonstitution, fortynding og administration, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske midler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/764/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. maj 2012

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pixuvri 29 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pixantron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder pixantrondimaleat svarende til 29 mg pixantron. Efter rekonstitution indeholder hver ml koncentrat pixantrondimaleat svarende til 5,8 mg pixantron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat, natriumchlorid, saltsyre, natriumhydroxid. Indeholder natrium, de yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Pakningsstørrelse 1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Skal rekonstitueres og fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoxisk: Bør omgås med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/764/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pixuvri 29 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pixantron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder pixantrondimaleat svarende til 29 mg pixantron. Efter rekonstitution indeholder hver ml koncentrat pixantrondimaleat svarende til 5,8 mg pixantron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat, natriumchlorid, saltsyre, natriumhydroxid. Indeholder natrium, de yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Skal rekonstitueres og fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Bør omgås med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/764/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pixuvri 29 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Pixantron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pixuvri
3. Sådan skal du bruge Pixuvri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Pixuvri tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes antineoplastiske midler. De anvendes til behandling af kræft.

Pixuvri anvendes til behandling af voksne patienter med multiple ikke-Hodgkins lymfomer ved tilbagefald eller manglende behandlingsvirkning. Pixuvri dræber kræftceller ved at binde sig til DNA, så cellerne dør. Det anvendes til patienter med kræft, som behandlingen ikke virker på, eller som er vendt tilbage, efter at de har fået anden kemoterapibehandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pixuvri

Brug ikke Pixuvri

- hvis du er allergisk over for pixantrondimaleat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pixuvri (angivet i afsnit 6)
- hvis du for nylig har fået en vaccine
- hvis du har fået at vide, at du har vedholdende lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader
- hvis du har meget svære leverproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Pixuvri:

- hvis du fået vide, at du har et meget lavt antal hvide blodlegemer
- hvis du har hjertesygdom eller ukontrolleret forhøjet blodtryk, specielt hvis du nogensinde har fået at vide, at du har hjerteinsufficiens, eller hvis du har haft et hjerteanfald inden for de seneste seks måneder
- hvis du har en infektion
- hvis du nogensinde er blevet behandlet for kræft
- hvis du er på natriumfattig diæt
- hvis du får andre lægemidler, der kan vekselvirke med Pixuvri (se "Brug af anden medicin sammen med Pixuvri").

Hudoverfølsomhed over for sollys

Når du i behandling med pixantron, bør du begrænse eller undgå udsættelse for naturligt eller kunstigt sollys (solarier eller behandling med UVA/B). Hvis du bliver udsat for sollys, bør du bære tøj, der beskytter mod sollys og bruge solcreme med høj beskyttelsesfaktor mod UV-A.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 18 år, da der ikke findes oplysninger om brug af Pixuvri til behandling af børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Pixuvri

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette er yderst vigtigt, da lægemidlers virkning kan forstærkes eller svækkes, hvis man bruger flere lægemidler samtidigt. Brug ikke Pixuvri sammen med andre lægemidler, medmindre lægen har fortalt dig, at du kan gøre det uden risiko.

Fortæl det især til lægen, hvis du bruger eller for nylig har brugt nogle af følgende lægemidler:

Fortæl det til lægen hvis du bruger lægemidler såsom:

- warfarin til forebyggelse af blodpropper
- teofyllin til behandling af lungesygdomme som emfysem eller astma
- amitriptylin til behandling af depression
- olanzapin eller clozapin til behandling af skizofreni eller mani-depressiv sindslidelse
- haloperidol til behandling af angst og søvnløshed
- ondansetron til behandling af kvalme eller opkastning under kemoterapi
- propranolol til behandling af forhøjet blodtryk

Brug af Pixuvri sammen med mad og drikke

Du behøver ikke at ændre kost efter behandlingen med Pixuvri, medmindre lægen har sagt det til dig.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Pixuvri må ikke gives til gravide kvinder, dette kan skade fosteret. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der skal bruges sikker prævention under behandlingen med Pixuvri og indtil seks måneder efter behandlingen. Dette gælder kvinder, der kan blive gravide, og fertile mænd, der får Pixuvri.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Pixuvri.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det vides ikke, om Pixuvri påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Pixuvri indeholder natrium

Efter rekonstitution og fortynding indeholder dette lægemiddel 1 g (43 mmol) natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis. Dette svarer til 50 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge Pixuvri

Hvilken dosis af Pixuvri gives der

Den mængde (dosis), du vil få, afhænger af din legemsoverflade i kvadratmeter (m^2). Denne afhænger af din højde og vægt. Også resultaterne af blodprøverne og din sygdomstilstand vil blive taget i betragtning. Den anbefalede dosis er $50 \text{ mg}/m^2$. Lægen vil om nødvendigt justere din dosis under behandlingen.

