

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pixuvri 29 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller pixantrondimaleat motsvarande 29 mg pixantron.

Efter beredning innehåller varje ml koncentrat pixantrondimaleat motsvarande 5,8 mg pixantron.

Hjälpämne med känd effekt:

En injektionsflaska innehåller 39 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Mörkblått frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pixuvri är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL). Nyttan med pixantron-behandling har inte fastställts hos patienter efter användning som minst femte linjens kemoterapi hos patienter som är refraktära mot den senaste behandlingen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Pixuvri får bara administreras av läkare som är väl insatta i användningen av antineoplastiska medel och som har den utrustning som krävs för att regelbundet övervaka kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under och efter behandling (se avsnitt 6.6).

Dosering

Den rekommenderade dosen är 50 mg/m² pixantron på dag 1, 8 och 15 av varje 28-dagarscykel i upp till 6 cykler.

Observera:

Inom EU avser den rekommenderade dosen det aktiva ämnets bas (pixantron). Beräkning av den individuella dos som ska administreras till en patient måste baseras på den rekonstituerade lösningens styrka som innehåller 5,8 mg/ml pixantron och dosrekommendationen på 50 mg/m². I vissa prövningar och publikationer baseras den rekommenderade dosen på saltformen (pixantrondimaleat).

Dosen måste dock justeras inför varje cykel baserat på nadirpunkten för hematologiska beräkningar eller maximal toxicitet från föregående behandlingscykel. Mängden Pixuvri i milligram som ska administreras till en patient ska bestämmas utifrån patientens kroppsytta (BSA). BSA bestäms med hjälp av institutionsstandarden för BSA-beräkning med hjälp av en vikt som mäts den första dagen av varje cykel.

Viss försiktighet bör iaktas vid överviktiga patienter då det bara finns ytterst begränsade uppgifter om BSA-baserad dosering för denna grupp.

Riktlinjer för dosmodifiering

Dosmodifiering och fastställning av tidpunkten för efterföljande doser ska avgöras genom klinisk bedömning beroende på myelosuppressionens grad och tidslängd. För efterföljande behandling kan föregående dos vanligtvis upprepas förutsatt att antalet vita blodkroppar och trombocyter har återgått till acceptabla nivåer.

Om antalet neutrofila granulocyter är $< 1,0 \times 10^9/l$ eller antalet trombocyter är $< 75 \times 10^9/l$ på dag 1 av valfri cykel, så rekommenderas det att behandlingen fördröjs tills antalet neutrofila granulocyter återgår till $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och antalet trombocyter till $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tabell 1 och tabell 2 rekommenderas som riktlinjer för dosjustering för dag 8 och 15 av 28-dagarscyklerna.

Tabell 1			
Dosmodifieringar för hematologisk toxicitet på 8:e och 15:e dagen av valfri cykel			
Grad	Trombocytantal	Antal neutrofila granulocyter	Dosmodifiering
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Ingen förändring av dos eller schema.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Skjut upp behandlingen tills trombocytantalet återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$ och ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Skjut upp behandlingen tills trombocytantalet återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$ och ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Reducera dosen med 20 %.
* LLN: nedre gränsen för normalvärdet (Lower Limit of Normal)			
** ANC: Antal neutrofila granulocyter (Absolute Neutrophil Count)			

Tabell 2	
Behandlingsmodifieringar för icke-hematologiska toxiciteter	
Toxicitet	Modifiering
All läkemedelsrelaterad icke-kardiell toxicitet av grad 3 eller 4 utöver illamående eller kräkningar	Skjut upp behandlingen fram till återhämtning till grad 1. Reducera dosen med 20 %.
All NYHA* kardiovaskulär toxicitet av grad 3 eller 4 eller kvarstående LVEF**-nedgång	Skjut upp behandlingen och övervaka fram till återhämtning. Överväg utsättande för kvarstående nedgång av LVEF** på ≥ 15 % av utgångsvärdet.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: Vänsterkammarejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)	

Särskilda populationer

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Pixuvri för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen specifik dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 års ålder).

Nedsatt njurfunktion

Pixuvris säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med serumkreatinin $> 1,5$ x den övre gränsen för normalvärdet uteslöts från den randomiserade studien. Pixuvri ska därför användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Pixuvris säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Pixuvri ska användas med försiktighet hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Pixuvri rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt exkretorisk leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med dåligt allmäntillstånd

Det finns för närvarande ingen information om säkerhet och effekt för patienter med dåligt allmäntillstånd (ECOG > 2). Försiktighet ska iakttas vid behandling av dessa patienter.

