

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rixunri 29 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει διμηλεϊνική πιξαντρόνη ισοδύναμη προς 29 mg πιξαντρόνης.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει διμηλεϊνική πιξαντρόνη ισοδύναμη με 5,8 mg πιξαντρόνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Ένα φιαλίδιο περιέχει 39 mg νατρίου.

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1g (43mmol) νατρίου ανά δόση, που αντιστοιχεί στο 50 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης των 2 g νατρίου για ενήλικους, σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Λυοφιλοποιημένη κόνις σκούρου μπλε χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rixunri ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλώς υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικά επιθετικά μη Hodgkin λεμφώματα (NHL) B κυττάρων. Το όφελος της θεραπείας με πιξαντρόνη δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς, όταν χρησιμοποιείται ως χημειοθεραπεία πέμπτης ή μεγαλύτερης γραμμής σε ασθενείς που παρουσίασαν ανθεκτικότητα στην τελευταία θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Rixunri πρέπει να χορηγείται από γιατρούς εξοικειωμένους με τη χρήση αντινεοπλασματικών παραγόντων, οι οποίοι διαθέτουν τα μέσα για την τακτική παρακολούθηση των κλινικών, αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτήν (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg/m² πιξαντρόνης τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών για έως 6 κύκλους.

Σημείωση:

Στην ΕΕ, η συνιστώμενη δόση αναφέρεται στη βάση της δραστικής ουσίας (πιξαντρόνη). Ο υπολογισμός της εξατομικευμένης δόσης που θα χορηγηθεί σε έναν ασθενή πρέπει να βασίζεται στην ισχύ του ανασυσταθέντος διαλύματος το οποίο περιέχει 5,8 mg/ml πιξαντρόνης και στη συνιστώμενη δοσολογία των 50 mg/m². Σε ορισμένες κλινικές μελέτες και δημοσιεύσεις, η συνιστώμενη δόση βασίζεται στη μορφή άλατος (διμηλεϊνική πιξαντρόνη).

Ωστόσο, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται πριν την έναρξη κάθε κύκλου βάσει των τιμών ναδίρ των αιματολογικών εξετάσεων ή της μέγιστης τοξικότητας από τον προηγούμενο κύκλο θεραπείας. Η ποσότητα του Rixunri σε χιλιοστόγραμμα που πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή θα πρέπει να καθορίζεται βάσει της επιφάνειας σώματος (BSA) του ασθενούς. Η BSA θα πρέπει να καθορίζεται με βάση το πρότυπο που χρησιμοποιεί το νοσηλευτικό ίδρυμα για τον υπολογισμό της BSA και θα πρέπει να χρησιμοποιείται το βάρος που καταγράφεται την ημέρα 1 κάθε κύκλου.

Συνιστάται προσοχή στην περίπτωση παχύσαρκων ασθενών, καθώς τα στοιχεία σχετικά με τη δοσολογία βάσει της BSA είναι πολύ περιορισμένα για τη συγκεκριμένη ομάδα.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την τροποποίηση της δόσης

Η τροποποίηση της δόσης και το χρονοδιάγραμμα των επόμενων δόσεων θα πρέπει να καθορίζεται κατά την κρίση των κλινικών γιατρών ανάλογα με το βαθμό και τη διάρκεια της μυελοκαταστολής. Συνήθως στους επόμενους κύκλους θεραπείας μπορεί να επαναλαμβάνεται η προηγούμενη δόση, εφόσον οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα.

Εάν κατά την ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι $< 1,0 \times 10^9/l$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 75 \times 10^9/l$ συνιστάται η καθυστέρηση της θεραπείας, έως ότου ο ANC επανέλθει σε τιμές $\geq 1,0 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων σε τιμές $\geq 75 \times 10^9/l$.

Οι πίνακες 1 και 2 παρέχονται ως οδηγοί όσον αφορά την αναπροσαρμογή της δόσης για τις ημέρες 8 και 15 των κύκλων των 28 ημερών.

Πίνακας 1 Τροποποιήσεις της δόσης λόγω αιματολογικής τοξικότητας τις ημέρες 8 και 15 οποιουδήποτε κύκλου			
Βαθμός	Αριθμός αιμοπεταλίων	Αριθμός ANC	Τροποποίηση της δόσης
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Δεν απαιτείται αλλαγή της δόσης ή του προγράμματος.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Καθυστέρηση της θεραπείας μέχρις ότου τα αιμοπετάλια να επανέλθουν σε τιμές $\geq 50 \times 10^9/l$ και ο ANC** σε τιμές $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Καθυστέρηση της θεραπείας μέχρις ότου τα αιμοπετάλια να επανέλθουν σε τιμές $\geq 50 \times 10^9/l$ και ο ANC** σε τιμές $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Μείωση της δόσης κατά 20%.
* LLN: Κατώτερο όριο φυσιολογικού εύρους			
** ANC: Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων			

Πίνακας 2 Τροποποιήσεις της θεραπείας σε περιπτώσεις μη αιματολογικής τοξικότητας	
Τοξικότητα	Τροποποίηση
Οποιαδήποτε περίπτωση φαρμακογενούς μη καρδιακής τοξικότητας 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού εκτός από ναυτία ή έμετο	Καθυστέρηση της θεραπείας μέχρι την επάνοδο στο βαθμό 1. Μείωση της δόσης κατά 20%.
Οποιαδήποτε περίπτωση καρδιαγγειακής τοξικότητας 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού κατά NYHA* ή επίμονη μείωση του LVEF**	Καθυστέρηση της θεραπείας και παρακολούθηση μέχρι την αποκατάσταση. Ενδεχόμενη διακοπή σε περίπτωση επίμονης μείωσης του LVEF** κατά $\geq 15\%$ της αρχικής τιμής.
* NYHA: Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης	
** LVEF: Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας	

Ειδικόι πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ριχυνρί σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται ειδική αναπροσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ριχυντρί δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Ασθενείς με κρεατινίνη ορού $> 2 \times$ ανώτερο όριο φυσιολογικού εύρους (ULN) αποκλείστηκαν από τις τυχαιοποιημένες μελέτες Συνεπώς, το Ριχυντρί θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ριχυντρί σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει τεκμηριωθεί. Το Ριχυντρί θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Το Ριχυντρί δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με βαριάς μορφής διαταραχή της εκκριτικής ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με ανεπαρκή κατάσταση απόδοσης

Επί του παρόντος δεν διατίθενται πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ανεπαρκή κατάσταση απόδοσης (ECOG > 2). Η θεραπεία αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Τρόπος χορήγησης

Το Ριχυντρί προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση. Η ασφάλεια της ενδορραχιαίας χρήσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Το Ριχυντρί προορίζεται για χρήση ως αργή ενδοφλέβια έγχυση με χρήση φίλτρου εντός γραμμής (για ελάχιστο διάστημα 60 λεπτών) μόνο μετά από ανασύσταση με 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και μετά από περαιτέρω αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέχρι τον τελικό όγκο των 250 ml.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη διμηλεϊνική πιξαντρόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ανοσοποίηση με εμβόλια ζωντανών ιών
- Σημαντική καταστολή του μυελού των οστών
- Βαριάς μορφής μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν από κάθε αρχική θεραπεία με Ριχυντρί θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αρχική εκτίμηση των αιματολογικών τιμών, των επιπέδων ορού της συνολικής χολερυθρίνης, των επιπέδων ορού της συνολικής κρεατινίνης και της καρδιακής λειτουργίας βάσει του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF).

Μυελοκαταστολή

Πιθανόν να παρουσιαστεί βαριάς μορφής μυελοκαταστολή. Υπάρχει το ενδεχόμενο οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Ριχυντρί να παρουσιάσουν μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και λεμφοπενία) με κύρια εκδήλωση την ουδετεροπενία. Στο πλαίσιο της συνιστώμενης δόσης και προγράμματος η ουδετεροπενία είναι συνήθως παροδική και φθάνει στο ναδίρ τις ημέρες 15-22 μετά από τη χορήγηση τις ημέρες 1, 8 και 15, και συνήθως αποκαθίσταται την ημέρα 28.

Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών τιμών, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των λευκοκυττάρων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανασυνδυασμένοι αυξητικοί παράγοντες αιμοποίησης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσηλευτικού ιδρύματος ή της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολόγων - Ογκολόγων (ESMO). Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τροποποιήσεις της δόσης (βλ.

παράγραφο 4.2).

Καρδιοτοξικότητα

Πιθανόν να παρουσιαστούν μεταβολές στην καρδιακή λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του LVEF ή θανατηφόρος συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Píxunrì.

Ενεργή ή λανθάνουσα καρδιαγγειακή νόσος, προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ή ανθρακενοδιόνες, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωράκιου, ή ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακής τοξικότητας. Καρδιακή τοξικότητα με το Píxunrì μπορεί να παρουσιαστεί ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων παραγόντων καρδιακού κινδύνου.

Σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου όπως αρχική τιμή LVEF < 45% βάσει ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας (MUGA), κλινικά σημαντικές καρδιαγγειακές ανωμαλίες (ισοδύναμες με 3ο ή 4ο βαθμό σύμφωνα με την ταξινόμηση της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης [NYHA]), έμφραγμα του μυοκαρδίου στο διάστημα των προηγούμενων 6 μηνών, βαριάς μορφής αρρυθμία, μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενη στηθάγχη ή προηγούμενες αθροιστικές δόσεις δοξορουβικίνης ή ισοδύναμης ουσίας άνω των 450 mg/m² θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου έναντι του οφέλους πριν από τη χορήγηση θεραπείας με Píxunrì.

Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Píxunrì. Αν παρουσιαστεί καρδιακή τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να αξιολογηθεί ο κίνδυνος έναντι του οφέλους για τη συνέχιση της θεραπείας με Píxunrì.

Δευτεροπαθής κακοήθεια

Η ανάπτυξη αιματολογικών κακοηθειών όπως δευτεροπαθούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) ή μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) είναι αναγνωρισμένος κίνδυνος που σχετίζεται με την θεραπεία με ανθρακυκλίνες ή άλλους αναστολείς της τοποϊσομεράσης II. Η εμφάνιση δευτεροπαθών καρκίνων, συμπεριλαμβανομένης της AML και του MDS, μπορεί να επέλθει κατά την διάρκεια ή μετά την θεραπεία με Píxunrì.

Λοίμωξη

Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας, κυτταρίτιδας, βρογχίτιδας και σήψης, κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών (βλ. παράγραφο 4.8). Οι λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με νοσηλεία, σηπτικό σοκ και θάνατο. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, εντούτοις στις κλινικές μελέτες δεν παρουσιάστηκε αύξηση των περιπτώσεων άτυπων, δυσίατων λοιμώξεων, όπως συστηματικών μυκωτικών λοιμώξεων ή λοιμώξεων με ευκαιριακούς οργανισμούς, όπως ο *Pneumocystis jiroveci*.

Το Píxunrì δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή, βαριάς μορφής λοίμωξη ή σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων, ή με υποκείμενες καταστάσεις οι οποίες πιθανόν να προκαλούν προδιάθεση για σοβαρή λοίμωξη.

Σύνδρομο λύσης του όγκου

Η πιξαντρόνη πιθανόν να προκαλέσει υπερουριχαιμία ως αποτέλεσμα του εκτενούς καταβολισμού πουρινών που συνοδεύει τη φαρμακογενή ταχεία λύση των νεοπλασματικών κυττάρων (σύνδρομο λύσης του όγκου) και μπορεί να οδηγήσει σε ηλεκτρολυτικές ανισορροπίες και ακολούθως σε νεφρική βλάβη. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα, το κάλιο, το φωσφορικό ασβέστιο και η κρεατινίνη θα πρέπει να αξιολογούνται μετά τη θεραπεία σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λύσης του όγκου (αυξημένη LDH, μεγάλο μέγεθος όγκου, υψηλά επίπεδα αναφοράς ουρικού οξέος ή φωσφορικού άλατος ορού). Οι πιθανές επιπλοκές του συνδρόμου λύσης του όγκου μπορούν να ελαχιστοποιηθούν μέσω ενυδάτωσης, αλκαλοποίησης των ούρων και προφύλαξης με αλλοπουρινόλη ή άλλων παραγόντων για την αποτροπή της υπερουριχαιμίας.

Ανοσοποίηση

Η ανοσοποίηση ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική, εάν γίνει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ριχυντρί. Η ανοσοποίηση με εμβόλια ζωντανών ιών αντενδείκνυται λόγω της ανοσοκαταστολής που σχετίζεται με τη θεραπεία με Ριχυντρί (βλ. παράγραφο 4.3).

Εξαγγείωση

Αν παρουσιαστεί εξαγγείωση, η χορήγηση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει ξανά σε άλλη φλέβα. Οι μη φλυκταινογόνες ιδιότητες του Ριχυντρί ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο τοπικής αντίδρασης μετά από εξαγγείωση.

Πρόληψη αντιδράσεων φωτοευαισθησίας

Η φωτοευαισθησία αποτελεί πιθανό κίνδυνο βάσει των *in vitro* και *in vivo* μη κλινικών δεδομένων. Ένα περιστατικό αντίδρασης φωτοευαισθησίας έχει αναφερθεί στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών, το οποίο χαρακτηρίστηκε ως μη σοβαρό και το οποίο επιλύθηκε. Ως προληπτικό μέτρο, θα πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να ακολουθούν στρατηγικές προστασίας από την ηλιακή ακτινοβολία, όπως να φορούν προστατευτικό ρουχισμό και να χρησιμοποιούν αντιηλιακά προϊόντα. Καθώς οι περισσότερες φαρμακογενείς αντιδράσεις φωτοευαισθησίας προκαλούνται από μήκη κύματος εντός του εύρους UV-A, συνιστώνται αντιηλιακά προϊόντα με ισχυρή απορρόφηση των ακτίνων UV-A.

Ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε νάτριο

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1.000 mg (43 mmol) νατρίου ανά δόση μετά την αραιώση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα σε ανθρώπους και δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου στον άνθρωπο.

In vitro μελέτες αναστολής

In vitro μελέτες με τις πιο συχνές ισομορφές του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4) έδειξαν πιθανή αναστολή μεικτού τύπου των CYP1A2 και CYP2C8, η οποία ενδέχεται να είναι κλινικά σχετική. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με τα CYP P450.

Θεοφυλλίνη: Κατά τη συγχρήγηση με το στενό θεραπευτικού δείκτη φαρμακευτικό προϊόν θεοφυλλίνη, το οποίο μεταβολίζεται κυρίως από το CYP1A2, υπάρχει θεωρητικά η ανησυχία ότι πιθανόν να αυξάνεται η συγκέντρωση του συγκεκριμένου υποστρώματος καθιστώντας τη θεοφυλλίνη τοξική. Τα επίπεδα της θεοφυλλίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τις εβδομάδες αμέσως μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας με Ριχυντρί.

Η **βαρφαρίνη** μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP1A2, συνεπώς υπάρχει θεωρητικά η ανησυχία όσον αφορά τη συγχρήγηση του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος και την επίδραση που μπορεί να έχει η αναστολή του μεταβολισμού του στη δράση για την οποία προορίζεται. Οι παράμετροι πήξης, ιδίως ο διεθνής ομαλοποιημένος λόγος (INR), θα πρέπει να παρακολουθούνται τις ημέρες αμέσως μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας με Ριχυντρί.

Η **αμιφιπυλίνη**, η **αλοπεριδόλη**, η **κλοζαπίνη**, η **ονδανσετρόνη** και η **προπρανολόλη** μεταβολίζονται από το CYP1A2 και συνεπώς υπάρχει θεωρητικά η ανησυχία ότι η συγχρήγηση του Ριχυντρί πιθανόν να αυξήσει τα επίπεδα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στο αίμα.

Παρόλο που δεν ήταν δυνατόν να εξακριβωθεί ο κίνδυνος για την αναστολή της πιξαντρόνης έναντι του CYP2C8, η συγχρήγηση ουσιών που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP2C8, όπως είναι η **ρεπαγλινίδη**, η **ροσιγλιταζόνη** ή η **πακλιταξέλη** πρέπει να γίνεται με προσοχή, π.χ. παρακολουθώντας προσεκτικά τον ασθενή σχετικά με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Με βάση *in vitro* μελέτες, η πιξαντρόνη βρέθηκε ότι είναι υπόστρωμα για τις πρωτεΐνες μεμβρανικής

μεταφοράς P-gp/BRCP και OCT1 και οι παράγοντες που αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα ηπατικής πρόσληψης και απέκκρισης της πιξαντρόνης. Οι αιματολογικές τιμές θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη συγχορήγηση με παράγοντες που αναστέλλουν τέτοιου είδους μεταφορείς, όπως η κυκλοσπορίνη Α

ή το τακρόλιμους, οι οποίοι χρησιμοποιούνται συνήθως για τον έλεγχο της χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, και τους αντι-HIV παράγοντες ριτοναβίρη, σακουιναβίρη ή νελφίναβίρη.

Επιπλέον, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η πιξαντρόνη συγχορηγείται συνεχώς με επαγωγείς μεταφοράς εκροής, όπως είναι η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη και τα γλυκοκορτικοστεροειδή, καθώς η απέκκριση της πιξαντρόνης πιθανόν να αυξηθεί με επακόλουθη μείωση της συστημικής έκθεσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και τους συντρόφους τους θα πρέπει να δίνεται οδηγία να αποφύγουν μια πιθανή εγκυμοσύνη.

Τόσο οι γυναίκες όσο και οι άντρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση πιξαντρόνης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Ρίχυντι δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Ρίχυντι/οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ρίχυντι.

Γονιμότητα

Μετά από επανειλημμένη χορήγηση Ρίχυντι σε χαμηλές δόσεις 0,1 mg/kg/ημέρα, ανιχνεύθηκε ατροφία των όρχεων στους σκύλους εξαρτώμενη από τη δόση. Αυτή η επίδραση δεν έχει αξιολογηθεί στον άνθρωπο. Όπως συμβαίνει και με άλλους παράγοντες στη γενική κατηγορία των παραγόντων που προκαλούν βλάβες στο δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ (DNA), το Ρίχυντι πιθανόν να σχετίζεται με εξασθένιση της γονιμότητας. Ενώ η επίδραση στη γονιμότητα δεν έχει εξακριβωθεί, ως προληπτικό μέτρο θα πρέπει να δοθεί οδηγία στους άντρες ασθενείς να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικές μεθόδους (κατά προτίμηση φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 6 μηνών μετά τη θεραπεία, ώστε να επιτραπεί η ωρίμανση νέου σπέρματος. Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος μακροπρόθεσμης στειρότητας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο φύλαξης σπέρματος σε τράπεζα σπέρματος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν είναι γνωστό εάν το Ρίχυντι έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης οχημάτων ή στο χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ο πιο συχνός κίνδυνος τοξικότητας είναι η καταστολή του μυελού των οστών, ιδίως της γένεσης των ουδετερόφιλων. Παρόλο που η επίπτωση βαριάς μορφής καταστολής του μυελού με κλινικές

συνέπειες είναι σχετικά χαμηλή, ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ρίχυντρί παρακολουθούνταν στενά με συχνούς αιματολογικούς ελέγχους, ιδίως σχετικά με ουδετεροπενία. Η επίπτωση λοιμώξεων βαριάς μορφής ήταν χαμηλή και δεν παρατηρήθηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις σχετικές με την ανοσοκαταστολή. Παρόλο που η εμφάνιση καρδιακής τοξικότητας, η οποία εκδηλώνεται ως CHF, φαίνεται πως είναι χαμηλότερη από εκείνη που θα αναμενόταν με σχετικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως οι ανθρακυκλίνες, συνιστάται η παρακολούθηση του LVEF είτε με σαρώσεις MUGA είτε με ECHO προκειμένου να αξιολογηθεί η υποκλινική καρδιοτοξικότητα. Η εμπειρία με την πιξαντρόνη περιορίζεται σε ασθενείς με LVEF $\geq 45\%$, με τους περισσότερους ασθενείς να έχουν τιμές $\geq 50\%$. Η εμπειρία από τη χορήγηση Ρίχυντρί σε ασθενείς με πιο σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένη και θα πρέπει να αποκτάται μόνο στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών. Άλλες περιπτώσεις τοξικότητας, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια, ήταν σε γενικές γραμμές μη συχνές, ήπιες, αναστρέψιμες, διαχειρίσιμες και αναμενόμενες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κυτταροτοξικούς παράγοντες. Οι επιπτώσεις στην ηπατική ή τη νεφρική λειτουργία ήταν ελάχιστες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Ρίχυντρί προέρχονται από τα τελικά δεδομένα όλων των ολοκληρωμένων μελετών μονοθεραπείας (n=197). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατωτέρω στον πίνακα 3 κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομαδοποίηση της συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με το Ρίχυντρί σε ολοκληρωμένες μελέτες μονοθεραπείας σχετικά με το Ρίχυντρί		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουδετεροπενική λοίμωξη, λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, λοίμωξη, σηψαιμία
	Όχι συχνές	Βρογχίτιδα, καντιντίαση, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, μηνιγγίτιδα, λοίμωξη ονύχων, στοματική μυκητιακή λοίμωξη, στοματικός έρπης, πνευμονία, γαστρεντερίτιδα από σαλμονέλα, σηπτικό σοκ
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Πρόοδος νεοπλασμάτων Δευτεροπαθής κακοήθεια (συμπεριλαμβανομένων των αναφορών των καρκίνων AML και MDS)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία, διαταραχή του αίματος
	Όχι συχνές	Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία στο φαρμακευτικό προϊόν
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Ανορεξία, υποφωσφαταιμία
	Όχι συχνές	Υπερουριχαιμία, υπασβεστιαίμια, υπονατρίαμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Άγχος, αϋπνία, διαταραχή του ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Διαταραχές της γεύσης, παραισθησία, κεφαλαλγία, υπνηλία
	Όχι συχνές	Ζάλη, λήθαργος
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με το Pixunvi σε ολοκληρωμένες μελέτες μονοθεραπείας σχετικά με το Pixunvi		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Ξηροφθαλμία, κερατίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Τίγγος
Καρδιακές διαταραχές*	Συχνές	Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, καρδιακή διαταραχή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αποκλεισμός σκέλους, ταχυκαρδία
	Όχι συχνές	Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Ωχρότητα, αποχρωματισμός των φλεβών, υπόταση
	Όχι συχνές	Φλεβική διαταραχή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια, βήχας
	Όχι συχνές	Πλευριτική συλλογή, πνευμονίτιδα, ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος
	Συχνές	Στοματίτιδα, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, δυσπεψία
	Όχι συχνές	Οισοφαγίτιδα, στοματική παραισθησία, πρωκτική αιμορραγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Υπερχοληρυθριναιμία, ηπατοτοξικότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*	Πολύ συχνές	Αποχρωματισμός του δέρματος, αλωπεκία
	Συχνές	Ερύθημα, διαταραχή των ονύχων, κνησμός
	Όχι συχνές	Νυκτερινή εφίδρωση, πετέχειες, εξάνθημα κηλιδώδες, δερματικό έλκος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Πόνος στα οστά
	Όχι συχνές	Αρθραλγία, αρθρίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετική ακαμψία, αυχεναλγία, πόνος στα άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Χρωματουρία
	Συχνές	Πρωτεϊνουρία, αιματοουρία
	Όχι συχνές	Ολιγουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Αυτόματη στύση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Ασθένεια
	Συχνές	Κόπωση, φλεγμονή του βλεννογόνου, πυρεξία, θωρακικός πόνος, οίδημα
	Όχι συχνές	Ρίγη, αίσθημα ψύχους στο σημείο της ένεσης, τοπική αντίδραση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
	Όχι συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη ούρων, αυξημένος φώσφορος αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων, μείωση βάρους

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχολιάζονται παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιπτώσεις αιματολογικής τοξικότητας και επιπλοκές της ουδετεροπενίας

Η αιματολογική τοξικότητα είναι η πιο συχνή περίπτωση τοξικότητας που έχει παρατηρηθεί, ωστόσο σε γενικές γραμμές είναι εύκολα διαχειρίσιμη με υποστήριξη με παράγοντα διέγερσης των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και, αν χρειαστεί, με υποστήριξη με μετάγγιση. Ενώ ουδετεροπενία 3^{ου}-4^{ου} βαθμού παρουσιάστηκε στις τυχαιοποιημένες δοκιμές συχνότερα μεταξύ των ατόμων που λάμβαναν Ρίχυντρί, στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν παρουσιάστηκαν επιπλοκές, ήταν μη θρομβωτικές και σχετίστηκαν με χαμηλή επίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοιμώξεων, καμία όμως δεν οδήγησε σε θνησιμότητα. Σημαντικό είναι ότι γενικά δεν απαιτήθηκε υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα και δεν ήταν συχνές οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. (Βλ. παράγραφο 4.4)

Καρδιοτοξικότητα

Στη μελέτη PIX 301 παρουσιάστηκε μειωμένο κλάσμα εξώθησης σε 13 ασθενείς (19,1%) στην ομάδα του Ρίχυντρί. Σε 11 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ρίχυντρί τα συμβάματα αυτά ήταν 1^{ου}-2^{ου} βαθμού και σε 2 ασθενείς 3^{ου} βαθμού. Τα συγκεκριμένα συμβάματα ήταν παροδικά και μη εξαρτώμενα από τη δόση του Ρίχυντρί. Συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας (καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με την ορολογία του MedDRA) παρουσιάστηκαν σε 6 ασθενείς (8,8%) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ρίχυντρί (2 ασθενείς με 1^{ου}-2^{ου} βαθμού, 1 ασθενής με 3^{ου} βαθμού και 3 ασθενείς, 2 θεωρήθηκαν ως μη σχετικά, με 5^{ου} βαθμού). Τρεις ασθενείς στην ομάδα του Ρίχυντρί (4,4%) παρουσίασαν ταχυκαρδία, αρρυθμία, κοιλική ταχυκαρδία, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή με δοξορουβικίνη ή αντίστοιχο σε δόση έως 450 mg/m².

Συνιστάται αρχική αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA scan) ή ECHO, ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αυξημένη καρδιακή τοξικότητα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανειλημμένων προσδιορισμών του LVEF με MUGA ή ECHO σε ασθενείς για τους οποίους συντρέχουν παράγοντες κινδύνου, όπως υψηλή αθροιστική έκθεση σε προηγούμενες ανθρακυκλίνες ή σημαντική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος. (Βλ. παράγραφο 4.4)

Άλλοι συχνοί κίνδυνοι τοξικότητας

Ο αποχρωματισμός του δέρματος και η χρωματουρία αποτελούν γνωστές επιδράσεις της χορήγησης Ρίχυντρί λόγω του χρώματος της ουσίας (μπλε). Ο αποχρωματισμός του δέρματος γενικά εξαφανίζεται σε λίγες ημέρες έως εβδομάδες καθώς αποβάλλεται το φαρμακευτικό προϊόν.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Στο πρόγραμμα κλινικών μελετών, έχει αναφερθεί ένα περιστατικό υπερδοσολογίας χωρίς καμία αναφορά ακολουθούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Έχουν χορηγηθεί μεμονωμένες δόσεις πικαντρόνης έως 158 mg/m² σε κλινικές δοκιμές κλιμακούμενων δόσεων χωρίς ενδείξεις τοξικότητας εξαρτώμενης από τη δόση.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται υποστηρικτική διαχείριση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ανθρακυκλίνες και σχετικές ουσίες.

Κωδικός ATC: L01DB11

Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία του Ριχυντρί είναι η πιξαντρόνη, μια κυτταροτοξική αζα-ανθρακενοδιόνη.

Αντίθετα από τις εγκεκριμένες ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη και άλλες) και ανθρακενοδιόνες (μιτοξαντρόνη), η πιξαντρόνη είναι ασθενής αναστολέας της τοποϊσομεράσης II. Επιπλέον, αντίθετα από τις ανθρακυκλίνες ή τις ανθρακενοδιόνες, η πιξαντρόνη αλκυλιώνει άμεσα το DNA σχηματίζοντας σταθερά σύμπλοκα DNA και θραύσεις της διπλής έλικας. Επιπλέον, καθώς ενσωματώνει ένα ετεροάτομο αζώτου στη δακτυλιοειδή δομή και δεν έχει κετονικές ομάδες, η πιξαντρόνη έχει μικρότερη ικανότητα να δημιουργεί δραστικές μορφές οξυγόνου, να δεσμεύει σίδηρο και να σχηματίζει μεταβολίτες της αλκοόλης, τα οποία θεωρείται ότι προκαλούν την καρδιακή τοξικότητα των ανθρακυκλινών. Λόγω της μοναδικής αυτής δομής, η πιξαντρόνη προκάλεσε ελάχιστη καρδιοτοξικότητα σε μοντέλα ζώων σε σχέση με τη δοξορουβικίνη ή τη μιτοξαντρόνη.

Μια εκτενής αναδρομική φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική ανάλυση πληθυσμού των δοκιμών φάσης 1 και των θεραπευτικών σχημάτων συνδυασμού (φάση 1/2) έδειξε ότι η επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου και η ουδετεροπενία 2^{ου}-3^{ου} βαθμού σχετίζονταν με την έκθεση στο Ριχυντρί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ριχυντρί ως θεραπείας ενός παράγοντα αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό συστατικό δοκιμή σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικά επιθετικά NHL μετά από λήψη τουλάχιστον δύο προηγούμενων θεραπειών (PIX301). Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης μελέτης τυχαιοποιήθηκαν 140 ασθενείς (1:1) για θεραπεία με Ριχυντρί ή για χημειοθεραπεία ενός παράγοντα επιλογής του ερευνητή στο σκέλος σύγκρισης. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα νοσολογικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της αγωγής ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας και δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Για τη συνολική μελέτη η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59 έτη, το 61% ήταν άντρες, 64% Καυκάσιοι, 76% είχαν νόσο σταδίου III/IV κατά Ann Arbor κατά την έναρξη της αγωγής, 74% είχαν βαθμολογία διεθνούς προγνωστικού δείκτη (IPI) ≥ 2 κατά την έναρξη της αγωγής και 60% είχαν λάβει ≥ 3 προηγούμενες χημειοθεραπείες. Στη βασική μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Απαιτούμενη για τους ασθενείς στη μελέτη PEX 301 ήταν η ευαισθησία σε προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη (επιβεβαιωμένη ή μη επιβεβαιωμένη πλήρης απόκριση [CR] ή μερική απόκριση [PR]).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ριτουξιμάμπη (38 ασθενείς στο σκέλος του Ριχυντρί και 39 ασθενείς στο σκέλος σύγκρισης).

Η απόκριση του όγκου αξιολογήθηκε από μια τυφλή ανεξάρτητη κεντρική επιτροπή αναθεώρησης σύμφωνα με το διεθνές εργαστήριο για την προτυποποίηση των κριτηρίων απόκρισης για το NHL. Οι ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με Ριχυντρί έδειξαν σημαντικά υψηλότερο ρυθμό πλήρους απόκρισης και μη επιβεβαιωμένης πλήρους απόκρισης (CR/CRu), και υψηλότερο ρυθμό αντικειμενικής απόκρισης (ORR) σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης (βλ. πίνακα 4).

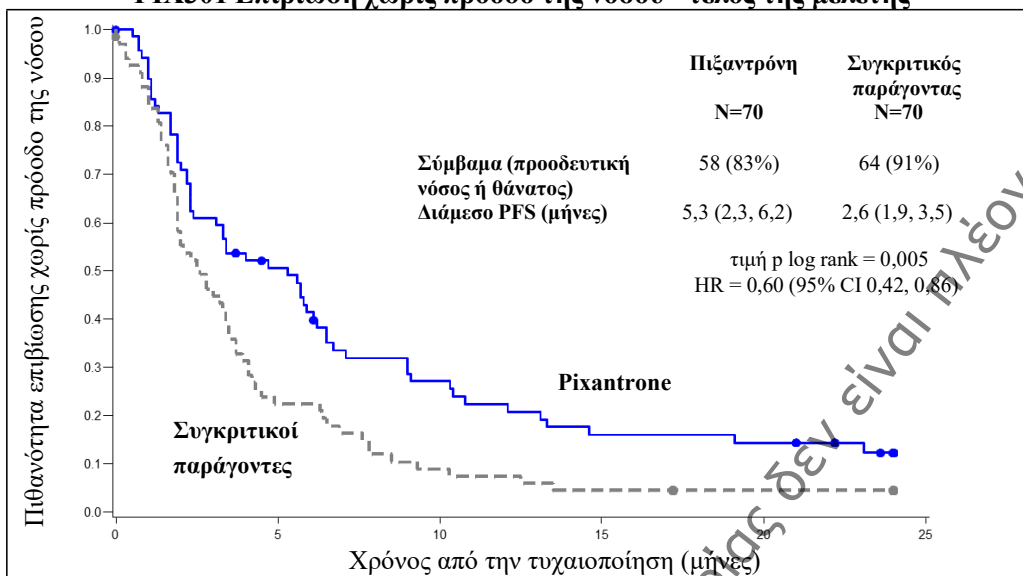
Πίνακας 4 Σύνοψη απόκρισης ανά ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (πληθυσμός ITT)						
	Τέλος θεραπείας			Τέλος μελέτης		
	Ριχυνρί (n=70)	Συγκριτικός παράγοντας (n=70)	Τιμή P	Ριχυνρί (n=70)	Συγκριτικός παράγοντας (n=70)	Τιμή P
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	0,009
CR	8 (11,4%)	0 (0%)		11 (15,7%)	0 (0,0%)	
CRu	6 (8,6%)	4 (5,7%)		6 (8,6%)	5 (7,1%)	
ORR (CR, CRu και PR)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001
Χρησιμοποιήθηκε η ακριβής δοκιμασία του Fisher για τη σύγκριση των αναλογιών στις χημειοθεραπευτικές ομάδες του Ριχυνρί και του συγκριτικού παράγοντα.						

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ριχυνρί έδειξαν 40% βελτίωση όσον αφορά την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με συγκριτικούς παράγοντες με κατά 2,7 μήνες μεγαλύτερο διάμεσο PFS (σχετικός κίνδυνος [hazard ratio, HR]=0,60, logrank p=0,005) (βλ. εικόνα 1 παρακάτω).

Η διάμεση συνολική επιβίωση για τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με Ριχυνρί ήταν μεγαλύτερη κατά 2,6 μήνες σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συγκριτικό παράγοντα (HR=0,79, logrank p=0,25) (βλ. εικόνα 2 παρακάτω).

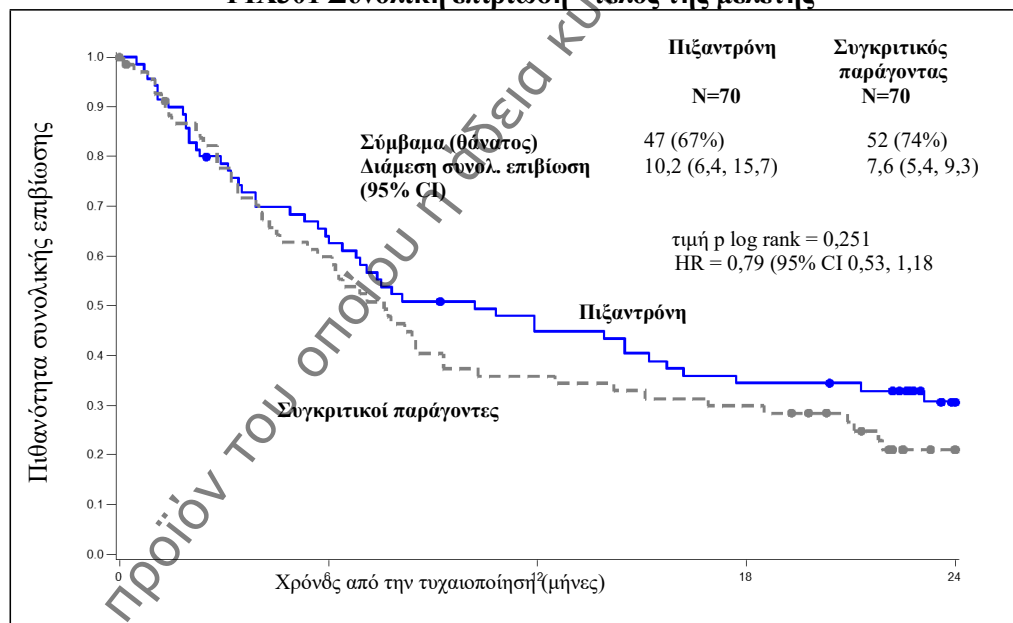
Εικόνα 1

PIX301 Επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου - τέλος της μελέτης



Εικόνα 2

PIX301 Συνολική επιβίωση - τέλος της μελέτης



Τα αποτελέσματα στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προθεραπεία με ριτουξιμάμπη εξακολούθησαν να δείχνουν μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με Ρίχυντρι έναντι του συγκριτικού παράγοντα για τον συνολικό ρυθμό απόκρισης (31,6% με το Ρίχυντρι έναντι 17,9% με τον συγκριτικό παράγοντα) και τη διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου (3,3 μήνες με το Ρίχυντρι έναντι 2,5 μηνών με τον συγκριτικό παράγοντα). Ωστόσο, το όφελος από το Ρίχυντρι δεν έχει τεκμηριωθεί όταν χρησιμοποιείται ως πέμπτης ή μεγαλύτερης γραμμής σε ασθενείς ανθεκτικούς στην τελευταία θεραπεία και υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Ρίχυντρι σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του NHL (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, οι συγκεντρώσεις της πιξαντρόνης στο πλάσμα έφθασαν στη μέγιστη συγκέντρωση στο τέλος της έγχυσης και στη συνέχεια μειώθηκαν πολυεκθετικά. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Ρίχυντρι ήταν ανεξάρτητες από τη δόση στο δοσολογικό εύρος 3 mg/m² έως 105 mg/m² και δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές όταν το φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε ως μεμονωμένος παράγοντας ή σε μελέτες συνδυασμού. Οι μέσες εκθέσεις ως μεμονωμένος παράγοντας αντιπροσώπευαν:

Δόση Pixuntri (mg/m ²)	Αριθμός ασθενών	AUC (0-24h) (ng.hr/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Από μια ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων του πληθυσμού, για καταγεγραμμένη δόση στόχο 50 mg/m² πιξαντρόνης η διάμεση έκθεση στον κύκλο των 28 ημερών ήταν 6320 ng.hr/ml (90% CI, 5990-6800 ng.hr/ml), για 3 δόσεις /κύκλο 4 εβδομάδων.

Κατανομή

Το Ρίχυντρι έχει μεγάλο όγκο κατανομής της τάξης του 25,8 l και δεσμεύεται περίπου κατά 50% στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Οι ακετυλιωμένοι μεταβολίτες είναι τα κύρια προϊόντα βιομετασχηματισμού της πιξαντρόνης. Ωστόσο, *in vitro*, ο μετασχηματισμός της πιξαντρόνης στους ακετυλιωμένους μεταβολίτες από τη NAT1 ή τη NAT2 ήταν εξαιρετικά περιορισμένος. Στα ανθρώπινα ούρα η ουσία απεκκρίθηκε κυρίως μη αναλλοίωτη και βρέθηκαν πολύ μικρές ποσότητες ακετυλιωμένων μεταβολιτών φάσης I και φάσης II. Συνεπώς, ο μεταβολισμός δεν φαίνεται να είναι σημαντική οδός αποβολής για την πιξαντρόνη. Οι ακετυλιωμένοι μεταβολίτες ήταν φαρμακολογικά ανενεργοί και μεταβολικά σταθεροί.

Αποβολή

Η πιξαντρόνη έχει μέτρια έως υψηλή συνολική κάθαρση πλάσματος 72,7 l/ώρα και χαμηλή νεφρική απέκκριση που συνιστά λιγότερο από το 10% της χορηγούμενης δόσης σε 0-24 ώρες. Η τελική ημίσεια ζωή κυμάνθηκε από 14,5 έως 44,8 ώρες με μέσο όρο 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%) και διάμεσο 21,2 ώρες. Λόγω της περιορισμένης συμβολής της νεφρικής κάθαρσης, η κάθαρση του πλάσματος είναι κυρίως μη νεφρική. Το Ρίχυντρι μπορεί να μεταβολίζεται στο ήπαρ ή/και να

απεκκρίνεται στη χολή. Καθώς ο μεταβολισμός φαίνεται πως είναι περιορισμένος, η χολική απέκκριση της αναλλοίωτης πιξαντρόνης πιθανόν να είναι η κύρια οδός αποβολής. Η ηπατική κάθαρση προσεγγίζει την ηπατική ροή πλάσματος, υποδηλώνοντας υψηλό λόγο ηπατικής εξαγωγής και συνεπώς αποτελεσματική αποβολή της μητρικής δραστικής ουσίας. Η ηπατική πρόσληψη της πιξαντρόνης πιθανόν να επάγεται από τους ενεργούς μεταφορείς OCT1 και η χολική απέκκριση από τα P-gr και BCRP.

Η πιξαντρόνη είχε μικρή ή καθόλου ικανότητα αναστολής των P-gr, BCRP και του μηχανισμού μεταφοράς BSEP *in vitro*.

Η πιξαντρόνη ανέστειλε την επαγόμενη από τους OCT1 μεταφορά μετφομίνης *in vitro*, ωστόσο δεν αναμένεται να αναστείλει τους OCT1 *in vivo* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η πιξαντρόνη ήταν ανεπαρκής αναστολέας των μεταφορέων πρόσληψης OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro*.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της πιξαντρόνης αποδείχτηκαν γραμμικές σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων, από 3 mg/m² έως 105 mg/m².

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Έχει παρατηρηθεί σχέση μεταξύ της έκθεσης πλάσματος στην πιξαντρόνη και του αριθμού των ουδετερόφιλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μετά από μία ενδοφλέβια χορήγηση Ρίχυντι σε δόσεις 29 mg/kg και 38 mg/kg, παρατηρήθηκαν άμεσοι θάνατοι στα ποντίκια (114 mg/m², LD10). Παρατηρήθηκε μείωση στα λευκά και τα ερυθρά αιμοσφαίρια και μεταβολές στο μυελό των οστών, τον σπλήνα, τα νεφρά και τους όρχεις. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε αρουραίους και σε σκύλους σε δόση 116 mg/m². Στους σκύλους παρουσιάστηκε ταχυκαρδία και μεταβολές στην ηλεκτροκαρδιογραφία (ΗΚΓ) αμέσως μετά τη θεραπεία.

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους, τα κύρια ευρήματα ήταν μυελοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα (εκτός από τους σκύλους) και βλάβη του όρχεως.

Στους σκύλους το Ρίχυντι, χορηγούμενο σε δόσεις 0,5 έως 0,9 mg/kg για έξι κύκλους, δεν προξένησε θνησιμότητα ή βαριάς μορφής κλινικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων μεταβολών της ΗΚΓ ή του σωματικού βάρους. Οι αρσενικοί ήταν πιο ευαίσθητοι στη θεραπεία όσον αφορά τη μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (αναστρέψιμη) και την ελάττωση της λεμφικής λειτουργίας (σπλήνα και θύμος), καθώς και τη σημαντική τοξικότητα στα αναπαραγωγικά όργανα, όπως είναι αναμενόμενο από τους κυτταροτοξικούς παράγοντες. Εκτός από μια παροδική αύξηση της έκθεσης στα θηλυκά μετά τον τρίτο κύκλο, δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Οι αρσενικοί, ωστόσο, έδειξαν ελαφρώς υψηλότερη έκθεση από τα θηλυκά.

Στους σκύλους η καρδιά δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία, καθώς δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ΗΚΓ σε διαφορετικούς χρόνους της θεραπείας, αλλά ούτε και ανιχνεύθηκαν μεταβολές στην καρδιά στη μακροσκοπική παθολογία και την ιστοπαθολογία. Παρομοίως, η λειτουργία και η ιστολογία των νεφρών δεν επηρεάστηκε, τόσο στις μελέτες των 4 όσο και στις μελέτες των 26 εβδομάδων.

Αξιολογήθηκε το καρδιοτοξικό δυναμικό του Ρίχυντι συγκριτικά με ισοδραστικές δόσεις δοξορουβικίνης και μιτοξαντρόνης σε ποντίκια που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν και σε ποντίκια που είχαν υποβληθεί σε προθεραπεία με δοξορουβικίνη. Η διμηλεϊνική πιξαντρόνη

σε δόση έως 27 mg/kg χορηγούμενη δύο φορές την εβδομάδα επί 4 εβδομάδες δεν είχε καμία

καρδιοτοξική επίδραση, ενώ η μιτοξαντρόνη, όπως αναμενόταν, ήταν καρδιοτοξική σε όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν (0,6, 1,6 και 1,5 mg/kg). Το Ριχυνγί προκάλεσε ελαφριά νεφροπάθεια. Η ελάχιστη καρδιοτοξικότητα του Ριχυνγί καταδείχθηκε επίσης με επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπειών στις ίδιες δόσεις.

Μελέτες γονοτοξικότητας επιβεβαίωσαν το δυναμικό κλαστογόνων επιπτώσεων σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* και *in vivo*. Το Ριχυνγί ήταν μεταλλαξιογόνο στην εξέταση Ames, αύξησε τον αριθμό των χρωμοσωμικών βλαβών στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και αύξησε τη συχνότητα των μικροπυρήνων *in vivo*.

Το Ριχυνγί προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα και το έμβρυο στα ποντίκια και τα κουνέλια, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις 1,8 mg/kg χορηγούμενες τις ημέρες 9-11 της κύησης, και υψηλότερες δόσεις οδήγησαν σε αποβολές και πλήρη απορρόφηση του εμβρύου. Η εμβρυοτοξικότητα χαρακτηρίστηκε από μείωση του μέσου εμβρυϊκού βάρους, από δυσμορφίες του εμβρύου και ατελή ή καθυστερημένη οστεοποίηση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα για την τεκμηρίωση του καρκινογόνου δυναμικού του Ριχυνγί. Δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη τοπικής ανοχής.

Έχει καταδειχθεί ότι το Ριχυνγί προκαλεί φωτοτοξικά φαινόμενα στα κύτταρα 3T3 *in vitro*.

Σε μια μελέτη μονάδων σχηματισμού αποικιών στα ποντίκια, η μυελοτοξικότητα του Ριχυνγί και της μιτοξαντρόνης χορηγούμενων στην LD10 (διημελείνη πιξαντρόνη 38 mg/kg και μιτοξαντρόνη 6,1 mg/kg) ήταν παρόμοια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

Μονοϋδρική λακτόζη

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

5 χρόνια

Ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες, όταν το προϊόν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) και όταν εκτίθεται στο φως της ημέρας μέσα σε συνήθεις σάκους έγχυσης από πολυαιθυλένιο (PE).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης μέχρι τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με γκρι ελαστικό πώμα από βουτύλιο με σφράγιση αλουμινίου και κόκκινο πλαστικό πώμα, το οποίο περιέχει 50 mg διμηλεϊνικής πιξαντρόνης, ισοδύναμης με 29 mg πιξαντρόνης.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση και αραίωση

Ανασυστήστε σε άσηπτες συνθήκες κάθε φιαλίδιο των 29 mg με 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η λυοφιλοποιημένη κόνις θα πρέπει να διαλυθεί τελείως σε 60 δευτερόλεπτα αναταράσσοντας. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκύπτει ένα σκούρο μπλε διάλυμα με συγκέντρωση πιξαντρόνης 5,8 mg/ml.

Υπό άσηπτες συνθήκες αφαιρέστε τον όγκο που χρειάζεται για την απαιτούμενη δόση (βάσει της συγκέντρωσης 5,8 mg/ml) και μεταφέρετέ τον σε έναν σάκο έγχυσης 250 ml με διάλυμα ενέσιμου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η τελική συγκέντρωση της πιξαντρόνης στο σάκο έγχυσης θα πρέπει να είναι μικρότερη από 580 μικρογραμμάρια/ml με βάση τις οδηγίες του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος. Η συμβατότητα με άλλους διαλύτες δεν έχει καθοριστεί. Μετά τη μεταφορά, αναμειξτε καλά το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης. Το μείγμα θα πρέπει να είναι ένα διαυγές διάλυμα χρώματος μπλε σκούρου.

Κατά τη χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος Ρίχυντι θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν φίλτρα εντός γραμμής από πολυαιθεροσουλφόνη, με μέγεθος πόρων 0,2 µm.

Το Ρίχυντι είναι κυτταροτοξικός παράγοντας. Αποφύγετε την επαφή με τα μάτια ή το δέρμα. Χρησιμοποιείτε γάντια, μάσκες και προστατευτικό εξοπλισμό για τα μάτια όταν χειρίζεστε το Ρίχυντι και κατά τη διάρκεια των διαδικασιών απολύμανσης.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το Ρίχυντι προορίζεται αποκλειστικά για μία χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα, συμπεριλαμβανομένων των υλικών που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, την αραίωση και τη χορήγηση, πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις σχετικά με τους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/764/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Μαΐου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Ιούνιος 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορεί να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ρίχυντρί 29 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πιξαντρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει διμηλεϊνική πιξαντρόνη ισοδύναμη με 29 mg πιξαντρόνης. Μετά την
ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει διμηλεϊνική πιξαντρόνη ισοδύναμη με 5,8 mg
πιξαντρόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μονοϋδρική λακτόζη, χλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου. Περιέχει
νάτριο, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ανασυστήστε και αραιώστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Για ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: Ο χειρισμός να γίνεται με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/764/001

13.. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΦΙΑΛΙΔΙΟ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ρίχυντρί 29 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πιξαντρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει διμηλεϊνική πιξαντρόνη ισοδύναμη με 29 mg πιξαντρόνης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει διμηλεϊνική πιξαντρόνη ισοδύναμη με 5,8 mg πιξαντρόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μονοϋδρική λακτόζη, χλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου. Περιέχει νάτριο, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ανασυστήστε και αραιώστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Για ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: Ο χειρισμός να γίνεται με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/764/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Pixunvi 29 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πιξαντρόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Pixunvi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pixunvi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pixunvi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Pixunvi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pixunvi και ποια είναι η χρήση του

Το Pixunvi ανήκει σε μια φαρμακοθεραπευτική κατηγορία φαρμάκων, η οποία είναι γνωστή ως «αντινεοπλασματικοί παράγοντες». Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου.

Το Pixunvi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλώς υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικά επιθετικά μη Hodgkin λεμφώματα. Το Pixunvi εξοντώνει τα καρκινικά κύτταρα δεσμευόμενο στο DNA, επιφέροντας το θάνατο των κυττάρων. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους ο καρκίνος δεν αποκρίνεται ή έχει επανέλθει μετά από λήψη άλλων χημειοθεραπειών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pixunvi

Μην χρησιμοποιήσετε το Pixunvi

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πιξαντρόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν έχετε κάνει πρόσφατα κάποιο εμβόλιο.
- αν γνωρίζετε ότι έχετε επίμονα και μακροπρόθεσμα χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.
- αν έχετε πολύ βαριάς μορφής ηπατικά προβλήματα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Pixunvi:

- εάν γνωρίζετε ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- εάν έχετε καρδιακή νόσο ή μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση, ιδίως αν γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή αν έχετε υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου τους προηγούμενους έξι μήνες.
- εάν έχετε κάποια λοίμωξη.
- εάν έχετε υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία για καρκίνο.
- εάν ακολουθείτε ειδική δίαιτα φτώχης σε νάτριο.
- εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα, τα οποία θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με το Pixunvi (βλ. παρακάτω «Λήψη άλλων φαρμάκων»).

Δερματική ευαισθησία στο ηλιακό φως

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιξαντρόνη, θα πρέπει να ελαχιστοποιήσετε ή να αποφύγετε την έκθεση στο φυσικό ή σε τεχνητό ηλιακό φως (κρεβάτια μαυρίσματος ή θεραπεία με UVA/B). Εάν πρόκειται να εκτεθείτε στο ηλιακό φως, θα πρέπει να φοράτε ρουχισμό που να σας προστατεύει από την ηλιακή ακτινοβολία και να χρησιμοποιήσετε ένα αντιηλιακό προϊόν με έντονη απορρόφηση των ακτίνων UV-A.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία με Ρίχυντρί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και το Ρίχυντρί

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς η ταυτόχρονη χρήση περισσότερων του ενός φαρμάκων μπορεί να ενισχύσει ή να

εξασθενίσει τη δράση τους. Το Ρίχυντρί δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα εκτός αν ο γιατρός σας σας έχει διαβεβαιώσει ότι είναι ασφαλές.

Συγκεκριμένα, βεβαιωθείτε ότι έχετε ενημερώσει το γιατρό σας αν τη δεδομένη στιγμή χρησιμοποιείτε ή έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα όπως:

- Βαρφαρίνη για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων
- Θεοφυλλίνη για τη θεραπεία πνευμονικών παθήσεων, όπως εμφύσημα ή άσθμα
- Αμιτριπτυλίνη για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- Ολανζαπίνη, κλοζαπίνη για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας ή της μανιοκατάθλιψης
- Αλοπεριδόλη για τη θεραπεία του άγχους και της αϋπνίας
- Ονδανσετρόνη για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας
- Προπρανολόλη για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης

Το Ρίχυντρί με τροφές και ποτά

Δεν χρειάζεται να αλλάξετε τη διατροφή σας μετά τη θεραπεία με Ρίχυντρί, εκτός αν ο γιατρός σας σας συμβουλέψει διαφορετικά.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Ρίχυντρί δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους, καθώς μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισυλληπτική προφύλαξη κατά τη λήψη του Ρίχυντρί και για έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Αυτό ισχύει τόσο για τις γυναίκες όσο και για τους άντρες που λαμβάνουν το Ρίχυντρί και βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία .

Μην θηλάζετε ενώ ακολουθείτε θεραπεία με Ρίχυντρί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν είναι γνωστό εάν το Ρίχυντρί έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης οχημάτων ή στο χειρισμό μηχανών.

Πληροφορίες για τους ασθενείς που ακολουθούν διατροφή χαμηλή σε νάτριο

Μετά την ανασύσταση και την αραίωση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1g (43mmol) νατρίου (το βασικό συστατικό του αλατιού μαγειρέματος) ανά δόση. Αυτό αντιστοιχεί στο 50 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης για ενήλικες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pixunvi

Σε τι ποσότητα χορηγείται το Pixunvi

Η ποσότητα (δόση) του Pixunvi που θα σας χορηγηθεί εξαρτάται από την επιφάνεια σώματός σας σε τετραγωνικά μέτρα (m^2). Αυτό καθορίζεται από το ύψος και το βάρος σας. Θα ληφθούν επίσης υπόψη τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων και η ιατρική σας κατάσταση. Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg/ m^2 . Αν χρειαστεί, ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ο γιατρός θα σας υποβάλει σε ορισμένες εξετάσεις προτού σας χορηγήσει το Pixunvi.

Με τι συχνότητα χορηγείται το Pixunvi

Το Pixunvi χορηγείται τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου των 28 ημερών για έως 6 κύκλους.

Πριν από τη χορήγηση της έγχυσης, πιθανόν να σας χορηγηθούν φάρμακα για την πρόληψη ή τον περιορισμό των αντιδράσεων στο Pixunvi, όπως φάρμακα για την πρόληψη της ναυτίας.

Πώς να χορηγείται το Pixunvi

Το Pixunvi χορηγείται μέσω ενστάλαξης σε φλέβα (με ενδοφλέβια έγχυση). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται από νοσηλεύτη ή γιατρό.

Πόσο διαρκεί η έγχυση

Διαρκεί περίπου μία ώρα, εκτός αν ορίζεται διαφορετικά.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Πόνος/ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης μπορεί να παρουσιαστεί σπάνια κατά την έγχυση του Pixunvi. Ενημερώστε αμέσως το άτομο που σας χορηγεί την έγχυση αν νιώσετε πόνο ή αν κοκκινίσει το σημείο της ένεσης. Ενδεχομένως να απαιτείται επιβράδυνση ή διακοπή της έγχυσης. Όταν αυτά τα συμπτώματα υποχωρήσουν ή βελτιωθούν, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί.

Το Pixunvi έχει βαθύ μπλε χρώμα και για πολλές ημέρες μετά τη λήψη του Pixunvi το δέρμα και τα μάτια σας ενδέχεται να αποκτήσουν γαλαζωπή χρώση, και τα ούρα σας να αποχρωματιστούν αποκτώντας γαλαζωπό χρώμα. Ο αποχρωματισμός του δέρματος γενικά εξαφανίζεται σε λίγες ημέρες έως εβδομάδες με την αποβολή του φαρμάκου.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιαστούν οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης (για παράδειγμα, πυρετός, ρίγη, δύσπνοια, βήχας, πληγές στο στόμα, δυσκολία στην κατάποση ή βαριάς μορφής διάρροια) μετά τη θεραπεία με το Pixunvi. Πιθανόν να σας παρουσιάζονται πιο εύκολα λοιμώξεις μετά τη χορήγηση του Pixunvi.

Καρδιά

Υπάρχει η πιθανότητα να μειωθεί η αντλητική ικανότητα της καρδιάς σας ως αποτέλεσμα της θεραπείας ή και να παρουσιάσετε μια σοβαρή πάθηση, η οποία ονομάζεται καρδιακή ανεπάρκεια, ιδίως αν η καρδιά σας ήδη δυσλειτουργούσε κατά την έναρξη της θεραπείας με Pixunvi. Ο γιατρός

σας θα παρακολουθεί την καρδιακή σας λειτουργία εάν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα που να υποδηλώνουν ότι η καρδιά σας παρουσιάζει κάποια δυσλειτουργία.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω αντιδράσεις

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ναυτία, έμετος
- αποχρωματισμός του δέρματος
- αραίωση ή απώλεια μαλλιών
- μη φυσιολογικός χρωματισμός ούρων
- σωματική αδυναμία
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) και χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (ενδεχομένως να απαιτηθεί μετάγγιση).

Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους):

- λοίμωξη όπως πνευμονική λοίμωξη, δερματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, μυκητιασική στοματίτιδα
- πυρετός
- σοβαρή λοίμωξη του αίματος (σηψαιμία)
- διαταραχές γεύσης
- μη φυσιολογικές αισθήσεις στο δέρμα όπως μούδιασμα, μυρμηγκιασμα, τσιμπήματα (παραίσθησία)
- πονοκέφαλος
- υπνηλία
- κόπωση
- φλεγμονή στα μάτια (επιπεφυκίτιδα)
- διάρροια
- πόνος στην κοιλιά
- φλεγμονή ή/και έλκη στο λαιμό και το στόμα
- ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, απώλεια όρεξης
- αλλαγές στο δέρμα όπως ερυθρότητα και κνησμός στο δέρμα, αλλαγές στα νύχια
- βλάβες στην καρδιά, μείωση της ικανότητας άντλησης αίματος της καρδιάς, παρεμπόδιση των ηλεκτρικών σημάτων στην καρδιά, ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός παλμός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αποχρωματισμός των φλεβών, ωχρότητα
- δύσπνοια, βήχας
- αίμα στα ούρα
- πλεονάζουσα πρωτεΐνη στα ούρα
- πρήξιμο στα πόδια ή τους αστραγάλους ή σε άλλα σημεία του σώματος
- πόνος στα οστά
- πόνος στο θώρακα
- χαμηλά επίπεδα φωσφορικού άλατος στο αίμα
- μη φυσιολογική εξέταση αίματος σχετικά με τη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):

- βαριά μορφή λοιμώξεων όπως σηπτικό σοκ, βρογχίτιδα, πνευμονία, καντιντίαση, κυτταρίτιδα, μηνιγγίτιδα, γαστρεντερίτιδα
- ιογενείς λοιμώξεις, όπως έρπης ζωστήρας, ή επαναδραστηριοποίηση άλλων ιών, όπως στοματικού έρπη
- νευρικότητα, αϋπνία
- έλλειψη ενέργειας
- ζάλη, ίλιγγος
- ξηρότητα των οφθαλμών
- μούδιασμα στο στόμα
- λοίμωξη του κερατοειδούς
- αλλεργία στο φάρμακο
- μείωση του επιπέδου του ασβεστίου και του νατρίου στο αίμα, αύξηση του επιπέδου του ουρικού οξέος στο αίμα

- φλεγμονή ή συσσώρευση υγρού γύρω από τους πνεύμονες
- συνάχι
- αιμορραγία, όπως αιμορραγία των εντέρων, πορφυρές κηλίδες στο σώμα εξαιτίας σπασμένων αιμοφόρων αγγείων
- ερεθισμός των φλεβών
- νυχτερινή εφίδρωση
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- απρόκλητη στύση
- δερματικό εξάνθημα ή/και έλκη
- πόνος, πρήξιμο, αδυναμία, ακαμψία των αρθρώσεων και των μυών
- μειωμένη παραγωγή ούρων
- απώλεια βάρους
- αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα ή τα ούρα
- φλεγμονή του οισοφάγου
- πόνος στον αυχένα, την πλάτη, τα άκρα
- λοίμωξη στα νύχια
- πρόοδος νεοπλασμάτων (όγκων)
- νέοι καρκίνοι του μυελού των οστών ή του αίματος, όπως η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) ή το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS)
- ηπατική βλάβη
- ανεπάρκεια του μυελού των οστών
- αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων στο αίμα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Ριχυνρί

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση στο φιαλίδιο και το κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Ριχυνρί δεν περιέχει συστατικά για την αποτροπή της ανάπτυξης βακτηρίων και συνεπώς συνιστάται να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης μέχρι τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πιξαντρόνης είναι σταθερό για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) σε συνήθεις σάκους έγχυσης.

Το Ριχυνρί προορίζεται αποκλειστικά για μία χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα, συμπεριλαμβανομένων των υλικών που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, την αραιώση και τη χορήγηση, πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ριχυνγί

Η δραστική ουσία είναι η πιξαντρόνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg διμηλεϊνικής πιξαντρόνης (ισοδύναμη με 29 mg πιξαντρόνης). Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ και χλωριούχο νάτριο.

Εμφάνιση του Ριχυνγί και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Ριχυνγί είναι κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η κόνις είναι χρώματος μπλε σκούρου και διατίθεται σε φιαλίδια που περιέχουν 29 mg πιξαντρόνης. Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

Παραγωγός(οι)

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Λεπτομερείς οδηγίες για τους χρήστες

ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Ρίχυντρί είναι ένα αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο είναι επιβλαβές για τα κύτταρα. Ο χειρισμός πρέπει να γίνεται με προσοχή. Αποφύγετε την επαφή με τα μάτια ή το δέρμα.

Χρησιμοποιείτε γάντια, μάσκες και προστατευτικό εξοπλισμό για τα μάτια κατά το χειρισμό και κατά τη διάρκεια των διαδικασιών απολύμανσης. Εάν το Ρίχυντρί (η λυοφιλοποιημένη κόνις ή το ανασυσταθέν υγρό διάλυμα) έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως το δέρμα και ξεπλύνετε καλά τις μεμβράνες με νερό.

Ανασύσταση/προετοιμασία για ενδοφλέβια χορήγηση

Κάθε φιαλίδιο Ρίχυντρί μίας χρήσης περιέχει διμηλεϊνική πιξαντρόνη ισοδύναμη με 29 mg πιξαντρόνης. Μετά την ανασύσταση με 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει διμηλεϊνική πιξαντρόνη ισοδύναμη με 5,8 mg πιξαντρόνης.

Χρησιμοποιώντας στείρες διαδικασίες κάντε ανασύσταση σε κάθε φιαλίδιο των 29 mg με 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η κόνις θα πρέπει να διαλυθεί τελείως σε 60 δευτερόλεπτα αναταράσσοντας. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκύπτει ένα σκούρο μπλε διάλυμα με συγκέντρωση πιξαντρόνης 5,8 mg/ml.

Χρησιμοποιώντας στείρες διαδικασίες αφαιρέστε τον όγκο που χρειάζεται για την απαιτούμενη δόση (βάσει της συγκέντρωσης 5,8 mg/ml) και αραιώστε επιπλέον το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε τελικό όγκο 250 ml. Η συμβατότητα με άλλους διαλύτες δεν έχει καθοριστεί. Μετά τη μεταφορά, αναμειίξτε καλά το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης. Το μείγμα θα πρέπει να είναι διάλυμα χρώματος μπλε σκούρου.

Κατά τη χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος Ρίχυντρί θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν φίλτρα εντός γραμμής από πολυαιθεροσουλφόνη, με μέγεθος πόρων 0,2 μm.

Συνθήκες φύλαξης μέχρι τη χρήση

Το Ρίχυντρί δεν περιέχει συστατικά για την αποτροπή της ανάπτυξης βακτηρίων και συνεπώς συνιστάται να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης μέχρι τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.

Το ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα είναι σταθερό για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) και έκθεση στο φως της ημέρας μέσα σε συνήθεις σάκους έγχυσης από πολυαιθυλένιο (PE).

Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και χειρισμός

Το Ρίχυντρί είναι κυτταροτοξικός παράγοντας. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οι συσκευές και οι επιφάνειες που τυχαία μολύνθηκαν με το Ρίχυντρί πρέπει να καθαρίζονται με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (100 ml νερό και 20 ml υποχλωριώδες νάτριο [$7 \pm 2\%$ διαθέσιμου χλωρίου] για 0,58 mg Ρίχυντρί).

Ο εξοπλισμός όπως φιαλίδια, βελόνες και σύριγγες που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του Ρίχυντρί πρέπει να αντιμετωπίζονται ως τοξικά απόβλητα.