Lægen vil foretage nogle test, før du får Pixuvri.

Hvor ofte Pixuvri gives

Pixuvri gives på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus i indtil seks cyklusser.

Før infusionen gives, skal du have medicin til at forebygge eller mindske eventuelle reaktioner mod Pixuvri, herunder medicin til forebyggelse af kvalme.

Hvordan Pixuvri gives

Pixuvri gives med drop i en vene (ved intravenøs infusion). Dette gøres af sygeplejersken eller lægen.

Hvor længe infusionen tager

Den vil tage ca. 1 time, medmindre du får andet at vide.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Infusionsreaktioner

Smerte og rødme på injektionsstedet optræder i sjældne tilfælde under infusion af Pixuvri. Hvis injektionen gør ondt eller injektionsstedet bliver rødt, skal du straks sige det til den, der giver dig infusionen. I så fald kan det være nødvendigt at standse infusionen eller give den langsommere. Når symptomerne svinder eller bliver bedre, kan infusionen fortsætte.

Pixuvri har en dyblå farve, og i nogle dage efter, at du har fået Pixuvri vil din hud og dine øjne muligvis være farvet blå, og din urin vil muligvis også være blålig. Ændringen af hudfarven svinder sædvanligvis i løbet af nogle dage eller uger, efterhånden som lægemidlet udskilles.

Infektioner

Sig det til lægen, hvis du får symptomer på en infektion (f.eks. feber, kulderystelser, vejrtrækningsbesvær, hoste, mundsår, synkebesvær eller svær diarré) efter behandling med Pixuvri. Når du har fået Pixuvri, vil du muligvis lettere kunne få infektioner.

Hjerte

Dit hjertes pumpekapacitet vil muligvis blive mindre på grund af behandlingen, eller måske vil du endda kunne udvikle svær hjertesufficiens, navnlig hvis din hjertefunktion i forvejen var nedsat, da du blev sat i behandling med Pixuvri. Lægen skal overvåge din hjertefunktion, hvis der er tegn eller symptomer på, at dit hjerte bliver påvirket.

Sig det til lægen, hvis du mener at have nogen af følgende reaktioner

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- misfarging af huden
- tyndt hår eller hårtab
- unormal farve af urinen
- fysisk svaghed
- lavt antal hvide blodlegemer, lavt antal røde blodlegemer (anæmi) og lavt antal blodplader (kan kræve transfusion).

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- infektioner såsom lungeinfektioner, hudinfektioner, infektioner forårsaget af lavt antal hvide blodlegemer, trøske
- feber
- alvorlig infektion i blodet (blodforgiftning)
- smagsforstyrrelser
- føleforstyrrelser i huden såsom følelsesløshed, snurren, stikken (paræstesi)

- hovedpine
- søvnighed
- træthed
- betændelse af øjnene (konjunktivitis)
- diarré
- mavesmerter
- inflammation og/eller sår dannelse i halsen og munden
- mundtørhed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, appetitløshed
- hudforandringer som rødme, kløe og negleforandringer
- beskadigelse af hjertet, mindske af hjertets pumpekapacitet, blokering af elektriske signaler i hjertet, ujævn eller hurtig hjerterytme
- for lavt blodtryk
- misfarvning af vener, bleg hud
- kortåndethed, hoste
- blod i urinen
- forhøjet proteinindhold i urinen
- hævelse af ben, ankler eller andre led
- knoglesmerter
- brystmerter
- lavt indhold af fosfat i blodet
- unormale blodprøver for lever- eller nyrefunktionen.