Administreringsätt

Pixuvri får endast användas intravenöst. Säkerheten vid intratekal användning har inte fastställts.

Pixuvri är avsett att administreras som långsam intravenös infusion med hjälp av ett in-line-filter (under minst 60 minuter) endast efter beredning med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion och efter ytterligare spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion till en slutgiltig volym på 250 ml.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot pixantrondimaleat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Immunisering med levande virusvacciner
- Kraftig benmärgshämning
- Allvarlig leverfunktionsrubbing.

4.4 Varningar och försiktighet

All inledande behandling med Pixuvri ska föregås av en noggrann utgångsbedömning av antalet blodkroppar, totalt bilirubin i serum, totalt kreatinin i serum och hjärtfunktion uppmätt genom vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF).

Myelosuppression

Kraftig myelosuppression kan ske. Patienter som behandlas med Pixuvri kan komma att genomgå myelosuppression (neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni och lymfopeni) med neutropeni som dominerande yttring. Vid rekommenderad dos och behandlingsschema är neutropenin vanligtvis övergående och når sin topp inom 15-22 dagar efter administrering på dag 1, 8 och 15 med återhämtning vanligtvis vid dag 28.

Antalet blodkroppar behöver noga övervakas, däribland leukocyter, röda blodkroppar, trombocyter, och antalet neutrofila granulocyter. Rekombinanta hematopoetiska tillväxtfaktorer kan användas enligt institutionsriktlinjer eller riktlinjer från European Society for Medical Oncology (ESMO). Hänsyn bör tas till dosmodifieringarna (se avsnitt 4.2).

Kardiotoxicitet

Förändringar av hjärtfunktionen med minskad LVEF eller dödlig kronisk hjärtinsufficiens (CHF) kan uppstå under eller efter behandling med Pixuvri.

Aktiv eller latent kardiovaskulär sjukdom, tidigare behandling med antracykliner eller antracenedioner, tidigare eller samtidig strålbehandling av det mediastinala området, eller samtidig användning av andra kardiotoxiska läkemedel kan öka risken för kardiotoxicitet. Kardiotoxicitet kan uppstå med Pixuvri oavsett om det finns kardiella riskfaktorer eller inte.

Patienter med hjärtsjukdom eller riskfaktorer såsom ett LVEF-utgångsvärde på < 45 % efter isotopscintografi (MUGA), kliniskt signifikanta kardiovaskulära avvikelser (motsvarande grad 3 eller 4 vid New York Heart Association [NYHA]), myokardinfarkt inom de senaste 6 månaderna, svår arytm, okontrollerad hypertoni, okontrollerad angina, eller tidigare kumulativa doser av doxorubicin eller liknande som överstiger 450 mg/m² ska genomgå noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet innan de behandlas med Pixuvri.

Hjärtfunktionen ska övervakas innan behandling med Pixuvri inleds och periodvist därefter. Om kardiotoxicitet påträffas under behandling måste nytta-riskförhållandet för fortsatt behandling med Pixuvri utvärderas.

Sekundär malignitet

Utvecklingen av hematologiska maligniteter, såsom sekundär akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS) är en erkänd risk förknippad med antracyclinbehandling och andra topoisomeras II-hämmare. Förekomsten av sekundär cancer, inklusive AML och MDS, kan uppträda under eller efter behandling med Pixuvri.

Infektion

Infektioner, såsom pneumoni, cellulit, bronkit och sepsis har rapporterats under kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Infektioner har varit förknippade med sjukhusinläggning, septisk chock och dödsfall. Patienter med neutropeni har högre mottaglighet för infektioner, även om de kliniska studierna inte har visat någon ökad incidens av atypiska svårbehandlade infektioner, såsom systemiska mykotiska infektioner eller infektioner med opportunistiska organismer såsom *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri ska inte administreras till patienter som har en aktiv, svår infektion eller till patienter med tidigare återkommande eller kroniska infektioner eller med bakomliggande tillstånd som kan ytterligare predisponera dem för allvarlig infektion.

Tumörllyssyndrom

Pixantron kan inducera hyperurikemi till följd av den omfattande purin-katabolism som åtföljer läkemedelsinducerad snabb lyses av neoplastiska celler (tumörllyssyndrom) och kan leda till elektrolytobalanser, vilket kan leda till njurskada. Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet ska utvärderas efter behandling av patienter som löper hög risk för tumörlyses (förhöjt LDH, stor tumörvolym, höga utgångshalter av urinsyra eller serumfosfat). Hydratisering, urinalkalisering och profylax med allopurinol eller andra medel för att förebygga hyperurikemi kan minimera potentiella komplikationer till följd av tumörllyssyndrom.

Immunisering

Immunisering kan vara överksam om det ges under behandling med Pixuvri. Immunisering med levande virusvacciner är kontraindicerat till följd av den immunsuppression som är förknippad med Pixuvri-behandling (se avsnitt 4.3).

Extravasation

Om extravasation inträffar ska administreringen omedelbart avbrytas och startas om i en annan ven. Pixuvri ger inte upphov till blåsor, vilket minimerar risken för lokala reaktioner efter extravasation.

Förebyggande av ljuskänslighetsreaktioner

Ljuskänslighet är en potentiell risk baserat på prekliniska *in vitro*- och *in vivo*-data och inga bekräftade fall har rapporterats i det kliniska prövningsprogrammet. Som förebyggande åtgärd bör patienter få rådet att undvika solljus, bland annat genom att bära solskyddande kläder och använda solskyddsmedel. Eftersom de flesta läkemedelsinducerade ljuskänslighetsreaktioner förorsakas av våglängder inom UV-A-området rekommenderas solskyddsmedel som är kraftigt UV-A-absorberande.

Patienter som står på natriumfattig kost

Detta läkemedel innehåller cirka 1 000 mg (43 mmol) natrium per dos efter spädning. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga rapporter om läkemedelsinteraktioner i människa och inga studier har utförts av interaktionen mellan läkemedel i människa.

Inhibitionsstudier in vitro

In vitro-studier med de vanligaste humana cytokrom P450-isoformerna (bland annat CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4) har visat på en möjlig inhibition av blandad typ av CYP1A2 och CYP2C8 som kan vara av klinisk relevans. Inga andra signifikanta kliniskt relevanta interaktioner med CYP450-isoformer påträffades.

Teofyllin: vid samtidig administrering av läkemedlet teofyllin med sitt smala terapeutiska index, som främst metaboliseras av CYP1A2, finns en teoretisk risk för att detta substrat kan öka i koncentration med teofyllin-toxicitet som följd. Halterna av teofyllin ska noggrant övervakas veckorna direkt efter inledandet av samtidig behandling med Pixuvri.

Warfarin metaboliseras delvis av CYP1A2, och vid samtidig administrering av detta läkemedel finns det därför en teoretisk risk avseende den effekt som hämningen av dess metabolism kan få på dess avsedda verkan. Koagulationsparametrar, i synnerhet internationellt normaliserat ratio (INR), ska noggrant övervakas dagarna direkt efter inledandet av samtidig behandling med Pixuvri.

Amitriptylin, haloperidol, klozapin, ondansetron och propranolol metaboliseras av CYP1A2, och det finns därför en teoretisk risk för att samtidig administrering av Pixuvri kan öka halterna i blodet av detta läkemedel.

Även om det inte gick att bekräfta en risk för pixantrons hämning av CYP2C8, bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av substanser som främst metaboliseras via CYP2C8, såsom *repaglinid, rosiglitazon eller paklitaxel* t.ex. genom noggrann kontroll av eventuella biverkningar.

Baserat på *in vitro*-studier befanns pixantron vara ett substrat för membrantransportproteinerna P-gp/BRCP och OCT1, och medel som hämmar dessa transportörer har potentialen att minska leverns förmåga att ta upp och utsöndra pixantron. Antalet blodkroppar ska noga övervakas vid samtidig administrering med medel som hämmar sådana transportörer som cyklosporin A eller takrolimus, vilka ofta används för att kontrollera kronisk transplantat-kontra-värdreaktion (graft-versus-host disease), och hivläkemedlen ritonavir, saquinavir eller nelfinavir.

Försiktighet ska dessutom iaktas när pixantron kontinuerligt samadministreras med utflödestransportinducerare som rifampicin, karbamazepin och glukokortikoider, då utsöndringen av pixantron skulle kunna öka med minskad systemisk exponering som följd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor och deras partners måste rådats att undvika graviditet.

Kvinnor och män skall använda effektiv preventivmetod under och upp till 6 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av pixantron i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Pixuvri rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om Pixuvri/metaboliter utsöndras i bröstmjölks.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med Pixuvri.

Fertilitet

Efter upprepade administreringar av Pixuvri vid så låga doser som 0,1 mg/kg/dag upptäcktes dosberoende testikulär atrofi hos hundar. Denna effekt har inte utvärderats hos människor. Liksom andra medel inom den allmänna klassen av medel som är skadliga för deoxiribonukleinsyra (DNA) kan Pixuvri vara förknippat med nedsatt fertilitet. Även om effekten på fertiliteten är obekräftad kommer de manliga patienterna att rekommenderas att använda preventivmedel som förebyggande åtgärd (helst barriärmetoder) under behandlingen och under en period av 6 månader efter behandlingen för att ge tid åt nya spermier att mogna. För att undvika risken för långvarig infertilitet bör förvaring på spermabank övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte känt om Pixuvri påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pixuvris säkerhet utvärderades hos 407 patienter.

Den vanligaste toxiciteten är benmärgshämning, i synnerhet av den neutrofila linjen. Även om incidensen för kraftig benmärgshämning med kliniska följder är relativt låg har patienter som behandlats med Pixuvri genomgått noggrann övervakning genom täta blodkroppsräkningar, särskilt avseende neutropeni. Incidensen för svåra infektioner var låg och opportunistiska infektioner förknippade med ett försvagat immunsystem kunde inte ses. Även om förekomsten av kardiotoxicitet i form av kronisk hjärtinsufficiens verkar vara lägre än vad som skulle förväntas med relaterade läkemedel såsom antracykliner rekommenderas övervakning av LVEF antingen genom MUGA-scintigrafi eller genom ECHO för att bedöma subklinisk kardiotoxicitet. Erfarenheten med pixantron är begränsad till patienter med LVEF $\geq 45\%$ där de flesta patienter har värden $\geq 50\%$. Erfarenheten är begränsad av administrering av Pixuvri till mer signifikant kardiellt komprometterade patienter och får endast utföras i samband med klinisk prövning. Andra toxiciteter såsom illamående, kräkningar och diarré var i allmänhet mindre vanliga, lindriga, reversibla, hanterbara, och var något som förväntades hos patienter som behandlas med cytotoxiska medel. Effekter på lever- eller njurfunktion var minimala.

Tabellista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats med Pixuvri har tagits från slutgiltiga data från alla slutförda studier. Biverkningar listas i tabell 3 nedan ordnade efter MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter minskande svårighetsgrad.

Tabell 3		
Rapporterade biverkningar i samband med Pixuvri i slutförda Pixuvri-studier ordnade efter frekvens		
Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga</i>	Neutropen infektion, luftvägsinfektion, infektion, sepsis
	<i>Mindre vanliga</i>	Bronkit, candidainfektion, cellulit, herpes zoster, meningit, nagelinfektion, oral svampinfektion, oral herpes, pneumoni, salmonella-gastroenterit, septisk chock
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<i>Mindre vanliga</i>	Neoplasmautveckling Sekundär malignitet (inklusive rapporter om AML och MDS)

Tabell 3		
Rapporterade biverkningar i samband med Pixuvri i slutförda Pixuvri-studier ordnade efter frekvens		
Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga</i>	Neutropeni, leukopeni, lymfopeni, anemi, trombocytopeni
	<i>Vanliga</i>	Febril neutropeni, blodpåverkan
	<i>Mindre vanliga</i>	Benmärgssvikt, eosinofili
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga</i>	Överkänslighet mot läkemedlet
Metabolism och nutrition	<i>Vanliga</i>	Anorexi, hypofosfatemi
	<i>Mindre vanliga</i>	Hyperurikemi, hypokalcemi, hyponatremi
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga</i>	Ångest, sömnlöshet, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Förändrad smakupplevelse, parestesier, huvudvärk, somnolens
	<i>Mindre vanliga</i>	Yrsel, letargi
Ögon	<i>Vanliga</i>	Konjunktivit
	<i>Mindre vanliga</i>	Torra ögon, keratit
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga</i>	Svindel
Hjärtat*	<i>Vanliga</i>	Vänsterkammardysfunktion, hjärtpåverkan, kronisk hjärtinsufficiens, vänstergrenblock, takykardi
	<i>Mindre vanliga</i>	Arytmi
Blodkärll	<i>Vanliga</i>	Blekhet, kärllmissfärgning, hypotoni
	<i>Mindre vanliga</i>	Kärllproblem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga</i>	Dyspné, hosta
	<i>Mindre vanliga</i>	Pleural effusion, pneumonit, rinorré
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga</i>	Illamående, kräkningar
	<i>Vanliga</i>	Stomatit, diarré, förstoppning, buksmärta, muntorrhet, dyspepsi,
	<i>Mindre vanliga</i>	Esofagit, orala parestesier, rektalblödning
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanliga</i>	Hyperbilirubinemi, levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad*	<i>Mycket vanliga</i>	Hudmissfärgning, alopeci
	<i>Vanliga</i>	Erytem, nagelpåverkan, pruritus
	<i>Mindre vanliga</i>	Nattliga svettningar, petekier, fläckiga hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga</i>	Värk i skelettet
	<i>Mindre vanliga</i>	Artralgi, artrit, ryggont, muskelsvaghet, muskuloskeletala bröstsmärta, muskuloskeletala stelhet, nacksmärta, smärta i extremiteter
Njurar och urinvägar	<i>Mycket vanliga</i>	Urinmissfärgning
	<i>Vanliga</i>	Proteinuri, hematuri
	<i>Mindre vanliga</i>	Oliguri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga</i>	Spontan penil erektion

Tabell 3		
Rapporterade biverkningar i samband med Pixuvri i slutförda Pixuvri-studier ordnade efter frekvens		
Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga</i>	Asteni
	<i>Vanliga</i>	Trötthet, slemhinneinflammation, pyrexia, bröstsmärta, ödem
	<i>Mindre vanliga</i>	Frossa, köldkänsla vid injektionsstället, lokal reaktion
Undersökningar	<i>Vanliga</i>	Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas, förhöjda nivåer av aspartataminotransferas, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas i blodet, ökat kreatinin i blodet
	<i>Mindre vanliga</i>	Bilirubin i urinen, förhöjda nivåer av fosfat i blodet, förhöjda nivåer av urea i blodet, förhöjda nivåer av gamma-glutamyltransferas, ökat antal neutrofiler, viktminskning

* Biverkningar diskuteras nedan

Beskrivning av valda biverkningar

Hematologiska toxiciteter och komplikationer av neutropeni

Hematologiska toxiciteter har varit den oftast iakttagna toxiciteten, men har i allmänhet varit lätta att hantera med immunstimulerande medel och transfusionsstöd vid behov. Även om neutropeni av grad 3-4 uppträdde oftare bland dem som fick Pixuvri i den randomiserade prövningen var den oftast okomplicerad, icke-kumulativ och förknippad med låg incidens av febril neutropeni eller infektioner. Viktigt nog gjordes ingen rutinmässig begäran av tillväxtfaktorstöd och befanns transfusioner med röda blodkroppar och trombocyter vara mindre vanliga. (Se avsnitt 4.4)

Kardiotoxicitet

I studien PIX 301 fick 13 patienter (19,1 %) i Pixuvri-gruppen minskad ejektionsfraktion. Hos 11 Pixuvri-behandlade patienter var dessa händelser av grad 1-2 och hos 2 patienter var de av grad 3. Dessa var övergående och inte relaterade till Pixuvri-dosen. Hjärtinsufficiens (MedDRA-termerna hjärtinsufficiens och kronisk hjärtinsufficiens) inträffade hos 6 patienter (8,8 %) som behandlades med Pixuvri (2 patienter med grad 1-2, 1 patient med grad 3, och 3 patienter med grad 5). Tre Pixuvri-patienter (4,4 %) hade takykardi, arytm, sinustakykardi eller bradykardi.

En initial hjärtundersökning med en MUGA-scintografi eller ECHO rekommenderas, i synnerhet hos patienter med riskfaktorer för ökad kardiotoxicitet. Upprepad MUGA-scintografi eller ECHO-kontroll av LVEF ska övervägas hos patienter med riskfaktorer såsom hög ackumulerad exponering för tidigare antracykliner eller signifikant befintlig hjärtsjukdom. (Se avsnitt 4.4)

Andra vanliga toxiciteter

Hud- och urinmissfärgning är kända relaterade effekter av administrering av Pixuvri till följd av den kemiska föreningens färg (blå). Missfärgningen av huden försvinner oftast efter några dagar eller veckor i takt med att läkemedlet elimineras.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Inga överdoser med Pixuvri har rapporterats.

Enskilda doser av pixantron har getts upp till 158 mg/m² i kliniska prövningar med dosupptrappning utan att dosrelaterad toxicitet har påträffats.

Vid eventuell överdosering rekommenderas stödåtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, antracykliner och relaterade substanser.
ATC-kod: L01DB11

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Pixuvri är pixantron, en cytotoxisk aza-antracenedion.

Till skillnad från godkända antracykliner (bland annat doxorubicin) och antracenedioner (mitoxantron) är pixantron bara en svag hämmare av topoisomeras II. Dessutom alkylerar pixantron DNA direkt, till skillnad från antracykliner eller antracenedioner, och bildar stabila DNA-addukter och dubbelsträngsbrott. Genom att det införlivar en kväve som heteroatom i ringstrukturen och inte har några ketongrupper så har pixantron mindre potential för att generera reaktiva syrevarianter, binda järn och bilda alkoholmetaboliter som anses vara orsak till antracyklinernas kardiotoxicitet. Till följd av denna unika struktur gav pixantron upphov till minimal kardiotoxicitet i djurmodeller jämfört med doxorubicin eller mitoxantron.

En jämförande retrospektiv PK/PD-analys på populationsnivå av fas 1-prövningar och kombinationskuror (fas 1/2) visade att progressionsfri överlevnad och grad 2-3 neutropeni var relaterade till Pixuvri-exponering.

Klinisk effekt och säkerhet

Pixuvris säkerhet och effekt som monoterapi utvärderades i en randomiserad, aktivt kontrollerad multicenterprövning med patienter med återfall i eller refraktärt aggressivt NHL efter att de fått minst två tidigare behandlingar (PIX301). Vid denna studie randomiserades 140 patienter (1:1) till behandling med antingen Pixuvri eller till en prövarvald kemoterapi som monoterapi i komparator delen. Patientdemografi och initiala sjukdomsegenskaper var välbalanserade mellan behandlingsgrupperna, och inga statistiskt signifikanta skillnader noterades. För hela studien var patienternas medianålder 59 år, 61 % var män, 64 % var kaukasiska, 76 % hade initialt Ann Arbor-stadium III/IV, 74 % hade initialt International Prognostic Index (IPI) poäng ≥ 2 , och 60 % hade fått ≥ 3 tidigare kemoterapier. Patienter med mantelcellslymfom ingick inte i den avgörande studien. Patienter i PIX 301 måste ha varit mottagliga för tidigare antracyklin-behandling (bekräftad eller obekräftad CR eller PR).

Uppgifter om patienter som tidigare behandlats med rituximab är begränsade (38 patienter i Pixuvri-delen och 39 patienter i komparator delen).

Tumörsvår bedömdes genom en blindad oberoende central granskningspanel i enlighet med den internationella konferensen för standardisering av svarkriterier för NHL. Patienter som behandlats med Pixuvri uppvisade en signifikant högre frekvens av fullständiga svar och obekräftade fullständiga svar (CR/CRu), och en högre objektiv svarsfrekvens (ORR), jämfört med komparatorgruppen (se tabell 4).

