

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pixuvri 29 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder piksantrondimaleat, tilsvarende 29 mg piksantron.

Etter rekonstituering inneholder hver ml konsentrat piksantrondimaleat, tilsvarende 5,8 mg piksantron.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Ett hetteglass inneholder 39 mg natrium.

Etter rekonstituering og fortykning inneholder dette legemidlet ca. 1 g (43 mmol) natrium per dose. Dette tilsvarer 50 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Mørkeblått, lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pixuvri er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med multiple residiverende eller refraktære aggressive non-Hodgkin B-celle-lymfomer ("NHL"). Fordelen med piksantron-behandling har ikke blitt påvist hos pasienter når det brukes som kjemoterapi i 5. linje eller senere linje for pasienter som er refraktære mot siste terapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pixuvri skal administreres av leger som har erfaring med bruk av antineoplastiske midler, og som har muligheter for regelmessig kontroll av kliniske, hematologiske og biokjemiske parametre under og etter behandlingen (se pkt. 6.6).

Dosering

Anbefalt dose er 50 mg piksantron /m² på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus, i opptil 6 sykluser.

Merk:

I EU-godkjennelsen gjelder den anbefalte dosen den basale formen av virkestoffet (piksantron).

Beregning av den individuelle dosen som skal administreres til en pasient må baseres på styrken av den rekonstituerte oppløsningen som inneholder 5,8 mg/ml piksantron og doseanbefalingen på 50 mg/m². I noen studier og publikasjoner er den anbefalte dosen basert på saltformen (piksantrondimaleat).

Dosen skal tilpasses før start av hver syklus basert på nadir hematologiske tall eller maksimal toksisitet fra foregående behandlingssyklus. Mengden Pixuvri i milligram som skal administreres til en pasient bestemmes ut fra pasientens kroppsoverflate (BSA). BSA skal utregnes i henhold til den institusjonelle standard for BSA-utregning, basert på vekten som måles på første dag i hver syklus.

Det skal utvises en viss forsiktighet med overvektige pasienter da det finnes lite data om BSA-basert dosering for denne gruppen.

Retningslinjer for dosejustering

Dosejusteringer og tidsplan for etterfølgende doser skal bestemmes ut fra en klinisk bedømmelse, avhengig av grad og varighet av myelosuppresjon. For påfølgende behandlinger kan den tidligere dosen vanligvis gjentas dersom antallet hvite blodceller og blodplater har kommet tilbake til akseptable nivåer.

Dersom det absolutte nøytrofilitallet (Absolute Neutrophil Count [ANC]) er $< 1.0 \times 10^9/l$ eller blodplatetallet er $< 75 \times 10^9/l$ på dag 1 i en hvilken som helst syklus, anbefales det å utsette behandlingen til ANC blir $\geq 1.0 \times 10^9/l$ og blodplatetallet blir $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tabell 1 og tabell 2 anbefales som veiledning for dosejustering for dagene 8 og 15 i 28-dagers syklusene.

Tabell 1			
Doseendringer ved hematologisk toksisitet på dag 8 og 15 i en hvilken som helst syklus			
Grad	Blodplatetall	ANC-tall	Doseendring
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1.0 \times 10^9/l$	Ingen endring i dose eller tidsprogram
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Utsett behandlingen til blodplatetallet blir $\geq 50 \times 10^9/l$ og ANC** $\geq 1.0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Utsett behandlingen til blodplatetallet blir $\geq 50 \times 10^9/l$ og ANC** $\geq 1.0 \times 10^9/l$. Reduser dosen med 20 %.
* LLN: Lower Limit of the Normal range (nedre grense for normalområde)			
** ANC: Absolute Neutrophil Count (absolutt nøytrofilitall)			

Tabell 2	
Endring i behandling ved ikke-hematologisk toksisitet	
Toksisitet	Endring
Enhver 3. eller 4. grads legemiddelrelatert toksisitet som ikke berører hjertet, og som ikke er kvalme eller oppkast.	Utsett behandlingen til toksisiteten er tilbake til 1. grad. Reduser dosen med 20 %.
Enhver 3. eller 4. grads NYHA* kardiovaskulær toksisitet eller vedvarende LVEF**-forverring	Utsett behandlingen og hold pasienten under overvåking til bedring. Vurder å seponere behandlingen ved vedvarende forverring i LVEF** på ≥ 15 % av baselineverdi.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (venstre ventrikkel ejsjonsfraksjon)	

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Pixuvri hos barn under 18 år har foreløpig ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Det kreves ingen spesielle dosejusteringer for eldre pasienter (≥ 65 år)

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av Pixuvri hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått. Pasienter med serumkreatinin > 2 x øvre grense for normalområde (ULN) ble ekskludert fra de randomiserte studiene. Pixuvri skal derfor brukes med varsomhet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Pixuvri hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Pixuvri bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Pixuvri anbefales ikke for pasienter med alvorlig nedsatt ekskretorisk leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med dårlig funksjonsstatus

Det finnes for tiden ingen informasjon om sikkerhet og effekt hos pasienter med dårlig funksjonsstatus (ECOG > 2). Varsomhet skal utvises ved behandling av slike pasienter.

Administrasjonsmåte

Pixuvri er kun for intravenøs bruk. Sikkerhet ved intratekal bruk har ikke blitt fastslått.

Pixuvri er beregnet for administrering i form av sakte intravenøs infusjon med et in-line-filter (i minst 60 minutter) kun etter rekonstituering med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og etter ytterligere fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for et endelig volum på 250 ml.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor piksantrondimaleat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunisering med levende virusvaksiner
- Alvorlig benmargssuppresjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før oppstart av behandling med Pixuvri skal det alltid foretas en nøye vurdering av baseline blodverdier, serumnivå av total bilirubin, serumnivå av total kreatinin og hjertefunksjon målt som venstre ventrikkel ejsjonsfraksjon (LVEF).

Myelosuppresjon

Alvorlig myelosuppresjon kan oppstå. Pasienter som behandles med Pixuvri kan oppleve myelosuppresjon (nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytemi og lymfopeni), med hyppigst forekomst av nøytropeni. Med anbefalt dosering og tidsplan er nøytropeni vanligvis forbigående, med nadir på dagene 15-22 etter administrering på dagene 1,8 og 15, og med bedring vanligvis innen dag 28.

Det kreves nøye overvåking av blodverdier, inkludert leukocytter, røde blodceller, blodplater og absolutte nøytrofilverdier. Rekombinante hematopoetiske vekstfaktorer kan brukes i overensstemmelse med institusjonelle retningslinjer eller retningslinjer fra European Society for Medical Oncology (ESMO). Doseendring skal vurderes (se pkt. 4.2).

Kardiotoksisitet

Endringer i hjertefunksjonen, inkludert redusert LVEF eller fatal kongestiv hjertesvikt (CHF) kan oppstå under eller etter behandling med Pixuvri.

Aktiv eller latent kardiovaskulær sykdom, tidligere behandling med antracyklin eller antracendioner, foregående eller samtidig strålebehandling på det mediastinale område eller samtidig bruk av andre kardiotoksiske legemidler kan øke risikoen for hjertetoksisitet. Hjertetoksisitet med Pixuvri kan oppstå uansett om det foreligger risikofaktorer for hjertesykdom eller ikke.

Hos pasienter med hjertesykdom eller risikofaktorer som en baseline LVEF-verdi på < 45 % målt med MUGA-skanning (multigated radionuclide angiography), klinisk signifikante kardiovaskulære abnormaliteter (tilsvarende 3. eller 4. grad i følge New York Heart Association [NYHA]),

myokardinfarkt i løpet av de siste 6 måneder, alvorlig arytmi, ukontrollert høyt blodtrykk, ukontrollert angina, eller tidligere kumulative doser av doksorubicin eller tilsvarende på over 450 mg/m², skal risiko/fordel vurderes nøye før eventuell behandling med Pixuvri.

Hjertefunksjonen skal kontrolleres før behandlingsstart og under behandling med Pixuvri. Dersom det påvises hjertetoksisitet under behandlingen, skal man vurdere risiko/fordel ved fortsettelse av terapi med Pixuvri.

Sekundær malignitet

Utvikling av hematologiske maligne sykdommer som sekundær akutt myeloid leukemi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) er en kjent risiko forbundet med behandling med antracyclin og andre topoisomerase II-inhibitorer. Forekomst av sekundære kreftsykdommer, inkludert AML og MDS, kan oppstå under eller etter behandling med Pixuvri.

Infeksjon

Infeksjoner, inkludert pneumoni, cellulitt, bronkitt og sepsis har blitt rapportert under kliniske forsøk (se pkt. 4.8.). Infeksjonene har vært forbundet med sykehusinnleggelse, septisk sjokk og dødsfall. Pasienter med nøyropeni er mer utsatt for infeksjoner, selv om det i kliniske studier ikke har blitt konstatert økt hyppighet av atypiske infeksjoner som er vanskelige å behandle, som systemiske soppinfeksjoner eller infeksjoner med opportunistiske organismer som *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri bør ikke administreres til pasienter med en aktiv, alvorlig infeksjon eller til pasienter med en historikk med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner, eller med underliggende betingelser som kan gjøre dem disponerte for alvorlige infeksjoner.

Tumorlysesyndrom

Piksantron kan forårsake hyperurikemi som en konsekvens av den omfattende purinkatabolisme som følger med legemiddelindusert hurtig lysis av neoplastiske celler (tumorlysesyndrom), og kan føre til elektrolyttforstyrrelser, som igjen kan føre til nyreskade. Urinsyrenivå i blodet, kalium, kalsiumfosfat og kreatinin skal vurderes etter behandling hos pasienter med høy risiko for tumor lysis (høy LDH, høyt tumorvolum, høyt urinsyre- eller serumfosfatnivå ved baseline). Hydrering, urinalkalisering og profylakse med allopurinol eller andre midler som kan forebygge hyperurikemi kan minimere potensielle komplikasjoner av tumorlysesyndrom.

Immunisering

Immunisering kan være ineffektiv når den gjøres under behandling med Pixuvri. Immunisering med levende virusvaksiner er kontraindisert på grunn av immunsuppresjonen som er forbundet med Pixuvri-behandling (se pkt. 4.3).

Ekstravasasjon

Dersom ekstravasasjon forekommer, skal administreringen opphøre øyeblikkelig, og startes opp på nytt i en annen vene. Pixuvri er ikke blæretrekkende, og dette minimerer risikoen for lokal reaksjon som følge av ekstravasasjon.

Forebygging av lysfølsomhetsreaksjoner

Lyssensitivitet er en potensiell risiko basert på *in vitro* og *in vivo* prekliniske data. I det kliniske studieprogrammet har det blitt rapportert ett tilfelle av lysfølsomhetsreaksjon, som ble vurdert som ikke alvorlig og med restituerende utfall. Av forsiktighetshensyn skal pasientene rådes til å beskytte seg mot solen, for eksempel ved bruk av beskyttende plagg og solfilter. Siden de fleste legemiddelinduserte lysfølsomhetsreaksjoner forårsakes av bølglengder innen UV-A området, anbefales det på det sterkeste å bruke solkrem med UV-A filter.

Pasienter som er på en natriumfattig diett

Legemidlet inneholder ca. 1000 mg (43 mmol) natrium per dose etter fortykning. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke blitt rapportert om legemiddelinteraksjoner hos mennesker, og ingen interaksjonsstudier hos mennesker har blitt utført.

Studier av inhibering *in vitro*

In vitro-studier med de vanligste cytokrom P450-isoformene hos mennesker (inkludert CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, og 3A4) har påvist en mulig blandet inhibering av CYP1A2 og CYP2C8 som kan ha klinisk relevans. Det har ikke blitt observert andre betydelige klinisk relevante interaksjoner med CYP450.

Teofyllin: Ved samtidig administrering av legemidlet teofyllin, som har et smalt terapeutisk vindu og som primært metaboliseres av CYP1A2, er det en teoretisk risiko for at konsentrasjonen av dette substratet kan øke, noe kan føre til teofyllintoksitet. Teofyllinnivået skal kontrolleres nøye i ukene etter oppstart av samtidig Pixuvri-behandling.

Warfarin metaboliseres delvis av CYP1A2. Ved samtidig administrering av dette legemidlet finnes det derfor en teoretisk mulighet for at inhibering av metabolismen kan ha innvirkning på legemidlets tilsiktede virkning. Koaguleringsparametre, spesielt internasjonal normalisert ratio (INR), bør måles i dagene rett etter oppstart av samtidig Pixuvri-behandling.

Amitriptylin, haloperidol, klozapin, ondansetron og propranolol metaboliseres av CYP1A2. Det foreligger derfor en teoretisk risiko for at samtidig administrering med Pixuvri kan øke blodverdiene av dette legemidlet.

Selv om det ikke kan konstateres risiko for inhibering av piksantron med hensyn til CYP2C8, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av substanser som primært metaboliseres via CYP2C8, som *repaglinid, rosiglitazon, eller paklitaksel*, f.eks. ved nøye overvåking av bivirkninger.

Basert på *in vitro*-studier viste piksantron seg å være et substrat for de membran-transportproteinene P-gp/BCRP og OCT1, og midler som inhiberer disse transportproteinene kan potensielt redusere leverens opptak og effekt på utskillelse av piksantron. Blodverdier skal overvåkes nøye ved samtidig administrering av midler som inhiberer slike transportører, for eksempel cyklosporin A eller takrolimus som hyppig anvendes for å kontrollere kronisk transplantat-mot-vert-sykdom samt HIV-midlene ritonavir, sakonavir eller nelfinavir.

Man skal i tillegg utvise forsiktighet når piksantron kontinuerlig administreres samtidig med effluks-transportinduktorer som rifampicin, karbamazepin og glukokortikoider, da piksantron-ekskresjon kan øke med påfølgende reduksjon av systemisk eksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner og deres partnere bør bli rådet til å unngå graviditet.

Kvinner og menn må bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av piksantron hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Pixuvri er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om Pixuvri/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med Pixuvri.

Fertilitet

Etter gjentatte administrasjoner av Pixuvri med doser så lave som 0,1 mg/kg/dag, har det blitt påvist doseavhengig testikkelatrofi hos hunder. Denne effekten har ikke blitt evaluert hos mennesker. Som andre legemidler i den generelle klassen DNA-skadende midler, kan Pixuvri være assosiert med svekket fertilitet. Selv om effekt på fertilitet ikke har blitt påvist med sikkerhet, bør man ta den forholdsregel å råde mannlige pasienter til å bruke prevensjon (helst kondom) under behandlingen og i 6 måneder etter behandlingen, slik at ny sæd kan utvikle seg. For å unngå risiko for infertilitet på lang sikt, skal man vurdere bruk av sædbank.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke kjent om Pixuvri har påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenheng av sikkerhetsprofilen

Den mest kjente toksisiteten er benmargssuppresjon, spesielt av nøytrofiler. Selv om forekomsten av alvorlig benmargssuppresjon med kliniske konsekvenser er relativt lav, har pasienter som har blitt behandlet med Pixuvri blitt nøye overvåket med hyppige blodverdikontroller, spesielt med henblikk på nøytropeni. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var lav, og opportunistiske infeksjoner assosiert med immunkompromitering har ikke blitt observert. Selv om forekomsten av hjertetoksitet i form av CHF ser ut til å være lavere enn det man kan forvente relatert til legemidler som antracykliner, anbefales det å kontrollere LVEF enten ved MUGA-skanning eller ECHO for å kunne vurdere subklinisk kardiotoxiskitet. Erfaring med piksantron er begrenset til pasienter med LVEF ≥ 45 %. De fleste pasientene hadde verdier ≥ 50 %. Erfaring med administrasjon av Pixuvri til pasienter med alvorligere hjerteproblemer er begrenset, og skal kun gjøres i forbindelse med en klinisk studie. Andre toksisiteter som kvalme, oppkast og diaré var generelt sjeldne, milde, reversible, kontrollerbare og som forventet hos pasienter som blir behandlet med cytotoxiske midler. Virkning på lever- eller nyrefunksjon var minimal.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert for Pixuvri er hentet fra de siste dataene for alle ferdigstilte monoterapi studier (n = 197). Bivirkninger er listet opp i Tabell 3 i henhold til MedDRA organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 3		
Rapporterte bivirkninger relatert til Pixuvri i avsluttede monoterapi studier med Pixuvri etter frekvens		
Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige</i>	Nøytrofen infeksjon, luftveisinfeksjon, infeksjon, sepsis
	<i>Mindre vanlige</i>	Bronkitt, candidiasis, cellulitt, herpes zoster, meningitt, negleinfeksjon, oral soppinfeksjon, oral herpes, pneumoni, salmonella gastroenteritt, septisk sjokk
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<i>Mindre vanlige</i>	Neoplasmprogresjon Sekundær kreft (inkludert rapporter om AML og MDS)

Tabell 3
Rapporterte bivirkninger relatert til
Pixuvri i avsluttede monoterapistudier med Pixuvri etter frekvens

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	<i>Svært vanlige</i>	Nøytropeni, leukopeni, lymfopeni, anemi, trombocytopeni
	<i>Vanlige</i>	Febril nøytropeni, blodforstyrrelser
	<i>Mindre vanlige</i>	Benmargssvikt, eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Mindre vanlige</i>	Overfølsomhet overfor legemidlet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Vanlige</i>	Anoreksi, hypofosfatemi
	<i>Mindre vanlige</i>	Hyperurikemi, hypokalsemi, hyponatremi
Psykiatriske lidelser	<i>Mindre vanlige</i>	Angst, søvnløshet, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige</i>	Smaksforstyrrelser, parestesi, hodepine, søvnløshet
	<i>Mindre vanlige</i>	Svimmelhet, sløvhets
Øyesykdommer	<i>Vanlige</i>	Konjunktivitt
	<i>Mindre vanlige</i>	Tørre øyne, keratitt
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Mindre vanlige</i>	Vertigo
Hjertesykdommer*	<i>Vanlige</i>	Venstre ventrikkeldysfunksjon, hjerteforstyrrelser, kongestiv hjertesvikt, grenblokk, takykardi
	<i>Mindre vanlige</i>	Arytmi
Karsykdommer	<i>Vanlige</i>	Blekkhet, venemisfarging, lavt blodtrykk
	<i>Mindre vanlige</i>	Venelidelse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Vanlige</i>	Dyspné, hoste
	<i>Mindre vanlige</i>	Pleuraeffusjon, pneumonitt, rhinoré
Gastrointestinale sykdommer	<i>Svært vanlige</i>	Kvalme, oppkast
	<i>Vanlige</i>	Stomatitt, diaré, forstoppelse, abdominalsmerter, tørr munn, dyspepsi.
	<i>Mindre vanlige</i>	Øsofagitt, oral parestesi, rektal hemoragi
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Mindre vanlige</i>	Hyperbilirubinemi, levertoksisitet
Hud- og underhudssykdommer*	<i>Svært vanlige</i>	Misfarging av hud, alopesi
	<i>Vanlige</i>	Erytem, neglesykdommer, pruritus
	<i>Mindre vanlige</i>	Nattesvette, petekkier, makuløst utslett, hudsår
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i>	Skjelettsmerter
	<i>Mindre vanlige</i>	Artralgi, artritt, ryggsmertor, muskelsvakhet, muskel- og skjelettsmerter i brystet, stivhet i muskler og skjelett, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter.
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Svært vanlige</i>	Kromaturi
	<i>Vanlige</i>	Proteinuri, hematuri
	<i>Mindre vanlige</i>	Oliguri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Mindre vanlige</i>	Spontan penisereksjon

Tabell 3 Rapporterte bivirkninger relatert til Pixuvri i avsluttede monoterapistudier med Pixuvri etter frekvens		
Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i>	Asteni
	<i>Vanlige</i>	Utmattelse (fatigue), slimhinneinflammasjon, pyreksi, brystmerter, ødem
	<i>Mindre vanlige</i>	Kuldegysninger, følelse av kulde på injeksjonsstedet, lokal reaksjon
Undersøkelser	<i>Vanlige</i>	Økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt kreatinin i blodet
	<i>Mindre vanlige</i>	Bilirubin i urinen, økt fosfor i blodet, økt urea i blodet, økt gamma-glutamyltransferase, økt nøytrofiltall, vekttap

* Bivirkninger er drøftet nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologisk toksisitet og nøytropene komplikasjoner

Hematologisk toksisitet har vært den hyppigst observerte toksisitet, men den har vanligvis vært lett å behandle med granulocytstимуlerende faktor (G-CSF) og transfusjon etter behov. Nøytropeni av grad 3-4 oppstod hyppigere blant pasienter som fikk Pixuvri i de randomiserte studiene, men var i de fleste tilfeller ukomplisert, ikke-kumulativ og sjelden assosiert med febril nøytropeni eller infeksjoner, og ingen hadde fatalt utfall. Administrering av vekstfaktor var vanligvis ikke påkrevet, og transfusjon av røde blodceller og blodplater var mindre vanlig. (Se pkt. 4.4)

Hjertetoksitet

I studien PIX 301 forekom det redusert ejsjonsfraksjon hos 13 pasienter (19,1 %) i Pixuvri-gruppen. Hos 11 av de Pixuvri-behandlede pasientene var denne bivirkningen av grad 1-2, og hos 2 pasienter var de av grad 3. Disse tilfellene var forbigående, og ikke relatert til Pixuvri-dose. Hjertesvikt (MedDRA-termer hjertesvikt, akutt hjertesvikt og kongestiv hjertesvikt) forekom hos 6 pasienter (8,8 %) som ble behandlet med Pixuvri (2 pasienter med grad 1-2, 1 pasient med grad 3, og 3 pasienter, 2 vurdert som ikke-relaterte, med grad 5). Tre Pixuvri-pasienter (4,4 %) hadde takykardi, arytmi, sinustakykardi, supraventrikulær takykardi eller bradykardi. De fleste pasientene hadde tidligere fått dokсорubicin eller tilsvarende i doser opptil 450 mg/m².

En baseline hjerteevaluering med MUGA-skanning eller ECHO anbefales, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for økt hjertetoksitet. Det skal vurderes gjentatte MUGA-skanninger eller ECHO-undersøkelser av LVEF hos pasienter med risikofaktorer som høy kumulativ eksponering ved tidligere behandling med antracyklin eller ved vesentlig eksisterende hjertesykdom. (Se pkt. 4.4)

Annen vanlig toksisitet

Misfarging av huden og kromaturi er kjente effekter relatert til Pixuvri-administrering, noe som skyldes fargen på forbindelsen (blå). Misfargingen av huden vil vanligvis forsvinne etter et par dager eller uker, etter hvert som legemidlet elimineres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I det kliniske studieprogrammet har det vært én rapport om overdosering med Pixuvri, uten rapporterte samtidige bivirkninger.

Enkelt doser av piksantron på opptil 158 mg/m² har blitt gitt i dose-eskalerende kliniske studier, uten evidens for doserelatert toksisitet.

Dersom overdose skulle forekomme, anbefales det støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antracykliner og lignende substanser.

ATC-kode: L01D B11

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Pixuvri er piksantron, et cytotoxisk aza-antracendion.

I motsetning til godkjente antracykliner (doksorubicin og andre) og antracendioner (mitoksantron), er piksantron kun en svak inhibitor av topoisomerase II. I motsetning til antracykliner og antracendioner alkylterer dessuten piksantron DNA direkte ved å danne stabile DNA-addukter og dobbelttrådig DNA-brudd. Fordi det har et nitrogen-heteroatom i ringstrukturen og ikke har ketongrupper, har dessuten piksantron mindre potensial for å generere reaktive oksygenforbindelser, binde jern og danne alkoholmetabolitter som anses å være årsaken til antracyklinenes hjertetoksisitet. Takket være denne unike strukturen induserer piksantron minimalt med kardiotoxiskitet i dyremodeller, sammenlignet med doksorubicin eller mitoksantron.

En omfattende retrospektiv farmakokinetisk/farmakodynamisk populasjonsanalyse av Fase 1-forsøk og kombinasjonsregimer (Fase 1/2) viste at progresjonsfri overlevelse og Grad 2-3 nøytropeni var relatert til Pixuvri-eksponering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av Pixuvri som monoterapi ble vurdert i en randomisert, aktivt kontrollert multisenter-studie med pasienter med residiverende eller refraktær aggressiv NHL som allerede hadde gjennomgått to tidligere terapier (PIX301). I denne studien ble 140 pasienter (1:1) randomisert til behandling med enten Pixuvri eller utprøvet kjemoterapi (monoterapi) i komparator-armen. Pasientdemografi og baseline sykdomskarakteristikk var godt balansert mellom behandlingsgruppene, og ingen statistisk signifikante forskjeller ble observert. Totalt for studien var pasientenes gjennomsnittsalder 59 år. 61 % var menn, 64 % av kaukasisk avstamning, 76 % hadde Ann Arbor Stadium III/IV sykdom som baseline, 74 % hadde en baseline IPI-score (International Prognostic Index) på ≥ 2 , og 60 % hadde hatt ≥ 3 tidligere kjemoterapier. Pasienter med mantelcellelymfom ble ikke inkludert i den sentrale studien. Det var et kriterium at pasientene i PIX 301 skulle ha vært sensitive overfor tidligere antracyklinterapi (bekreftet eller ubekreftet CR eller PR).

Det er begrensede data om pasienter som tidligere har vært behandlet med rituksimab (38 pasienter i Pixuvri-armen, og 39 pasienter i komparator-armen).

Tumorrespons ble vurdert av et blindet, uavhengig sentralt panel i overensstemmelse med det internasjonale seminar for standardisering av responskriteria for NHL. Pasienter behandlet med Pixuvri hadde en betydelig høyere grad av komplett respons og ubekreftet komplett respons (CR/CRu), og en høyere objektiv responsrate (ORR) sammenlignet med komparatorgruppen (se Tabell 4).

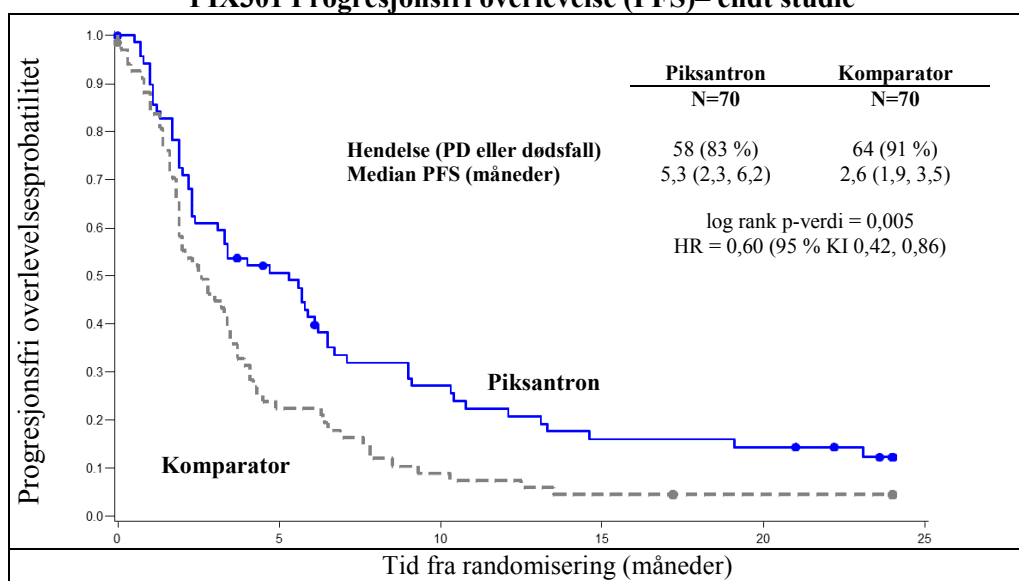
Tabell 4						
Sammendrag over respons per uavhengig vurderingspanel (ITT-populasjon)						
	Endt behandling			Endt studie		
	Pixuvri (n=70)	Komparator (n=70)	P-verdi	Pixuvri (n=70)	Komparator (n=70)	P-verdi
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
CR	8 (11,4 %)	0 (0 %)		11 (15,7 %)	0 (0,0 %)	
CRu	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)		6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
ORR (CR, CRu, og PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3 %)	0,001

Fisher nøyaktighetstest ble brukt for å sammenligne tallene i Pixuvri-gruppen og komparator-gruppen (kjemoterapi).

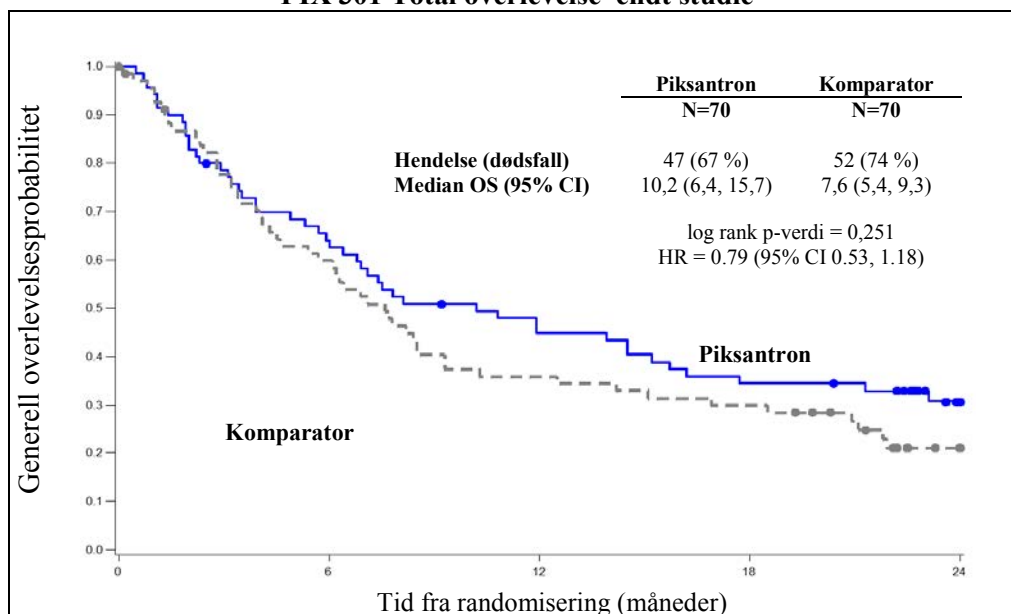
Pasienter behandlet med Pixuvri hadde 40 % bedring i progresjonsfri overlevelse sammenlignet med pasienter behandlet med komparator med 2,7 måneder lenger median PFS (hazard ratio (HR)=0,60, logrank p=0,005) (se Figur 1 under).

Median totaloverlevelse for pasienter behandlet med Pixuvri var 2,6 måneder lenger sammenlignet med pasienter behandlet med komparator (HR=0,79, logrank p=0,25) (se Figur 2 under).

Figur 1
PIX301 Progresjonsfri overlevelse (PFS)– endt studie



Figur 2
PIX 301 Total overlevelse–endt studie



Resultater for pasienter som allerede hadde vært behandlet med rituksimab viste bedre behandlingsfordel med Pixuvri sammenlignet med komparator når det gjelder total responsrate (31,6 % med Pixuvri, og 17,9 % med komparatoren) og når det gjelder median progresjonsfri overlevelse (3,3 måneder med Pixuvri mot 2,5 måneder med komparator). Dog har fordelene med Pixuvri ikke blitt fastslått når legemidlet brukes som 5. linjeterapi eller senere linje hos pasienter som var refraktære mot siste terapi, og det er begrensede data for denne gruppen pasienter.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pixuvri i alle undergrupper av den pediatrik populasjonen ved behandling av non-Hodgkin lymfomer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs administrering ble maksimal plasmakonsentrasjon av piksantron oppnådd ved endt infusjon, og minsket deretter poly-eksponensielt. Farmakokinetikken til Pixuvri var doseuavhengig i doseområdet 3 mg/m² til 105 mg/m², og det ble ikke observert noen vesentlig forskjell avhengig av om legemidlet ble gitt alene eller i kombinasjonsstudier. Gjennomsnittlige eksponeringer som monoterapi:

Pixuvri-dose (mg/m ²)	Antall pasienter	AUC (0-24 t) (ng.t/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Fra en analyse av farmakokinetiske populasjonsdata for en registrert måldose på 50 mg/m² piksantron, var median eksponering for piksantron i en 28-dagers syklus på 6320 ng.t/ml (90 % KI, 5990-6800 ng.t/ml), for 3 doser / 4 ukers syklus.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Acetylmeterolitter er de viktigste biotransformasjonsproduktene av piksantron. Men *in vitro* var omdanning av piksantron til acetylmeterolitter via NAT1 eller NAT2 sterkt begrenset. Hos mennesker ble forbindelsen hovedsakelig skilt ut uendret i urin, og svært små mengder av fase I- og fase II-acetylerede meterolitter ble funnet. Meterolisering ser derfor ut til ikke å være en viktig elimineringsvei for piksantron. Acetylmeterolittene var farmakologisk inaktive og metabolsk stabile.

Eliminasjon

Piksantron har en moderat til høy total plasmaclearance på 72,7 l/t, og en lav nyreutskilling på mindre enn 10 % av den administrerte dosen i løpet av 0-24 timer. Terminal halveringstid varierte fra 14,5 til 44,8 timer med et gjennomsnitt på $23,3 \pm 8,0$ (n=14, CV=34 %) og en median på 21,2 timer. På grunn av begrenset nyreclearance, er plasmaclearance hovedsakelig ikke-renal. Pixuvri meteroliseres muligens i leveren og/eller skilles ut i gallen. Da meteroliseringen ser ut til å være begrenset, kan galle-ekskresjon av uendret piksantron være den viktigste elimineringsveien. Lever-clearance er nesten lik plasmagjennomstrømmingen i leveren, noe som antyder høy utskillelse via leveren og derfor effektiv eliminering av modersubstansen. Leverens opptak av piksantron er antagelig mediert av OCT1 aktive transportører og galle-utskillelse ved P-gp og BCRP.

Piksantron hadde kun en svak eller ingen evne til å inhibere P-gp, BCRP og BSEP-transportmekanismen *in vitro*.

Piksantron inhiberte OCT1-mediert metformintransport *in vitro*, men er ikke forventet å inhibere OCT1 *in vivo* ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Piksantron var en dårlig inhibitor av OATP1B1- og OATP1B3-opptakstransportører *in vitro*.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til piksantron er vist å være lineær i et bredt doseområde, fra 3 mg/m² til 105 mg/m².

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det har vært observert en sammenheng mellom plasmaeksposering for piksantron og nøytrifiltallet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Etter en enkelt intravenøs administrering av Pixuvri i en dose på 29 mg/kg og 38 mg/kg, har det vært observert umiddelbare dødsfall hos mus (114 mg/m², LD10). Det er sett reduksjon i hvite og røde blodceller, og endringer i benmarg, milt, nyre og testikler. Lignende funn har vært rapportert hos rotter og hos hunder ved 116 mg/m². Hos hunder forekom det takykardi og endringer på elektrokardiogram (EKG) umiddelbart etter behandlingen.

I studier med gjentatt dosering hos mus, rotter og hunder var de viktigste funnene myelotoksisitet, nefrotoksisitet (med unntak av hunder) og skader på testikler.

Hos hunder førte ikke Pixuvri gitt i en dose på 0,5 til 0,9 mg/kg i seks sykluser, til dødsfall eller alvorlige kliniske tegn, inkludert endringer i EKG eller kroppsvekt. Hanner var mer sensible for behandlingen med hensyn til reduksjon i hvite blodceller og blodplattetall (reversibelt) og lymfoid deplesjon (milt og thymus), samt med hensyn til den markerte toksisitet i reproduksjonsorganer, som var som forventet for en cytotoxisk substans. Med unntak av en forbigående økning i eksponering hos hunner etter tredje syklus, var det ingen markerte forskjeller i farmakokinetiske parametere. Hannene viste derimot litt høyere eksponering enn hunner.

Hos hunder ble ikke hjertet påvirket av behandlingen, ingen EKG-endringer ble konstatert på forskjellige tidspunkt under behandlingen og det ble heller ikke påvist hjerteendringer ved vurdering av synlig patologi og histopatologi. Nyrefunksjon og histologi ble ikke påvirket, verken i 4- eller 26-ukers studier.

Det kardiotoxiske potensialet til Pixuvri sammenlignet med ekvivalente doser av dokсорubicin og mitoksantron hos behandlingsnaive mus og hos mus som tidligere var behandlet med dokсорubicin, ble vurdert. Piksantrondimaleat i doser på opptil 27 mg/kg gitt to ganger i uken i 4 uker førte ikke til kardiotoxiske effekter, mens mitoksantron som forventet var kardiotoxisk ved alle testede doser (0,6, 1,6, og 1,5 mg/kg) Lett nefropati ble induisert av Pixuvri. Minimal kardiotoxisitet av Pixuvri ble også påvist med gjentatte behandlingssykluser med samme doser.

Gentoksisitetsstudier bekreftet muligheten for klastogene effekter i pattedyrceller *in vitro* og *in vivo*. Pixuvri var mutagent i Ames-test, økte antallet kromosomavvik i lymfocytter hos mennesker og økte frekvensen av mikrokjerner *in vivo*.

Pixuvri forårsaket maternell toksisitet og fostertoksisitet hos rotter og kaniner, selv ved en dose så lav som 1,8 mg/kg gitt på dag 9-11 i graviditeten. Høyere doser ført til abort og total embryoresorpsjon. Embryotoksisitet var karakterisert av redusert gjennomsnittlig fostervekt, fostermisdannelser og ufullstendig eller forsinket foster-ossifikasjon. Det har ikke blitt foretatt langtidsstudier på dyr for å undersøke Pixuvris karsinogene potensial. Det har ikke blitt gjennomført lokale toleransstudier.

Det er påvist fototoksisk effekt av Pixuvri på 3T3 celler *in vitro*.

I en studie med kolonidannende enheter hos mus var myelotoksisiteten av Pixuvri og mitoksantron administrert ved LD10 (piksantrondimaleat 38 mg/kg og mitoksantron 6,1 mg/kg) omtrent den samme.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumklorid
Laktosemonohydrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
5 år

Rekonstituert og fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C) ved bruk av standard infusjonsposer av polyetylen (PE) eksponert for sollys.

Av mikrobiologiske årsaker bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og – forhold før bruk brukerens eget ansvar. Det skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av glass type 1 med grå butylgummipropp med aluminiumforsegling og rød plastkapsel, som inneholder 50 mg piksantrondimaleat, tilsvarende 29 mg piksantron.
Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering og fortynning

Hvert 29 mg hetteglass skal rekonstitueres aseptisk med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Det lyofiliserte pulveret skal oppløses fullstendig på 60 sekunder ved omrysting. Dette gir en mørkeblå oppløsning med en konsentrasjon av piksantron på 5,8 mg/ml.

Trekk ut aseptisk det volum som trengs for den angitte dose (basert på en konsentrasjon på 5,8 mg/ml), og overfør til en 250 ml infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den endelige konsentrasjonen av piksantron i infusjonsposen skal være under 580 mikrogram/ml basert på overføring av det rekonstituerte legemidlet. Forlikelighet med andre fortynningsmidler har ikke blitt fastslått. Etter overføring skal innholdet i infusjonsposen blandes godt. Blandingen skal være en klar, mørkeblå oppløsning.

Ved administrering av den fortynnede Pixuvri-oppløsningen skal det brukes in-line-filtre som har en porestørrelse på 0,2 mikrom og er fremstilt av polyetersulfon.

Pixuvri er en cytotoxisk substans. Unngå kontakt med øyne og hud. Bruk hansker, maske og vernebriller under håndtering av Pixuvri og under dekontamineringsprosedyrene.

Spesielle forhåndsregler for destruksjon

Pixuvri er til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall, inkludert materiale som brukes til rekonstituering, fortynning og administrering, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske midler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/764/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 mai 2012
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pixuvri 29 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
piksantron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder piksantrondimaleat, tilsvarende 29 mg piksantron. Etter rekonstituering inneholder hver ml konsentrat piksantrondimaleat, tilsvarende 5,8 mg piksantron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktosemonohydrat, natriumklorid, saltsyre, natriumhydroksid. Inneholder natrium, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Rekonstitueres og fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
For intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: Håndteres med varsomhet.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/764/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pixuvri 29 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
piksantron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder piksantrondimaleat, tilsvarende 29 mg piksantron. Etter rekonstituering inneholder hver ml konsentrat piksantrondimaleat, tilsvarende 5,8 mg piksantron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktosemonohydrat, natriumklorid, saltsyre, natriumhydroksid. Inneholder natrium, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Rekonstitueres og fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
For intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: Håndteres med varsomhet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/764/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pixuvri 29 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning piksantron

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Pixuvri er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pixuvri
3. Hvordan du bruker Pixuvri
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pixuvri
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pixuvri er og hva det brukes mot

Pixuvri tilhører den farmakoterapeutiske gruppen av legemidler som kalles “antineoplastiske midler”. Disse brukes til behandling av kreft.

Pixuvri brukes til behandling av voksne pasienter med multiple residiverende eller refraktære aggressive non-Hodgkin lymfomer. Pixuvri dreper kreftcellene ved å binde til DNA, noe som fører til celledød. Det brukes til pasienter hvis kreft ikke responderer eller har kommet tilbake etter at de har hatt annen kjemoterapeutisk behandling.

2. Hva du må vite før du bruker Pixuvri

Bruk ikke Pixuvri dersom

- du er allergisk overfor piksantrondimaleat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du nylig har fått en vaksine
- du har blitt fortalt at du over lang tid har hatt vedvarende lavt antall av røde blodceller, hvite blodceller og blodplater
- du har alvorlige leverproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Pixuvri dersom:

- du har blitt fortalt at du har veldig lavt antall hvite blodceller
- du har en hjertesykdom eller ukontrollert høyt blodtrykk, spesielt dersom du har blitt fortalt at du har hjertesvikt eller dersom du har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste seks månedene
- du har en infeksjon
- du allerede har gjennomgått kreftbehandling
- du følger en spesiell natriumfattig diett
- du tar andre legemidler som kan påvirke/påvirkes av Pixuvri (se ”Andre legemidler og Pixuvri” nedenfor).

Hudens sensitivitet overfor sollys

Under behandling med piksantron bør du minimere eller unngå eksponering for naturlig eller kunstig sollys (solarium eller UVA/B-stråler). Dersom du vil bli eksponert for sollys, må du bruke solbeskyttende klær og solkrem som gir en effektiv absorbering av UV-A-stråler.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 18 år, da det ikke foreligger informasjon om behandling med Pixuvri hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Pixuvri

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er veldig viktig da bruk av mer enn ett legemiddel på samme tid kan styrke eller svekke effekten av disse. Pixuvri må ikke brukes sammen med andre legemidler med mindre legen din har fortalt deg at du trygt kan gjøre det.

Du må spesielt informere legen din dersom du bruker eller nylig har brukt ett av følgende legemidler:

Informér legen din dersom du bruker legemidler som:

- Warfarin for å forebygge blodpropper
- Teofyllin for behandling av lungeproblemer som emfysem eller astma
- Amitriptylin til behandling av depresjon
- Olanzapin, klozapin til behandling av schizofreni eller manisk-depressiv sykdom
- Haloperidol til behandling av angst og søvnløshet
- Ondansetron til behandling av kvalme og oppkast under kjemoterapi
- Propranolol til behandling av høyt blodtrykk.

Inntak av Pixuvri sammen med mat og drikke

Du trenger ikke legge om kostholdet ditt etter behandling med Pixuvri, med mindre din lege forteller deg noe annet.

Graviditet, amming og fertilitet

Pixuvri skal ikke gis til gravide kvinner da det kan skade ufødte barn. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det skal brukes sikker prevensjon under behandling med Pixuvri og i 6 måneder etter behandlingen. Dette gjelder kvinner og menn som er fruktbare og som blir behandlet med Pixuvri.

Amming skal opphøre ved behandling med Pixuvri.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om Pixuvri har påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Pixuvri inneholder natrium

Etter rekonstituering og fortykning inneholder dette legemidlet ca. 1 g (43 mmol) natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 50 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Pixuvri

Hvor mye Pixuvri blir gitt

Mengden (dosen) Pixuvri som blir gitt til deg, er avhengig av kroppsoverflaten din i kvadratmeter (m²). Dette fastsettes ut fra høyde og vekt. Det blir også tatt hensyn til resultatene av blodprøver og helsestilstanden din. Anbefalt dose er 50 mg/m². Om nødvendig vil legen din justere dosen under behandlingen.

Legen din vil gjennomføre noen tester før du får behandling med Pixuvri.

Hvor ofte får du Pixuvri

Pixuvri gis på dag 1, 8, og 15 i hver 28-dagssyklus i opptil 6 sykluser.

Før infusjonen kan det hende at du får legemidler som skal forebygge eller redusere mulige reaksjoner på behandlingen med Pixuvri, som legemidler som motvirker kvalme.

Hvordan du får Pixuvri

Pixuvri gis som drypp i en vene (blodåre) (intravenøs infusjon). Dette gjøres av en sykepleier eller en lege.

Hvor lang tid tar infusjonen

Det tar ca. en time med mindre noe annet har blitt oppgitt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Reaksjoner på infusjonen

Smerte/rødhet på injeksjonsstedet kan i sjeldne tilfeller oppstå under infusjon med Pixuvri. Dersom du merker smerte eller dersom injeksjonsstedet blir rødt, må du gjøre personen som gir deg infusjonen oppmerksom på dette øyeblikkelig. Det kan hende at infusjonen må utføres langsommere eller må stoppes. Når disse symptomene opphører eller blir bedre, kan infusjonen fortsette.

Pixuvri har en mørkeblå farge, og i flere dager etter behandling med Pixuvri, kan det hende at hud og øyne får en blåaktig misfarging, og urinen kan også bli blåaktig. Misfargingen av huden vil vanligvis forsvinne etter et par dager eller uker, etter hvert som legemidlet utskilles.

Infeksjoner

Kontakt legen dersom du får symptomer på en infeksjon (for eksempel feber, frysninger, pustebesvær, hoste, sår i munnen, problemer med å svelge, eller alvorlig diaré) etter behandling med Pixuvri. Det kan hende at du lettere blir utsatt for infeksjoner etter behandling med Pixuvri.

Hjertet

Det kan hende at hjertets pumpefunksjon blir redusert som et resultat av behandlingen, og det kan også skje at du utvikler en alvorlig tilstand som kalles hjertesvikt, spesielt dersom hjertets funksjon allerede var redusert da behandlingen med Pixuvri startet. Legen din vil kontrollere hjertefunksjonen dersom det foreligger tegn eller symptomer på at hjertet har blitt påvirket.

Informér legen dersom du mener du har en av følgende reaksjoner

Svært vanlige: kan berøre flere enn 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- misfarging av huden
- tynnere hår eller tap av hår
- unormal farge på urinen
- fysisk svakhet
- lavt antall av hvite blodceller, lavt antall av røde blodceller (anemi) og lavt antall av blodplater (kan kreve blodoverføring).

Vanlige: kan berøre inntil 1 av 10 personer

- infeksjoner som lungeinfeksjoner, hudinfeksjoner, infeksjoner med lavt antall av hvite blodceller, trøske
- feber
- alvorlig blodforgiftning (sepsis)
- smaksforstyrrelser
- unormal fornemmelse i huden, som nummenhet, kribling, prikking (parestesi)
- hodepine

- søvnighet
- tretthet (fatigue)
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- diaré
- magesmerter
- betennelse og/eller sår i svelg og munn
- tørr munn, forstoppelse, fordøyelsesbesvær, dårlig matlyst
- hudendringer som rødhet og kløe i huden, endringer i neglene
- hjerteskaade, redusert pumpefunksjon for hjertet, blokkering av elektriske signaler i hjertet, ujevn eller rask hjerterytme
- lavt blodtrykk
- misfarging av blodårer, blek hud
- kortpustethet, hoste
- blod i urinen
- høyt proteininnhold i urinen
- oppsvulming av ben eller ankler, eller andre deler av kroppen
- skjelettsmerter
- brystmerter
- lavt fosfatnivå i blodet
- unormal blodtest av lever- og nyrefunksjon.

Mindre vanlige: kan berøre inntil 1 av 100 personer

- alvorlige infeksjoner som septisk sjokk, bronkitt, lungebetennelse, candida-infeksjon, bindevevsbetennelse (cellulitt), hjernehinnebetennelse (meningitt), mage-tarmkatarr (gastroenteritt)
- virusinfeksjoner som helvetesild eller reaktivering av andre virus som munnherpes
- nervøsitet, søvnighet
- energimangel
- svimmelhet, vertigo (spinnende følelse)
- tørre øyne
- nummenhet i munnen
- hornhinneinfeksjon
- allergi overfor legemidlet
- redusert kalsium- og natriumnivå i blodet, økt urinsyrenivå i blodet
- betennelse eller væskeansamling rundt lungene
- rennende nese
- blødning, blant annet fra tarmene, fiolette flekker på kroppen som skyldes ødelagte blodkar
- åreirritasjon
- nattesvette
- uregelmessig hjerterytme
- spontan ereksjon
- utslett og/eller sår dannelse på huden
- smerte, hovenhet, slapphet eller stivhet i ledd og muskler
- redusert urinmengde
- vekttap
- økt bilirubin i blod eller urin
- betennelse i spiserøret
- smerter i nakke, rygg, ekstremiteter
- negleinfeksjon
- utvikling (progresjon) av svulst
- ny kreft i beinmarg eller blod, slik som akutt myeloid leukemi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS)
- leverskade
- benmargssvikt
- økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofiler).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pixuvri

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og på esken etter Utløpsdato/“EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Pixuvri inneholder ikke noe som kan forhindre vekst av bakterier, og det anbefales derfor å bruke legemidlet umiddelbart etter oppløsning (rekonstituering). Dersom legemidlet ikke blir brukt umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Skal ikke oppbevares lengre enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Rekonstituert piksantron-oppløsning er stabil i opptil 24 timer ved romtemperatur (15 °C – 25 °C) i standard infusjonsposer.

Pixuvri er til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall, inkludert materiale som brukes til rekonstituering, fortynning og administrering, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pixuvri

Virkestoff er piksantron. Hvert hetteglass inneholder 50 mg piksantrondimaleat (tilsvarende 29 mg piksantron). Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, natriumhydroksid, saltsyre og natriumklorid.

Hvordan Pixuvri ser ut og innholdet i pakningen

Pixuvri er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det er et mørkeblått pulver som leveres i hetteglass med 29 mg piksantron. Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tilvirker

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Detaljert bruksanvisning

LESE HELE PREPARASJONSINSTRUKSJONEN FØR REKONSTITUERING

Spesielle forholdsregler ved bruk

Pixuvri er et legemiddel mot kreft som virker ved å skade cellene. Man skal derfor utvise forsiktighet ved håndtering. Unngå kontakt med øyne og hud. Bruk hansker, maske og vernebriller ved håndtering og under dekontamineringsprosedyrene. Dersom Pixuvri (lyofilisert pulver eller rekonstituert oppløsning) kommer i kontakt med huden, vask huden øyeblikkelig og skyll slimhinner godt med vann.

Rekonstituering/tilberedning for intravenøs administrasjon

Hvert engangshetteglass med Pixuvri inneholder piksantrondimaleat som tilsvarer 29 mg piksantron. Etter rekonstituering med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, vil hver ml konsentrat inneholde piksantrondimaleat, tilsvarende 5,8 mg piksantron.

Ved sterile prosedyrer skal hvert 29 mg hetteglass rekonstitueres med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Pulveret skal oppløses fullstendig på 60 sekunder ved virvling. Dette gir en mørkeblå oppløsning med en piksantron-konsentrasjon på 5,8 mg/ml.

Bruk sterile prosedyrer og trekk opp det volum som trengs for den påkrevde dose (basert på en konsentrasjon på 5,8 mg/ml) og fortynn ytterligere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til et endelig volum på 250 ml.

Forlikelighet med andre fortynningsmidler har ikke blitt fastslått. Etter overføring skal innholdet i infusjonsposen blandes godt. Blandingen skal være en mørkeblå oppløsning.

Ved administrering av den fortynnete Pixuvri-oppløsningen skal det brukes in-line-filtre som har en porestørrelse på 0,2 mikrom og er fremstilt av polyetersulfon.

Oppbevaringsbetingelser

Pixuvri inneholder ikke noe som kan forhindre vekst av bakterier, og det anbefales derfor å bruke legemidlet umiddelbart etter rekonstituering. Dersom legemidlet ikke blir brukt umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Skal ikke oppbevares lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Rekonstituert og fortynnet oppløsning er stabil i opptil 24 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C) og i standard infusjonsposer av polyetylen (PE) eksponert for dagslys.

Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pixuvri er en cytotoxisk substans. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Anordninger og flater som utilsiktet blir kontaminert med Pixuvri skal behandles med en oppløsning av natriumhypokloritt (100 mikrol vann og 20 mikrol natriumhypokloritt [7 ± 2 % av tilgjengelig klor] for 0,58 mg Pixuvri)

Utstyr som hetteglass, nåler og sprøyter som brukes til administrering av Pixuvri skal behandles som giftig avfall.