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- svære infektioner som septisk shock, bronkitis, lungebetændelse, candidainfektion, cellulitis, meningitis, mave- og tarmkatar
- virusinfektioner som helvedesild eller reaktivering af andre virus som herpes i munden
- nervøsitet, søvnløshed
- manglende energi
- svimmelhed
- tørre øjne
- følelsesløshed i munden
- infektion af hornhinden
- allergi over for lægemidlet
- nedsat calcium- og natriumindhold i blodet; øget urinsyreindhold i blodet
- betændelse eller væskeansamling omkring lungerne
- løbende næse
- blødning såsom tarmblødning og blå pletter på kroppen på grund af bristede blodkar
- irritation af vener
- nattesved
- uregelmæssig hjerterytme
- spontan erektion
- udslæt og/eller sår i huden
- smerte, hævelse, svaghed og stivhed i led eller muskler
- nedsat urinmængde
- vægttab
- forhøjet bilirubin i blod eller urin
- inflammation af spiserøret
- smerter i nakke, ryg og lemmer
- negleinfektion
- fornyet vækst af svulster
- nye kræftformer i knoglemarv eller blod, såsom akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS)
- leverskade
- svigt af knoglemarven
- forhøjet antal eosinofile hvide blodlegemer

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "Exp". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Pixuvri indeholder ikke konserveringsstof til beskyttelse mod bakterier. Derfor anbefales det at anvende det straks efter rekonstitution. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser. Normalt bør 24 timer ved 2 °C til 8 °C ikke overskrides.

Den rekonstituerede opløsning af pixantron er stabil i indtil 24 timer ved rumtemperatur (15 °C til 25 °C) i standard-infusionsposer.

Pixuvri er udelukkende til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, herunder materialer anvendt til rekonstitution, fortynding og administration, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pixuvri indeholder

Aktivt stof: pixantron. Hvert hætteglas indeholder 50 mg pixantrondimaleat (svarende til 29 mg pixantron). Øvrige indholdsstoffer: laktosemonohydrat, natriumhydroxid, saltsyre og natriumchlorid.

Udseende og pakningsstørrelser

Pixuvri er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Det er et mørkeblåt pulver, der fås i hætteglas indeholdende 29 mg pixantron. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

Fremstiller

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Italia

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

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: +40 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Detaljerede anvisninger for brugerne

LÆS ALLE ANVISNINGERNE FØR REKONSTITUTION

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pixuvri er et lægemiddel mod kræft og er cellebeskadigende. Det bør derfor omgås med forsigtighed. Undgå kontakt med øjne og hud. Brug handsker, maske og øjenværn ved håndteringen og ved dekontamineringsprocedurer. Hvis Pixuvri (det frysetørrede pulver eller den rekonstituerede opløsning) kommer i kontakt med huden, skal det straks afvaskes, og membranerne skylles grundigt med vand.

Rekonstitution/klargøring til intravenøs administration

Hvert engangshætteglas med Pixuvri indeholder pixantrondimaleat svarende til 29 mg pixantron. Efter rekonstitution med 5 ml natriumchlorid, 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske, opløsning, indeholder hver ml koncentrat pixantrondimaleat svarende til 5,8 mg pixantron.

Hvert 29 mg hætteglas rekonstitueres sterilt med 5 ml natriumchlorid, 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske, opløsning. Pulveret skal opløses fuldstændigt ved omrystning i 60 sekunder. Herved fremkommer en mørkeblå opløsning med en koncentration af pixantron på 5,8 mg/ml.

Det nødvendige volumen til den ønskede dosis trækkes op med aseptisk teknik (baseret på en koncentration på 5,8 mg/ml) og fortyndes yderligere med natriumchlorid, injektionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %) til et endeligt volumen på 250 ml.

Foreneligheden med andre fortyndingsvæsker er ikke klarlagt. Efter overførsel blandes indholdet af infusionsposen omhyggeligt. Blandingen skal være en mørkeblå opløsning. Ved administration af den fortyndede opløsning af Pixuvri bør anvendes in-line filter med porestørrelse 0,2 µm af polyethersulfon.

Opbevaring ved brug

Pixuvri indeholder ikke konserveringsstof mod bakterievækst. Derfor anbefales det at anvende det straks efter rekonstitution. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser. Normalt bør 24 timer ved 2 °C til 8 °C ikke overskrides.

Den rekonstituerede og fortyndede opløsning er stabil i indtil 24 timer ved rumtemperatur (15 °C til 25 °C) i standard-infusionsposer af polyetylen (PE).

Regler for bortskaffelse og håndtering

Pixuvri er et cytotoxisk middel. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Udstyret og overflader, der utilsigtet er kontamineret med Pixuvri, skal behandles med en opløsning af natriumhypochlorit (100 µl vand og 20 µl natriumhypochlorit [7 ± 2 % frit chlor] til 0,58 mg Pixuvri).

Udstyr som hætteglas, kanyler og sprøjter, der er anvendt til administration af Pixuvri, bør håndteres som giftigt affald.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg