

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Pixuvri 29 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pixantrone.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat fih paxantrone maleate ekwivalenti għal 5.8 mg pixantrone.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kunnett wieħed fih 39 mg sodju.

Mar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, dan il-prodott mediċinali fih madwar 1g (43 mmol) sodju f'kull doża, ekwivalenti għal 50 % tat-teħid massimu ta' kuljum rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodju għal adult.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lijoofilizzat blu skur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pixuvri huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfomi aggressivi taċ-ċelloli B Mhux-Hodgkin li jkunu rikaduti multipli jew refrattarji (NHL). Il-benefiċċju tal-kura b'pixantrone ma ġiex stabbilit f'pazjenti meta jintuża bħala kemoterapija tal-hames linja jew aktar f'pazjenti li huma refrattarji għat-terapija preċedenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pixuvri għandu jingħata minn tobbja li jafu jużaw l-aġenti antineoplastiċi u li għandhom il-faċilitajiet għall-monitoraġġ regolari tal-parametri kliniċi, ematoloġiċi u bijokimiċi waqt u wara l-kura (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 50 mg/m² ta' pixantrone fl-ewwel, it-tmien u l-15-il jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa mhux aktar minn 6 ċikli.

Jekk joghgbok innota:

Fl-UE d-doża rakkomandata tirreferi għall-baži tas-sustanza attiva (pixantrone). Kalkolazzjoni tad-doża individwali li trid tingħata lil pazjent trid tkun ibbażata fuq il-qawwa tas-soluzzjoni rikostitwita li fiha 5.8 mg/ml pixantrone u r-rakkomandazzjoni tad-doża ta' 50 mg/m². F'xi provi u pubblikazzjonijiet, id-doża rakkomandata hija bażata fuq l-għamla tal-melħ (pixantrone dimaleate)

Madankollu, id-doża għandha tiġi aġġustata qabel il-bidu ta' kull ċiklu skont l-għadd ematoloġiku minimu jew it-tossicità massima miċ-ċiklu preċedenti ta' terapija. L-ammont ta' Pixuvri f'milligrammi li għandu jingħata lil pazjent għandu jkun stabbilit skont l-erja tal-wiċċ tal-ġisem ta' pazjent (BSA). Il-BSA għandha tkun stabbilita skont l-istandard istituzzjonali għall-kalkolu tal-BSA u għandu jintuża kejl li jittiehed fl-ewwel jum ta' kull ċiklu.

Hija rakkomandata kawtela f'pazjenti obezi minhabba li t-tagħrif fuq id-dożaġġ ibbażat fuq il-BSA hija limitata ħafna għal dan il-grupp.

Linji gwida għat-tibdil tad-doża

It-tibdil tad-doża u l-hin tad-doži sussegwenti għandhom jiġu stabbiliti minn ġudizzju kliniku skont il-grad u t-tul tal-majelosoppressjoni. Għal korsijiet sussegwenti, id-doża preċedenti normalment tista' tkun ripetuta jekk l-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demmu u tal-plejtlits ikunu rritornaw għal livelli aċċettabbli.

Jekk fl-ewwel jum ta' kwalunkwe ċiklu l-Għadd Assolut tan-Newtrofili (ANC) ikun $< 1.0 \times 10^9/l$ jew l-għadd tal-plejtlits ikun $< 75 \times 10^9/l$ huwa rrakkomandat l-kura tiġi ttardjata sakemm l-ANC jirkupra għal $\geq 1.0 \times 10^9/l$ u l-għadd tal-plejtlits għal $\geq 75 \times 10^9/l$.

It-Tabella 1 u t-Tabella 2 huma rrakkomandati bhala gwidi għall-aġġustamenti tad-doża għat-8 u l-15-il jum taċ-ċikli ta' 28 jum.

Tabella 1			
Modifikazzjonijiet fid-doża għat-tossiċità ematoloġika fit-8 u l-15-il jum ta' kwalunkwe ċiklu			
Grad	Għadd ta' plejtlits	L-għadd tal-ANC	Tibdil tad-doża
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1.0 \times 10^9/l$	L-ebda bidla fid-doża jew fl-iskeda.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1.0 - 0.5 \times 10^9/l$	Ittardja l-kura sakemm l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $\geq 50 \times 10^9/l$ u ANC** $\geq 1.0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$	Ittardja l-kura sakemm l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $\geq 50 \times 10^9/l$ u ANC** $\geq 1.0 \times 10^9/l$. Naqqas id-doża b'20%.
* LLN: L-inqas limitu tal-Medda normali (Lower Limit of the Normal range)			
** ANC: Għadd Assolut tan-Newtrofili (Absolute Neutrophil Count)			

Tabella 2	
Modifikazzjonijiet fil-kura għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi	
Tossiċità	Tibdil
Kull tossiċità mhux kardijaka ta' grad 3 jew 4 relatata mal-mediċina minbarra nawsja jew rimettar	Ittardja l-kura sakemm ikun hemm irkupru għal grad 1. Naqqas id-doża b'20%.
Kull tossiċità kardjovaskulari ta' grad 3 jew 4 tal-NYHA* jew tnaqqis persistenti f'LVEF**	Ittardja l-kura u ssorvelja sakemm ikun hemm irkupru. Ikkunsidra li twaqqaf il-kura għal tnaqqis persistenti f'LVEF** ta' $\geq 15\%$ tal-valur tal-linja bażi.
* NYHA: Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (New York Heart Association)	
** LVEF: Frazzjoni tal-Ħruġ Ventrikolari tax-Xellug (Left Ventricular Ejection Fraction)	

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pixuvri fit-tfal ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Anzjani

Ma jehtieġ l-ebda aġġustament speċifiku tad-doża f'pazjenti anzjani (ta' età ≥ 65 sena).

Indeboliment renali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pixuvri ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali. Il-pazjenti bil-kreatinina fis-serum $> 2 \times$ l-Ogħla Limitu tal-Medda Normali (ULN) kienu esklużi mill-istudji aleatorji. Għalhekk, Pixuvri għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali.

Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pixuvri f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika ma ġewx stabbiliti. Pixuvri għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. Pixuvri mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku eskretali sever, (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti bi status ta' rendiment batut

Fil-prezent m'hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' pazjenti bi status ta' rendiment batut (ECOG > 2). Għandha tintuża kawtela fil-kura ta' pazjenti bħal dawn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pixuvri huwa għall-użu minn ġol-vina biss. Is-sigurtà tal-użu intratekali ma ġietx stabbilita.

Pixuvri huwa maħsub sabiex jingħata bħala infużjoni ġol-vina bil-mod permezz ta' filtru fil-linja (għal tal-inqas 60 minuta) biss wara r-rikostituzzjoni b'5 ml ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni u wara aktar dilwizzjoni bil-klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni għal volum finali ta' 250 ml.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal pixantrone dimaleate, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Tilqim b'vaċċini b'virusijiet haġġin
- Soppresjoni profonda tal-mudullun
- Funjoni anormali severa tal-fwied.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kull kura inizjali b'Pixuvri għandha tkun preċeduta minn valutazzjoni bażika b'attenzjoni tal-għadd tad-dem, tal-livelli tas-serum tal-bilirubina totali, tal-livelli tas-serum tal-kreatinina totali, u tal-funzjoni kardijaka kif imkejla permezz tal-frazzjoni ta' hruġ ventrikolari tax-xellug (left ventricular ejection fraction - LVEF).

Majelosoppresjoni

Tista' ssejnh majelosoppresjoni severa. Il-pazjenti kkurati b'Pixuvri jista' jkollhom majelosoppresjoni (newtropsenja, lewkopenja, anemija, tromboċitopenja, u limfopenja) bil-manifestazzjoni predominanti tkun in-newtropsenja. Bid-doża u l-iskeda rakkomandata, in-newtropsenja normalment tkun temporanja, u tilhaq l-aktar punt baxx tagħha fil-15-22 jum wara l-għoti fl-ewwel, fit-tmien u fil-15-il jum bl-irkupru jsejnh normalment sat-28 jum.

Jehtieg monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd tad-dem, inkluż l-għadd tal-lewkoċiti, taċ-ċelloli ħomor tad-dem, tal-plejtlits u l-għadd assolut tan-newtrofili. Jistgħu jintużaw fatturi ta' tkabbir ematopojetici rikombinanti skont il-linji gwida istituzzjonali jew dawk tal-Assoċjazzjoni Ewropea għall-Onkologija Medika (European Society for Medical Oncology - ESMO). Għandhom jiġu kkunsidrati t-tibdiliet fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Kardjotossicità

Waqt jew wara l-kura b'Pixuvri jistgħu jsejnhu modifiki fil-funzjoni kardijaka inkluża LVEF imnaqqa jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb fatali (CHF).

Il-mard kardjovaskulari attiv jew mhux attiv, it-terapija preċedenti b'antraċiklini jew antraċenedjoni, radjoterapija preċedenti jew fl-istess waqt fiż-żona medjastinali, jew użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali kardjotossici oħrajn jistgħu jżidu r-riskju ta' tossiċità kardijaka. It-tossiċità kardijaka b'Pixuvri tista' ssejnh kemm jekk ikunu preżenti fatturi ta' riskju għall-qalb kif ukoll jekk le.

Fil-każ ta' pazjenti b'mard tal-qalb jew b'fatturi ta' riskju bħal valur bażiku ta' LVEF ta' < 45% permezz ta' skan ta' multigated radionuclide (MUGA), anormalitajiet kardjovaskulari klinikament sinifikanti (tal-grad 3 jew 4 tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York [NYHA]), infart mijokardijaku fl-aħħar 6 xhur, aritmija severa, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, anġina mhux ikkontrollata, jew dozi kumulattivi preċedenti ta' doxorubicin jew ekwivalenti li jaqbzu l-450 mg/m², għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa r-riskji meta mqabbla mal-benefiċċji qabel ma jingħataw kura b'Pixuvri.

Qabel tinbeda u waqt il-kura b'Pixuvri għandha tiġi sorveljata l-funzjoni kardijaka. Jekk ikun hemm tossiċità kardijaka waqt il-kura, wieħed għandu jevalwa r-riskju u l-benefiċċju li titkompla t-terapija b'Pixuvri.

Tumuri malinni sekondarji

L-iżvilupp ta' tumuri malinni ematoloġiċi bħal lewkimja akuta sekondarja majelojde (AML) jew sindromu majelodisplastiku (MDS) huwa riskju rikonoxxut assoċjat mal-kura b'anthracycline u inibituri oħra topoisomerase II. L-okkorrenza ta' kanċer sekondarji, inkluż AML u MDS, jistgħu jseħħu waqt jew wara trattament Pixuvri.

Infezzjoni

Ġew irrapportati infezzjonijiet, inklużi pulmonite, ċellulite, bronkite, u sepsis waqt il-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). L-infezzjonijiet ġew assoċjati ma' rikoveru l-isptar, xokk settiku u mewt. Il-pazjenti b'newtopenja huma aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet, għalkemm, fl-istudji kliniċi ma kienx hemm zieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet atipiċi li diffiċli jkunu kkurati, bħal infezzjonijiet mikotiċi sistemici jew infezzjonijiet b'organizmi opportunistiċi bħal *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva u severa jew lil pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jesponuhom aktar għal xi infezzjoni serja.

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Pixantrone jista' jikkawża iperuricemija b'konsegwenza tal-kataboliżmu estensiv tal-purina li jakkumpanja l-lisi rapida ta' ċelloli neoplastiċi kkawżata mill-medicina (sindrome tal-lisi tat-tumur) u jista' jwassal għal żbilanċ fl-elettroliti, li jista' johloq ħsara fil-kliwi. Il-livelli tal-aċidu uriku fid-demem, il-potassju, il-fosfat tal-kalċju, u l-kreatinina għandhom jiġu vvalutati wara l-kura f'pazjenti f'riskju għoli ta' lisi tat-tumur ((LDH għoli, volum għoli tat-tumur, livelli għoli tal-aċidu uriku bażiku jew tal-fosfat fis-serum). L-idratazzjoni, l-alkalinizzazzjoni tal-awrina, u l-profilassi b'allopurinol jew aġenti oħrajn għall-prevenzjoni tal-iperuricemija jistgħu jnaqqsu l-possibbiltà ta' kumplikazzjonijiet tas-sindrome tal-lisi tat-tumur.

Tilqim

It-tilqim jista' ma jkollu l-ebda effett meta jingħata waqt it-terapija b'Pixuvri. It-tilqim b'virusijiet haġġin mhux indikat minhabba l-immunosoppressjoni assoċjata mat-terapija b'Pixuvri (ara sezzjoni 4.3).

Estravażjoni

Jekk isseħħ estravażjoni, l-għoti tal-medicina għandu jieqaf minnufih u jinbeda f'vina oħra. Il-karatteristiċi mhux vesikanti ta' Pixuvri jnaqqsu r-riskju ta' reazzjoni lokali wara l-estraważjoni.

Prevenzjoni ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività

Il-fotosensittività hija riskju potenzjali bbażat fuq dejta mhux klinika *in vitro* u *in vivo*. Ġie rrapportat każ wieħed ta' reazzjoni ta' fotosensittività fil-programm tal-prova klinika li tqies bħala mhux serju u b'riżultat ta' rkupru. Bħala prekawżjoni, il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jipproteġu lilhom infushom mix-xemx, inkluż billi jilbsu hwejjeġ u jużaw kremi li jipproteġuhom mix-xemx. Minhabba li l-parti l-kbira tar-reazzjonijiet ta' fotosensittività kkawżati mill-medicini huma kkawżati minn frekwenzi fil-medda tal-UV-A, huwa rrakkomandat li tintuża krema li tassorbi sew il-UV-A.

Pazjenti fuq dieta b'nuqqas ta' melħ

Dan il-prodott medicinali fih madwar 1000 mg (43 mmol) melħ għal kull doża wara d-dilwizzjoni. Dan għandu jiġi kkunsidrat mill-pazjenti li jkunu fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' melħ.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma ġewx irrapportati interazzjonijiet ma' medicini oħrajn fil-bniedem u ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni bejn il-medicini fuq il-bnedmin.

Studji ta' inibizzjoni *in vitro*

L-istudji *in vitro* bl-aktar isoformi taċ-ċitokroma P450 komuni fil-bniedem (inklużi CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, u 3A4) urew inibizzjoni possibbli tat-tip imħallat ta' CYP1A2 u CYP2C8 li tista' tkun ta' rilevanza klinika. Ma ġiet osservata l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti oħra b'CYPP450s.

Theophylline: meta wiehed jagħti fl-istess waqt il-prodott mediċinali theophylline bl-indiċi terapewtiku żgħir, li huwa primarjament metabolizzat permezz ta' CYP1A2, hemm tħassib teoretiku li dan is-sottostrat jista' jżid fil-konċentrazzjoni u jikkawża tossiċità mit-theophylline. Il-livelli tat-theophylline għandhom ikunu ssorveljati bir-reqqa fil-ġimghat immedjatament wara l-bidu tat-terapija fl-istess waqt b'Pixuvri.

Warfarin huwa parzjalment metabolizzat permezz ta' CYP1A2, u għaldaqstant, jeżisti tħassib teoretiku fir-rigward tal-ġhoti fl-istess waqt ta' dan il-prodott mediċinali u l-effett li l-inibizzjoni tal-metabolizmu tiegħu jista' jkollha fuq l-azzjoni maħsuba tiegħu. Il-parametri ta' koagulazzjoni, b'mod speċifiku l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR), għandhom ikunu ssorveljati fil-jiem immedjatament wara l-bidu tat-terapija fl-istess waqt b'Pixuvri.

Amitriptyline, haloperidol, clozapine, ondansetron u propranolol huma metabolizzati permezz ta' CYP1A2, u għaldaqstant, jeżisti tħassib teoretiku li l-ġhoti flimkien ma' Pixuvri jista' jżid il-livelli fid-demm ta' dan il-prodott mediċinali.

Għalkemm ir-riskju ta' inibizzjoni ta' pixantrone għal CYP2C8 ma setax ikun żgurat, għandha tintuża kawtela meta wiehed jagħti fl-istess waqt sustanzi li jkunu primarjament metabolizzati permezz ta' CYP2C8, bħal *repaglinide, rosiglitazone, jew paclitaxel* eż. permezz ta' monitoraġġ bir-reqqa għall-effetti sekondarji.

Skont studji *in vitro*, pixantrone nstab li huwa sottostrat għall-proteini li jgħorru l-membrani P-gp/BRCP u OCT1 u aġenti li jinibixxu lil dawn it-trasportaturi jistgħu jnaqqsu t-teħid epatiku u l-effiċjenza tat-tneħħija ta' pixantrone. L-għadd tad-demm għandu jkun issorveljat bir-reqqa meta jingħata flimkien ma' aġenti li jinibixxu lil dawn it-trasportaturi bħal cyclosporine A jew tacrolimus, li jintuża normalment għall-kontroll ta' mard kroniku tat-trapjant kontra l-ospitant, u l-aġenti ta' kontra l-HIV ritonavir, saquinavir, jew nelfinavir.

Barra minn hekk, għandha tintuża kawtela meta pixantrone jingħata kontinwament flimkien ma' indutturi tat-trasport tal-effluss bħal rifampicin, carbamazepin u glukokortikoidi, minħabba li t-tneħħija ta' pixantrone tista' tiżdied b'konsegwenza ta' nuqqas ta' espożizzjoni sistemika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal u s-sieheb tagħhom għandhom jingħataw parir li jevitaw it-tqala. In-nisa u l-irġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 6 xhur wara it-traattament.

Tqala

M'hemm tagħrif dwar l-użu ta' pixantrone f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

L-użu ta' Pixuvri mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Pixuvri/metaboliti jigix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Pixuvri.

Fertilità

Wara l-ġhoti ripetut ta' Pixuvri f'dozi baxxi sa 0,1 mg/kg/kuljum, fil-klieb instabet atrofija testikolari dipendenti mid-doża. Dan l-effett ma giex ivvalutat fil-bniedem. Bħal fil-każ ta' aġenti oħrajn fil-klassi generali ta' aġenti li jagħmlu ħsara lill-aċidu deossiribonukleju (DNA), Pixuvri jista' jkun assoċjat man-nuqqas ta' fertilità. Għalkemm l-effett fuq il-fertilità ma giex aċċertat, bħala prekawzjoni l-pazjenti rġiel għandhom jingħataw parir li jużaw metodi ta' kontraċezzjoni (preferribbilment li jilqgħu) waqt il-kura u għal perjodu ta' 6 xhur wara l-kura sabiex sperma ġdida tkun tista' timmatura. Biex wiehed jevita r-riskju ta' nuqqas ta' fertilità fit-tul, wiehed għandu jikkunsidra l-ħażna tal-isperma.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux magħruf jekk Pixuvri għandux effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar tossiċità komuni hija s-soppressjoni tal-mudullun, b'mod partikolari tal-gidd tan-newtrofili. Għalkemm l-inċidenza ta' soppressjoni severa tal-mudullun b'konsegwenzi kliniċi hija relattivament baxxa, il-pazjenti kkurati b'Pixuvri kienu ssorveljati mill-qrib permezz tal-għadd frekwenti tad-demem, b'mod partikolari għan-newtopenja. L-inċidenza ta' infezzjonijiet severi kienet baxxa u ma dehrux infezzjonijiet opportunistiċi assoċjati mal-kompromess tal-immunità. Għalkemm l-okkorrenza ta' tossiċità kardijaka manifestata permezz ta' CHF tidher li hija aktar baxxa minn dak li huwa mistenni minn prodotti mediċinali relatati bħall-antraċiklini, huwa rrakkomandat il-monitoraġġ tal-LVEF kemm permezz ta' skans MUGA jew b'ECHO sabiex wieħed jevalwa l-kardjotossiċità subklinika. L-esperjenza b'pibantrone hija limitata għal pazjenti b'LVEF $\geq 45\%$ bil-parti l-kbira tal-pazjenti jkollhom valuri ta' $\geq 50\%$. L-esperjenza fl-għoti ta' Pixuvri lil pazjenti b'kompromess kardijaku aktar sinifikanti hija limitata u għandha ssir biss fil-kuntest ta' prova klinika. Tossiċitajiet oħrajn bħal nawsja, rimettar u dijarea kienu generalment rari, ħfief, riversibbli, gestibbli u mistennija f'pazjenti kkurati b'agenti ċitotossiċi. L-effetti fuq il-funzjoni epatika jew renali kienu minimi.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina (ADR) irrapportati b'Pixuvri huma minn dejta finali mill-istudji kollha kompluti b'agent waħdieni (n=197). L-ADRs huma elenkati fit-Tabella 3 hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u skont il-frekwenza: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati mill-aktar serju sal-inqas serju.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrapportati b'konnessjoni ma' Pixuvri fi studji kompluti b'Pixuvri b'agent waħdieni skont il- frekwenza		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Komuni</i>	Infezzjoni newtopenika, infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni, <i>sepsis</i>
	<i>Mhux komuni</i>	Bronkite, kandidjasi, ċellulite, herpes zoster, meningite, infezzjoni fid-dwiefer, infezzjoni fungali orali, herpes orali, pulmonite, gastroenterite salmonella, xokk settiku
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<i>Mhux komuni</i>	Progressjoni tan-neoplażma Malinn sekondarju (inkluż rapporti ta' AML u MDS)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika *	<i>Komuni hafna</i>	Newtopenja, lewkopenja, limfopenja, anemija, tromboċitopenja
	<i>Komuni</i>	Newtopenja bid-deni, disturbi fid-demem
	<i>Mhux komuni</i>	Nuqqas ta' mudullun, esinofilja
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni</i>	Sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni</i>	Anoressija, ipofosfatemija
	<i>Mhux komuni</i>	Iperurikemija, ipokalcemija, iponatremija,
Disturbi psikjatriċi	<i>Mhux komuni</i>	Ansjetà, nuqqas ta' rqad, disturbi fl-irqad
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni</i>	Disturbi fit-togħma, parestesija, uġigh ta' ras, ngħas
	<i>Mhux komuni</i>	Sturdament, letargija

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati b'konnessjoni ma' Pixuvri fi studji kompluti b'Pixuvri b'aġent waħdieni skont il-frekwenza		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
Disturbi fl-ġhajnejn	<i>Komuni</i>	Konġuntivite
	<i>Mhux komuni</i>	Nixfa fl-ġhajnejn, keratite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<i>Mhux komuni</i>	Vertiġini
Disturbi fil-qalb*	<i>Komuni</i>	Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, disturb tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, imblukkar tal-bundle branch, takikardija
	<i>Mhux komuni</i>	Arritmija
Disturbi vaskulari	<i>Komuni</i>	Sfuriya, tibdil fil-kulur tal-vina, pressjoni baxxa
	<i>Mhux komuni</i>	Disturbi fil-vini
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni</i>	Dispneja, soġħla
	<i>Mhux komuni</i>	Effużjoni plewrali, pneumonite, rinorea
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni hafna</i>	Nawsja, rimettar
	<i>Komuni</i>	Stomatite, dijarea, stitikezza, uġiġħ addominali, nixfa fil-halq, dispepsja
	<i>Mhux komuni</i>	Esofaġite, parestesija orali, emorragija rettali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Mhux komuni</i>	Iperbilirubinemija, epatotossicità
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda *	<i>Komuni hafna</i>	Tibdil fil-kulur tal-ġilda, alopeċja
	<i>Komuni</i>	Eritema, disturb fid-dwiefer, ħakk
	<i>Mhux komuni</i>	Għaraq bil-lejl, tbengil, raxx makulari, ulċeri fil-ġilda
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat- tessuti konnettivi	<i>Komuni</i>	Uġiġħ fl-ġhadam
	<i>Mhux komuni</i>	Artralġja, artrite, uġiġħ fid-dahar, dgħjufija muskolari, uġiġħ muskuloskeletali fis-sider, ebusija muskuloskeletali, uġiġħ fl-ġhonq, uġiġħ fl-estremittajiet
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	<i>Komuni hafna</i>	Kromaturja
	<i>Komuni</i>	Proteinurja, ematurja
	<i>Mhux komuni</i>	Oligurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<i>Mhux komuni</i>	Erezzjoni spontanja tal-pene
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni hafna</i>	Astenja
	<i>Komuni</i>	Għeja, infjammazzjoni tal-mukoża, deni, uġiġħ fis-sider, edema
	<i>Mhux komuni</i>	Bard, kешa fejn tingħata l-injezzjoni, reazzjoni lokali
Investigazzjonijiet	<i>Komuni</i>	Żieda tal-alanine aminotransferase, zieda tal-aspartate aminotransferase, zieda tal-alkaline phosphatase fid-demmm, zieda tal-kreatinina fid-demmm
	<i>Mhux komuni</i>	Żieda tal-bilirubina fl-awrina, zieda fil-fosfru fid-demmm, zieda fl-urea tad-demmm, zieda tal-gamma-glutamyltransferase, zieda fl-ġhadd ta' newtrofilu, tnaqqis fil-piż

* ADRs diskussi hawn taht

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikolari

Tossicitajiet ematoloġiċi u kumplikazzjonijiet ta' newtropsenja

It-tossicitajiet ematoloġiċi kienu l-aktar tossicità osservata iżda, ġeneralment, kienu ġestiti tajjeb permezz ta' fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċiti (G-CSF) u b'appoġġ ta' trasfużjonijiet kif meħtieġ. Għalkemm in-newtropsenja ta' grad 3-4 seħħet aktar spiss fi provi aleatorji fost dawkk li nġhataw Pixuvri, fil-parti l-kbira tal-każijiet ma kinux ikkumplikati, ma kinux kumulattivi u assoċjati ma' inċidenza baxxa ta' newtropsenja bid-deni jew infezzjonijiet, l-ebda waħda ma wasslet għal riżultat fatali. Ta' importanza kien il-fatt li l-appoġġ

tal-fattur ta' tkabbir ma kienx meħtieġ b' mod regolari u t-trasfużjonijiet biċ-ċelloli ħomor tad-demmu u l-plejtlits ma kinux komuni. (Ara sezzjoni 4.4)

Tossicità kardijaka

Fl-istudju PIX 301, tnaqqis fil-frazzjoni tal-ħruġ seħħ fi 13-il pazjent (19.1%) fil-grupp ta' Pixuvri. Fi 11-il pazjent ikkurat b'Pixuvri, dawn l-avvenimenti kienu ta' grad 1-2 u f'żewġ pazjenti kienu ta' grad 3; dawn l-avvenimenti kienu temporanji u mhux relatati mad-doża ta' Pixuvri. Avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (termini tal-MedDRA insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb akuta u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) seħħew f'6 pazjenti (8.8%) ikkurati b'Pixuvri (2 pazjenti bi grad 1-2, pazjent bi grad 3, u 3 pazjenti, 2 meqjusa bhala mhux relatati, bi grad 5). Tliet pazjenti li ngħataw Pixuvri (4.4%) kellhom takikardija, aritmija, takikardija tas-sinus, takikardija supraventrikulari jew bradikardija. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti rċievew doxorubicin minn qabel jew ekwivalenti f' doża sa 450 mg/m².

Hija rrakkomandata valutazzjoni kardijaka bażika bi skan MUGA jew ECHO, b' mod speċjali f' pazjenti b'fatturi ta' riskju akbar ta' tossicità kardijaka. Għandu jiġi kkunsidrat li l-iskan MUGA jew id-determinazzjonijiet tal-ECHO tal-LVEF jiġu ripetuti f' pazjenti b'fatturi ta' riskju bħal espożizzjoni kumulattiva għolja għall-antraċiklini preċedenti jew mard tal-qalb sinifikanti diġà eżistenti. (Ara sezzjoni 4.4)

Tossicitajiet oħrajn komuni

It-tibdil fil-kulur tal-ġilda u l-kromaturja huma effetti magħrufa relatati mal-ġhoti ta' Pixuvri minhabba l-kulur tal-kompost (blu). It-tibdil fil-kulur tal-ġilda ġeneralment jitlaq fi żmien ftit jiem sa ġimgħat sakemm jiġi eliminat il-prodott mediċinali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Fil-programm tal-prova klinika, kien hemm rapport wieħed ta' doża eċċessiva b'Pixuvri bl-ebda avveniment avvers konkomitanti rrapportat.

Doži singoli ta' pixantrone sa 158 mg/m² ingħataw fi provi kliniċi ta' żidiet fid-doża mingħajr evidenza ta' tossicità relatata mad-doża.

Jekk tingħata doża eċċessiva, hija rrakkomandata ġestjoni ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, antraċiklini, u sustanzi relatati
Kodiċi ATC: L01DB11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Is-sustanza attiva ta' Pixuvri hija pixantrone, aza-anthracenedione ċitotossiku.

B' differenza minn antraċiklini (doxorubicin u oħrajn) u antraċenedjoni (mitoxantrone) approvati, pixantrone huwa biss inibitur dgħajjed ta' topoisomerase II. Barra minn hekk, b' differenza mill-antraċiklini jew l-antraċenedjoni, pixantrone jalkalizza direttament id-DNA u jiffirma addutti tad-DNA stabbli u kisriet fid-double-strand. Barra minn hekk, minhabba li jinkorpora eteroatomu tan-nitroġenu fl-istruttura tal-ħolqa u m'għandux gruppi ta' ketone, pixantrone għandu inqas possibbiltà li jiġġenera speċijiet tal-ossigenu reattivi, jgħaqqad il-ħadid, u jiffirma metaboliti tal-alkoħol li jinħassu li jikkawżaw it-tossicità kardijaka tal-

antraċiklini. Minhabba din l-istruttura unika, pixantrone iproduċa kardjotossicità minima fil-mudelli tal-animali meta mqabbel ma' doxorubicin jew mitoxantrone.

Analizi komprensiva retrospettiva tal-PK/PD tal-popolazzjoni tal-provi tal-Ewwel fażi u korsijiet ta' taħlit (Fażi 1/2) urew li s-sopravvivenza mingħajr progressjoni u n-newtopenja ta' Grad 2-3 kienu relatati mal-espożizzjoni għal Pixuvri.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pixuvri bħala terapija b'agent waħdieni kienu evalwati fi prova, aleatorja, u kkontrollata attiva f'diversi ċentri f'pazjenti b'NHL aggressiv rikadut jew refrattarju wara li rċevew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti (PIX301). Dan l-istudju qassam b'mod aleatorju 140 pazjent (1:1) għal kura kemm b'Pixuvri kif ukoll għal kemoterapija b'agent waħdieni magħżul minn riċerkaturi fil-fergħa tal-komparatur. Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi bażiċi tal-mard kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi kkurati, u ma kienet innotata l-ebda differenza statistikament sinifikanti. Għall-istudju iġenerali, l-età medja tal-pazjenti kienet 59, 61% kienu rġiel, 64% kienu Kawkasi, 76% kellhom mard bażiku fl-istadju III/IV ta' Ann Arbor, 74% kellhom punteġġ bażiku ≥ 2 tal-Indiċi Pronjostiku Internazzjonali (IPI), u 60% kienu rċevew ≥ 3 kemoterapiji preċedenti. Pazjenti b'limfoma taċ-ċelloli mantle ma kinux inkluzi fl-istudju ċentrali. Il-pazjenti f'PIX 301 riedu jkunu sensitivi għal terapija preċedenti b'antraċiklini (CR jew PR ikkonfermat jew mhux ikkonfermat).

Hemm dejta limitata f'pazjenti li qabel ġew ikkurati b'rituximab (38 pazjent fil-fergħa ta' Pixuvri u 39 pazjent fil-fergħa tal-komparatur).

Ir-rispons tat-tumur kien ivvalutat minn bord ta' revizjoni ċentrali indipendenti u mingħajr għarfien tas-sustanza skont is-sessjoni ta' hidma internazzjonali għall-istandardizzar tal-kriterji ta' rispons għall-NHL. Il-pazjenti kkurati b'Pixuvri urew rata ferm oġhla ta' rispons komplut u rispons komplut mhux ikkonfermat (CR/CRu), u rata ta' rispons oġġettiv oġhla (ORR), meta mqabbla mal-grupp li ngħataw il-komparatur (ara t-Tabella 4).

Tabella 4						
Sommarju tar-rispons skont il-bord ta' valutazzjoni indipendenti (popolazzjoni ITT)						
	Tmiem il-Kura			Tmiem l-Istudju		
	Pixuvri (n=70)	Komparatur (n=70)	valur P	Pixuvri (n=70)	Komparatur (n=70)	valur 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, u PR)	26 (37.1%)	10 (14.3%)	0.003	28 (40.0%)	10 (14.3%)	0.001
Intuża t-test ta' preċiżjoni Fisher sabiex jitqabblu l-proporzjonijiet fil-gruppi kemoterapewtiċi ta' Pixuvri u tal-komparatur						

Il-pazjenti kkurati b'Pixuvri urew titjib ta' 40% fis-sopravvivenza mingħajr progressjoni meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b'agenti komparaturi b'PFS medju ta' 2.7 xhur aktar (proporzjon ta' periklu (HR)=0.60, logrank p=0.005) (ara l-Figura 1 hawn taħt).

Is-sopravvivenza globali medja għall-pazjenti kkurati b'Pixuvri kienet ta' 2.6 xhur aktar meta mqabbla mal-pazjenti kkurati bil-komparatur (HR=0.79, logrank p=0.25) (ara l-Figura 2 ta' hawn taħt).

Figura 1
PIX301 Sopravvivenza mingħajr progressjoni - tmiem l-istudju

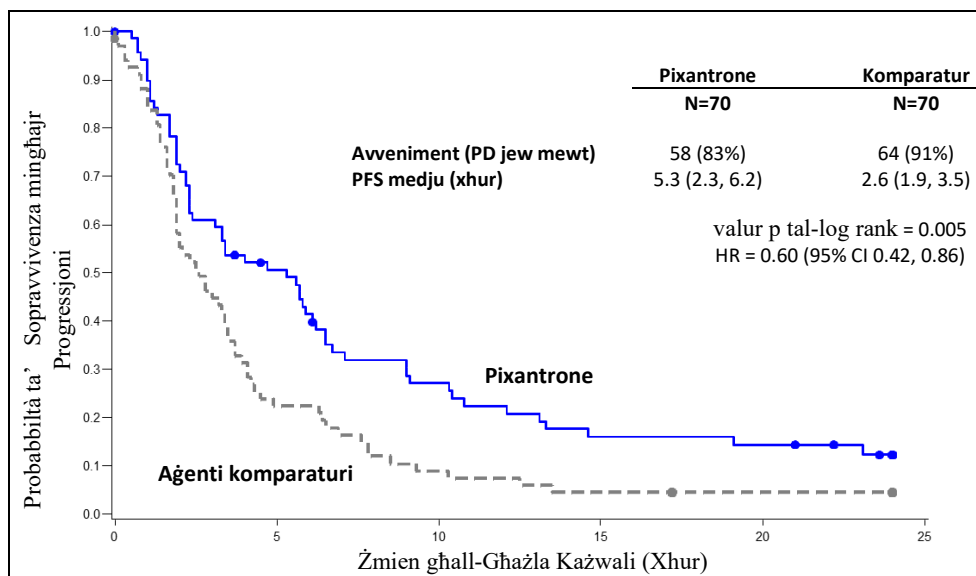
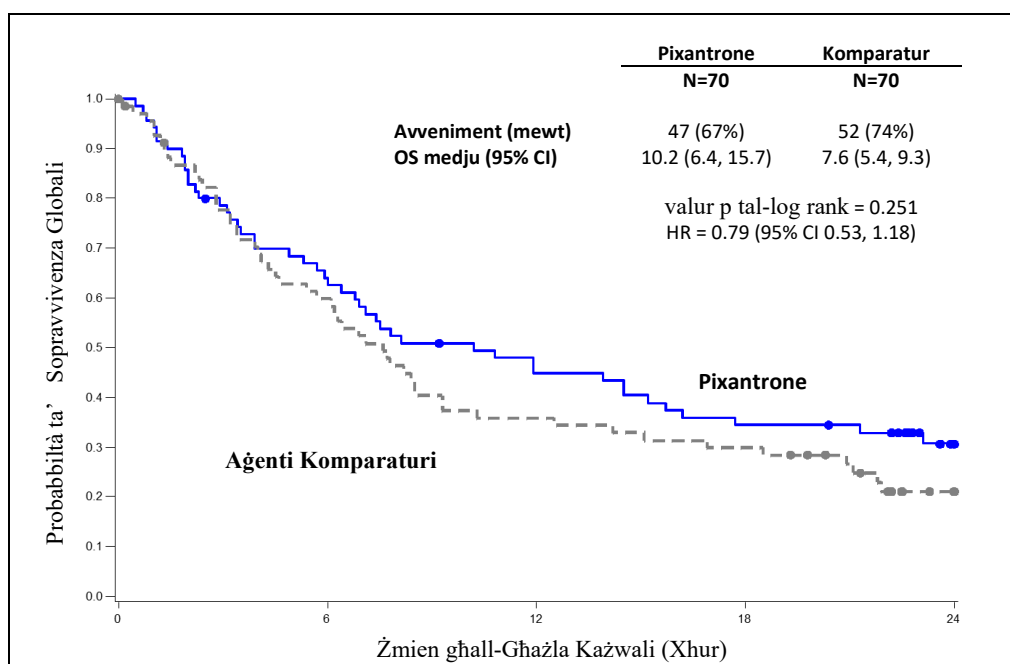


Figura 2
PIX 301 Sopravvivenza globali - tmiem l-istudju



Ir-riżultati fil-pazjenti li qabel kienu kkurati b'rituximab xorta urew benefiċċju oġġla bil-kura b'Pixuvri meta mqabbel mal-komparatur għar-rata ta' rispons globali (31.6% b'Pixuvri meta mqabbel ma' 17.9% bil-komparatur) u sopravvivenza medja mingħajr progressjoni (3.3 xhur b'Pixuvri meta mqabbel ma' 2.5 xhur bil-komparatur). Madankollu, il-benefiċċju ta' Pixuvri ma' għiex stabbilit meta użat bħala l-ħames linja jew aktar f'pazjenti refrattarji għall-aħħar terapija, u hemm dejta limitata ħafna f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Pixuvri f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' limfoma mhux ta' Hodgkin (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti minn ġol-vina, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' pixantrone laħqu l-koncentrazzjoni massima fl-aħħar tal-infużjoni u mbagħad naqsu b'mod poli-esponenzjali. Il-farmakokinetika ta' Pixuvri kienet indipendenti mid-doża fil-medda tad-doża ta' bejn it-3 mg/m² sa 105 mg/m² u ma ġiet osservata l-ebda differenza sostanzjali meta l-prodott medicinali nġhata bħala aġent waħdieni jew fi studji ta' taħlit ta' aġenti. L-espożizzjonijiet bħala aġent waħdieni ammontaw għal:

Doża ta' Pixuvri (mg/m ²)	Numru ta' Pazjenti	AUC (0-24h) (ng.hr/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Minn analiżi ta' dejta tal-PK tal-popolazzjoni, għal doża rreġistrata mmirata ta' 50 mg/m² ta' pixantrone, l-espożizzjoni medja taç-ċiklu ta' 28 jum kienet 6320 ng.hr/ml (90% CI, 5990-6800 ng.hr/ml), għal 3 doži /ċikli ta' 4 ġimgħat.

Distribuzzjoni

Pixuvri għandu volum kbir ta' distribuzzjoni ta' 25.8 l u huwa madwar 50% marbut mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliti aċetilati huma l-aktar prodotti ta' bijotrasformazzjoni ta' pixantrone. Madankollu, *in vitro*, il-konverżjoni ta' pixantrone fil-metaboliti aċetilati kemm permezz ta' NAT1 kif ukoll permezz ta' NAT2 kienet limitata ħafna. Fl-awrina tal-bniedem, il-kompost kien prinċipalment eliminat mhux mibdul, u nstabu ammonti żgħar ħafna ta' metaboliti aċetilati ta' fażi I u fażi II. Għalhekk, il-metaboliżmu ma jidherx li huwa passaġġ importanti ta' eliminazzjoni għal pixantrone. Il-metaboliti aċetilati kienu farmakoloġikament inattivi u metabolikament stabbli.

Eliminazzjoni

Pixantrone għandu tneħħija totali moderata sa għolja fil-plażma ta' 72.7 l/sieġha u tneħħija renali baxxa li tammonta għal inqas minn 10% tad-doża mogħtija f'0-24 sieġha. Il-half-life terminali kienet tvarja bejn 14.5 sa 44.8 sigħat b'medja ta' 23.3 ± 8.0 (n=14, CV=34%) u medja ta' 21.2 sieġha. Minħabba l-kontribuzzjoni limitata ta' tneħħija renali, it-tneħħija fil-plażma mhijiex prinċipalment renali. Pixuvri jista' jkun metabolizzat fil-fwied u/jew imneħħi fil-bili. Minħabba li l-metaboliżmu jidher li huwa limitat, it-tneħħija biljari ta' pixantrone mhux mibdul tista' tkun il-passaġġ ta' eliminazzjoni ewlenija. It-tneħħija epatika tqarreb il-fluss tal-plażma epatiku, li jindika proporzjon ta' tneħħija epatika għoli u, għaldaqstant, tneħħija attiva effiċjenti tas-sustanza prinċipali. It-teħid epatiku ta' pixantrone huwa possibbilment medjat permezz ta' trasportaturi attivi b'OCT1 u t-tneħħija biljari permezz ta' P-gp u BCRP.

Pixantrone kellu biss ftit jew xejn kapaċità li jinibixxi P-gp, BCRP, u l-mekkanizmu ta' trasport BSEP *in vitro*.

Pixantrone inibixxa t-trasport tal-metformin medjat minn OCT1 *in vitro*, iżda mhux mistenni li jinibixxi OCT1 *in vivo* f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Pixantrone kien inibitur dghajjef tat-trasportaturi tat-teħid OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' pixantrone uriet li hija lineari f' medda wiesgħa ta' doži, minn 3 mg/m² sa 105 mg/m².

Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Ġiet osservata relazzjoni bejn l-espożizzjoni tal-plażma għal pixantrone u l-għadd tan-newtrofili.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Wara għotja waħda ta' Pixuvri ġol-vina ta' 29 mg/kg u 38 mg/kg, kien hemm imwiet immedjati fil-ġrieden (114 mg/m², LD10). Ġie osservat tnaqqis fiç-ċelloli bojod u ħomor tad-demem u bidliet fil-mudullun, fil-

milsa, fil-kliewi fit-testikoli. Riżultati simili kienu rrapportati fil-firien, u fil-klieb b'116 mg/m². Fil-klieb sehhew takikardija u bidliet elettrokardjografici (ECG) minnufih wara l-kura.

Fi studji ta' doži ripetuti fil-ġrieden, fil-firien, u fil-klieb, is-sejbiet ewlenin kienu majelotossicità, nefrotossicità (minbarra l-klieb), u ħsara fit-testikoli.

Fil-klieb, Pixuvri mogħti f'0.5 sa 0.9 mg/kg għal sitt ċikli ma kkawżax mewt jew sinjali kliniċi severi, inklużi bidliet fl-ECG jew fil-piż tal-ġisem. L-irġiel kienu aktar sensitivi għall-kura, fir-rigward tat-tnaqqis fiċ-ċelloli bojod tad-demm u l-għadd ta' plejtlits (riversibbli) u t-tnaqqis tal-limfojdi (milsa u timu), kif ukoll tat-tossicità notevoli għall-organi riproduttivi, kif mistenni minn aġent ċitotossiku. Hlief għal żieda temporanja fl-espozizzjoni tan-nisa, wara t-tielet ċiklu, ma kienx hemm differenzi notevoli fil-parametri farmakokinetiċi. L-irġiel urew, madankollu, espożizzjoni f'it aktar għolja min-nisa.

Fil-klieb, il-qalb ma kinitx affettwata mill-kura, peress li ma dehret l-ebda bidla fl-ECG f'ħinijiet differenti tal-kura, lanqas ma nstabu xi bidliet fil-qalb fil-patoloġija grossa u fl-istopatoloġija. Bl-istess mod il-funzjoni tal-kliewi u l-istoloġija ma kinix affettwati kemm fl-istudji ta' 4 ġimghat kif ukoll f'dawk ta' 26 ġimgha.

Ġie evalwat il-potenzjal kardjotossiku ta' Pixuvri meta mqabbel ma' doži ekwiattivi ta' doxorubicin u mitoxantrone fi ġrieden mhux konxji mill-kura u kkurati qabel b'doxorubicin. Pixantrone dimaleate sa 27 mg/kg mogħti darbtejn f'ġimgha għal 4 ġimghat ma kkaġunax effetti kardjotossici, filwaqt li mitoxantrone, kif mistenni, kien kardjotossiku fid-doži kollha ttestjati (0.6, 1.6, u 1.5 mg/kg). Pixuvri kkawża f'it nefropatija. Intweriet ukoll kardjotossicità minima b'Pixuvri b'ċikli ta' kura ripetuti fl-istess doži.

Studji dwar il-ġenotossicità kkonfermaw il-potenzjal għal effetti klastoġeniċi fiċ-ċelloli tal-mammiferi *in vitro* u *in vivo*. Pixuvri kien mutaġeniku fit-test ta' Ames, żied l-għadd ta' aberazzjonijiet kromożomali fil-limfociti tal-bniedem, u żied il-frekwenza ta' mikronuklei *in vivo*.

Pixuvri kkawża tossicità għall-omm u għall-fetu fil-firien u fil-fniek, anki f'doża daqstant baxxa ta' 1.8 mg/kg mogħtija fid-9-11-il jum ta' tqala, filwaqt li doži akbar irriżultaw f'aborti u assorbiment totali tal-embriju. L-embrijotossicità kienet ikkaratterizzata minn tnaqqis fil-piż medju tal-fetu, malformazzjonijiet tal-fetu u ossifikazzjoni tal-fetu mhux kompluta jew ittardjata. Ma sar l-ebda studju fit-tul fuq l-animali sabiex ikun stabbilit il-potenzjal karċinogeniku ta' Pixuvri. Ma sar l-ebda studju ta' tolleranza lokali.

Pixuvri ntweraw li jikkawżaw effetti fototossici fuq ċelloli 3T3 *in vitro*.

Fi studju ta' unitajiet li jiffurmaw kolonja fil-ġrieden, il-majelotossicità ta' Pixuvri u mitoxantrone mogħtija f'LD10 tagħhom (pixantrone dimaleate 38 mg/kg u mitoxantrone 6.1 mg/kg) kienet simili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Lactose monohydrate
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett magħluq

5 snin

Soluzzjoni rikostitwita u dilwita

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) u f' espożizzjoni għad-dawl tax-xemx f' boroż tal-infużjoni standard tal-polyethylene (PE).

Minn aspekk mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel ma jintuża huma fir-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C sa 8°C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux saru f' kundizzjonijiet asemi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-frigġ (2°C sa 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp griż tal-lastku butyl b'siġill tal-aluminju u għatu tal-plastik aħmar li fih 50 mg pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pixantrone. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar iehor

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni

Irrikostitwixxi b'mod asemi kull kunjett ta' 29 mg b'5 ml ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. It-trab lijożilizzat għandu jinhall kompletament f' 60 sekonda billi thawdu. Dan jagħti soluzzjoni blu skura b'koncentrazzjoni ta' pixantrone ta' 5.8 mg/ml.

Igħbed b'mod asemi l-volum meħtieġ għad-doża meħtieġa (ibbażata fuq koncentrazzjoni ta' 5.8 mg/ml) u ttrasferixxi ġo borża ta' infużjoni ta' 250 ml ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni għall-injezzjoni. Il-koncentrazzjoni finali ta' pixantrone fil-borża tal-infużjoni għandha tkun inqas minn 580 mikrogramma /ml ibbażata fuq it-tidh il-prodott mediċinali rikostitwit. Il-kompatibbiltà ma' dilwenti oħrajn ma ġietx iddeterminata. Wara li tittrasferixxieh, ħallat sew il-kontenut tal-borża tal-infużjoni. It-taħlita għandha tkun soluzzjoni ċara u blu skura.

Waqt l-ghoti tas-soluzzjoni dilwita ta' Pixuvri għandhom jintużaw filtri in-line tad-daqs tal-pori ta' 0.2 µm tal-polyethersulfone.

Pixuvri huwa aġent ċitotossiku. Evita l-kuntatt mal-għajnejn u mal-ġilda. Uża ingwanti, maskri, u nuċċali ta' protezzjoni meta tuża Pixuvri u waqt il-proċeduri ta' dekontaminazzjoni.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Pixuvri huwa għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott inkluz materjal użat għar-rikostituzzjoni, għad-dilwizzjoni, u għall-ghoti għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali li japplikaw għall-aġenti ċitotossici.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/764/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Meju 2012

Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊITAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Franza

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊITAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-Riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Pixuvri 29 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pibantrone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih pibantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pibantrone. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat fih pibantrone dimaleate ekwivalenti għal 5.8 mg pibantrone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Lactose monohydrate, sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide. Fih il-melħ, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Irrikostitwixxi u ddilwixxi qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu minn ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Uża b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/764/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRALI JMISS MAL-PRODOTT
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pixuvri 29 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pixantrone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pixantrone. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 5.8 mg pixantrone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Lactose monohydrate, sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide. Fih il-melħ, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Irrikostitwixxi u ddilwixxi qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu minn ġol-vini.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Uża b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/764/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Pixuvri 29 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni pixantrone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Pixuvri u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pixuvri
3. Kif għandek tuża Pixuvri
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Pixuvri
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Pixuvri u għalxiex jintuża

Pixuvri jappartjeni għal grupp ta' medicini farmakoterapewtiċi magħrufa bhala 'aġenti antineoplastiċi'. Dawn jintużaw għall-kura tal-kanċer.

Pixuvri jintuża fil-kura ta' pazjenti adulti b'Limfomi Mhux Hodgkin aggressivi rikaduti jew refrattarji multipli. Pixuvri joqtol iċ-ċelloli tal-kanċer billi jehel mad-DNA, u b'hekk joqtol iċ-ċelloli. Jintuża għal pazjenti li l-kanċer tagħhom ma jirreagixxix jew jitfaċċa mill-ġdid wara li jkunu ngħataw kura b'kemoterapija oħra.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pixuvri

Tużax Pixuvri:

- jekk inti allergiku għal pixantrone dimaleate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk ingħatajt xi tilqima dan l-aħħar.
- jekk qalulek li għandek għadd baxx persistenti u fit-tul ta' ċelloli ħomor tad-demmm, ta' ċelloli bojod tad-demmm u ta' plejtlits.
- jekk għandek problemi serji hafna tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Pixuvri:

- jekk qalulek li l-għadd ta' ċelloli bojod tiegħek huwa baxx hafna.
- jekk għandek mard tal-qalb jew pressjoni għolja tad-demmm mhux ikkontrollata, b'mod speċjali jekk qatt qalulek li kellek indeboliment tal-qalb jew jekk kellek attakk tal-qalb f'dawn l-aħħar sitt xhur.
- jekk għandek xi infezzjoni.
- jekk qatt irċevejt xi kura għall-kanċer.
- jekk issegwi xi dieta partikolari li fiha ma jintużax melħ.
- jekk qed tiehu medicini oħrajn li jistgħu jinteraġixxu ma' Pixuvri (ara 'Medicini oħra u Pixuvri' hawn taħt).

Sensittività tal-ġilda ghad-dawl

Waqt il-kura b'pixantrone, għandek tnaqqas jew tevita li tesponi ruħek għad-dawl tax-xemx naturali jew artiċjali (sodod għall-użu tat-tixmix jew kura ta' UVA/B). Jekk tkun espost għax-xemx, għandek tilbes hwejjeġ li jipproteġuk mix-xemx u tuża krema ta' protezzjoni qawwija kontra x-xemx li tassorbi tajjeb il-UV-A.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taht it-18-il sena għaliex m'hemm informazzjoni dwar il-kura b'Pixuvri fit-tfal u fl-adolexxenti.

Mediċini oħra u Pixuvri

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. Dan huwa importanti ferm minhabba li l-użu ta' aktar minn medicina waħda fl-istess waqt jista' jsaħħa jew idgħajjef l-effett tagħhom. Pixuvri m'għandux jintuża ma' mediċini oħrajn sakemm it-tabib tiegħek ma jkunx qallek li tista' tagħmel dan mingħajr periklu.

B'mod partikolari, kun ċert li tkellem lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, jew uzajt dan l-aħħar, xi waħda minn dawn il-mediċini:

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu mediċini bħal:

- Warfarin sabiex tipprevjeni l-formazzjoni ta' emboli tad-demm
- Theophylline għall-kura ta' kundizzjonijiet tal-pulmun bħal emfizema jew azzma
- Amitriptyline għall-kura tad-depressjoni
- Olanzapine, Clozapine għall-kura tal-iskizofrenija jew depressjoni manijaka
- Haloperidol għall-kura tal-ansjetà u tan-nuqqas ta' rqaq
- Ondansetron għall-prevenzjoni tan-nawsja u tar-rimettar waqt il-kemoterapija
- Propranolol għall-kura tal-pressjoni għolja

Pixuvri ma' ikel u xorb

M'għandekx għalfejn tiddel id-dieta tiegħek wara l-kura b'Pixuvri sakemm ma jordnalekx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

Pixuvri m'għandux jingħata lil nisa tqal minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Jekk inti tqila jew qed tredda, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Għandhom jintużaw kontraċettivi bħala prekawzjoni waqt il-kura b'Pixuvri u sa 6 xhur wara l-kura. Dan japplika għal nisa u rġiel li jistgħu jkollhom it-tfal.

Treddax waqt li tkun qiegħda tingħata l-kura b'Pixuvri.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux magħruf jekk Pixuvri għandux xi effett fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni.

Pixuvri fih is-sodju

Mar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, din il-medicina fiha madwar 1g (43 mmol) sodju (komponent ewlieni ta' melh tat-tisjir) għal kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 50 % tat-teħid fid-dieta massimu ta' kuljum rakkomandat ta' sodju għal adult.

3. Kif għandek tuża Pixuvri

Kemm jingħata Pixuvri

L-ammont (doża) ta' Pixuvri li jingħatalek jiddependi mill-erja tal-wiċċ tal-ġisem tiegħek f'metri kwadri (m²). Dan huwa ddeterminat mit-tul u l-piż tiegħek. Ir-riżultati tat-testijiet tad-demm u l-kundizzjoni medika tiegħek ukoll jiġu kkunsidrati. Id-doża rakkomandata hija 50 mg/m². Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jaġġusta d-doża waqt il-kura.

It-tabib tiegħek jagħmel xi testijiet qabel jagħtik Pixuvri.

Kull meta jinghata Pixuvri

Pixuvri jinghata fl-ewwel, fit-tmien u fil-15-il jum ta' kull ciklu ta' 28 jum sa 6 cikli.

Qabel ma tinghata l-infużjoni tista' tinghata mediċini għall-prevenzjoni jew it-tnaqqis ta' reazzjonijiet possibbli għal Pixuvri, bħal mediċini li jipprevjenu d-dardir.

Kif jinghata Pixuvri

Pixuvri jinghata permezz ta' dripp f'vina (infużjoni ġol-vina). Dan isir minn infermier jew tabib.

Kemm iddum l-infużjoni

L-infużjoni tiegħu madwar siegħa sakemm ma jgħidulekx mod ieħor.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Rarament jista' jkollok xi uġiġħ/hmura fil-post mnejn tinghata l-injezzjoni waqt l-infużjoni ta' Pixuvri. Għid minnufih lill-persuna li tkun qiegħda tagħtik l-infużjoni jekk thoss xi uġiġħ jew jekk ikollok hmura fejn tkun saret l-injezzjoni. Jista' jkun meħtieġ li l-infużjoni ssir aktar bil-mod jew titwaqqaf. Meta dawn is-sintomi jgħibu jew jitjiebu, l-infużjoni tkun tista' tkompli.

Pixuvri għandu kulur blu skur u għal bosta jiem wara li tinghata Pixuvri, il-ġilda tiegħek u għajnejk jistgħu jieħdu kulur kahlani, u l-awrina tiegħek tista' tkun xi ftiit fil-blu. Il-kulur fil-ġilda ġeneralment jgħib fi ftiit jiem sa ftiit ġimgħat sakemm tiġi eliminata l-mediċina.

Infezzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni (pereżempju, deni, bard, diffikultà biex tiegħu n-nifs, sogħla, selhiet f'ħalqek, diffikultà biex tibra' jew dijarea qawwija) wara l-kura b'Pixuvri. Tista' tiegħu infezzjoni aktar faċilment wara li tkun inghatajt Pixuvri.

Il-qalb

Hemm possibbiltà li l-funzjoni ta' ppumpjar ta' qalbek tista' tonqos minħabba l-kura jew saħansitra tista' tiżviluppa kundizzjoni serja li tissejjaħ indeboliment tal-qalb, b'mod speċjali jekk il-funzjoni ta' qalbek kienet diġà kompromessa fil-bidu tal-kura b'Pixuvri. It-tabib tiegħek jissorvelja l-funzjoni ta' qalbek jekk ikun hemm xi sinjal jew sintomu li jindika li qalbek ġiet affettwata.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tahseb li għandek xi wahda minn dawn ir-reazzjonijiet

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- nawsja, rimettar
- tibdil fil-kulur tal-ġilda
- tnaqqis jew waqgħa ta' xagħar
- kulur mhux normali tal-awrina
- dgħufija fiżika
- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demem, għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija), u għadd baxx ta' plejtlits fid-demem (jistgħu jeħtieġu trasfużjoni).

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- infezzjoni bħal infezzjoni fil-pulmuni, infezzjonijiet fil-ġilda, infezzjonijiet b'ċelloli bojod baxxi tad-demem, traxx
- deni
- infezzjoni tad-demem severa (*sepsis*)
- disturbi fit-togħma

- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda bħal theddil, tnefnin, u tingiż (paresteżija)
- uġiġħ ta' ras
- ngħas
- għeja
- infjammazzjoni fl-ghajnejn (konguntivite)
- dijarea
- uġiġħ fl-addome
- infjammazzjoni u/jew ulċeri fil-gerżuma u fil-ħalq
- nixfa fil-ħalq, stitikezza, indigestjoni, nuqqas ta' aptit
- bidliet fil-ġilda bħal ħmura u ħakk fil-ġilda, bidliet fid-dwiefer
- ħsara lill-qalb, tnaqqis fl-abbiltà tal-qalb li tippompja d-demm, imblukkar ta' sinjali elettriċi f'qalbek, taħbit tal-qalb irregolari jew mghaġġel.
- pressjoni tad-demm baxxa
- bidla fil-kulur tal-vini, ġilda pallida
- qtugħ ta' nifs, sogħla
- demm fl-awrina
- proteina żejda fl-awrina
- nefħa fis-saqajn jew fl-għekiesi jew f'partijiet oħra tal-ġisem
- uġiġħ fl-għadam
- uġiġħ fis-sider
- livelli baxxi ta' fosfat fid-demm
- test tad-demm mhux normali għall-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persunal minn kull 100

- infezzjonijiet severi bħal xokk settiku, bronkite, pulmonite, kandidjasi, ċellulite, meningite, gastroenterite
- infezzjonijiet virali bħal ħruq ta' Sant'Antnin jew ir-riattivazzjoni ta' virusijiet oħrajn bħall-herpes fil-ħalq
- nervożiżmu, nuqqas ta' rqad
- telf ta' enerġija
- sturdament, vertiġini
- nixfa fl-ghajnejn
- tnefnim fil-ħalq
- infezzjoni tal-kornea
- allergija għall-medicina
- nuqqas fil-livell tal-kalcju u tas-sodju fid-demm; zieda fil-livell tal-aċidu uriku fid-demm
- infjammazzjoni jew akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmuni
- imnieħer iqattar
- fsada bħal fsada fl-imsaren, tikek vjola fuq il-ġisem minħabba vini miksur
- irritazzjoni fil-vini
- għaraq bil-lejl
- taħbit tal-qalb irregolari
- erezzjoni spontanja
- raxx/ jew ulċera fil-ġilda
- uġiġħ, nefħa, dgħufija, ebusija fil-ġogi jew fil-muskoli
- tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina
- tnaqqis fil-piż
- zieda tal-biliribuna fid-demm jew fl-awrina
- infjammazzjoni fil-grizmejn
- uġiġħ fl-għonq, fid-dahar, fl-estrematijiet
- infezzjoni fid-dwiefer
- progressjoni tan-neoplażma (tumur)
- kanċer ġdid tal-mudullun jew demm, bħal lewkinja majelojde akuta (AML) jew sindromu majelodisplastiku (MDS)
- ħsara fil-fwied
- indeboliment tal-mudullun
- zieda fl-esinofili fid-demm.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Pixuvri

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi frigg (2°C – 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Pixuvri ma fih xejn li jipprevjeni l-iżvilupp tal-batterji u għaldaqstant huwa rrakkomandat li jintuża minnufih wara r-rikostituzzjoni. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx idumu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' pixantrone hija stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) f'boroż tal-infużjoni standard.

Pixuvri huwa għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott inkluz materjal użat għar-rikostituzzjoni, għad-dilwizzjoni, u għall-għoti għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pixuvri

Is-sustanza attiva hija pixantrone. Kull kunjett fih 50 mg pixantrone dimaleate (ekwivalenti għal 29 mg pixantrone). L-eċċipjenti l-oħra huma lactose monohydrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid, u sodium chloride.

Kif jidher Pixuvri u l-kontenut tal-pakkett

Pixuvri huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa trab blu skur li jiġi f'kunjetti li fihom 29 mg ta' pixantrone. Daqs tal-pakkett: kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

Manifattur

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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: +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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE /ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Struzzjonijiet dettaljati għall-utenti

AQRA L-ISTRUZZJONIJIET KOLLHA DWAR IL-PREPARAZZJONI QABEL IR-RIKOSTITUZZJONI

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Pixuvri huwa prodott medicinali ta' kontra l-kancer li jagħmel hsara liċ-ċelloi; għandek tużah b'attenzjoni kbira. Evita l-kuntatt mal-ġajnejn u mal-ġilda. Uża ingwanti, maskri, u nuċċali ta' protezzjoni meta tużah u waqt il-proċeduri ta' dekontaminazzjoni. Jekk Pixuvri (trab lijoofilizzat jew soluzzjoni likwida rikostitwita) imiss mal-ġilda, aħsel il-ġilda minnufih u laħlaħ il-membrani tajjeb bl-ilma.

Rikostituzzjoni/preparazzjoni għall-ġhoti minn ġol-vini

Kull kunjett ta' użu wieħed ta' Pixuvri fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 29 mg pixantrone. Wara r-rikostituzzjoni b'5 ml klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, kull ml ta' koncentrat fih pixantrone dimaleate ekwivalenti għal 5.8 mg pixantrone.

Permezz ta' proċeduri sterili, irrikostitwixxi kull kunjett ta' 29 mg b'5 ml klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. It-trab għandu jinhall għal kollox f'60 sekonda jekk thawdu. Dan jagħtik soluzzjoni blu skur b'koncentrazzjoni ta' pixantrone ta' 5.8 mg/ml.

Permezz ta' proċeduri sterili, iġbed il-volum meħtieġ għad-doża meħtieġa (ibbażata fuq koncentrazzjoni ta' 5.8 mg/ml) u kompli ddilwixxi bi klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni sa volum finali ta' 250 ml.

Il-kompatibilità ma' dilwenti oħrajn ma' għietx stabbilita. Wara li tittrasferixxieh, hallat sew il-kontenut tal-borża tal-infuzjoni. It-taħlita għandha ssir soluzzjoni blu skura.

Waqt l-ġhoti tas-soluzzjoni dilwita ta' Pixuvri għandhom jintużaw filtri in-line tad-daqs tal-pori ta' 0.2 µm tal-polyethersulfone.

Kundizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu

Pixuvri ma fih xejn li jipprevjeni l-iżvilupp tal-batterji u għaldaqstant huwa rrakkomandat li jintuża minnufih wara r-rikostituzzjoni. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-hażna waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx idumu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita hija stabbli għal 24 siegħa f' temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) u f' espożizzjoni għad-dawl tax-xemx f' boroż tal-infużjoni standard tal-polyethylene (PE).

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Pixuvri huwa aġent ċitotossiku. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Apparat u uċuħ ikkontaminati bi zball b'Pixuvri għandhom jiġu mnaddfa b' soluzzjoni ta' sodium hypochlorite (100 µl ta' ilma u 20 µl ta' sodium hypochlorite [$7 \pm 2\%$ ta' klorin disponibbli] għal 0.58 mg ta' Pixuvri).

Tagħmir bħal kunjetti, labar u siringi użati għall-għoti ta' Pixuvri għandu jiġi ttrattat bħala skart tossiku.