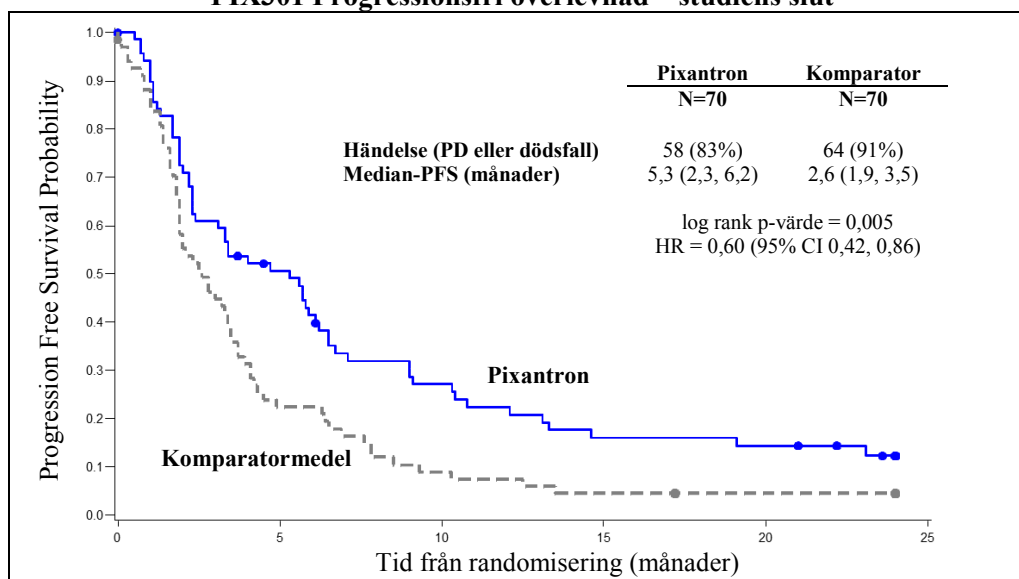
Tabell 4						
Sammanfattning av svar per oberoende utvärderingspanel (ITT-population)						
	Behandlingens slut			Studiens slut		
	Pixuvri (n=70)	Komparator (n=70)	P-värde	Pixuvri (n=70)	Komparator (n=70)	P-värde
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
CR	8 (11,4 %)	0 (0 %)		11 (15,7 %)	0 (0,0 %)	
CRu	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)		6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
ORR (CR, Cru och PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001

Fishers exakta test användes för att jämföra proportioner i Pixuvris och komparatorns kemoterapeutiska grupper.

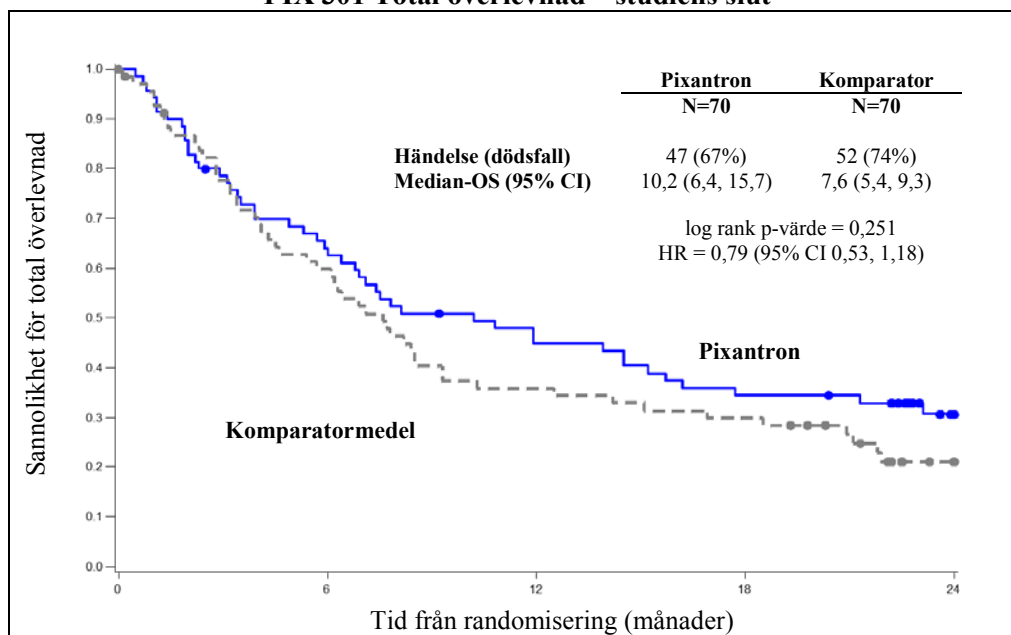
Patienter som behandlats med Pixuvri uppvisade 40 % förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med patienter som behandlats med komparatormedel med 2,7 månader längre medianvärde för PFS (riskkvot (HR)=0,60, logrank p=0,005) (se figur 1 nedan).

Medianvärdet för total överlevnad för patienter som behandlats med Pixuvri var 2,6 månader längre än för patienter som behandlats med komparator (HR=0,79, logrank p=0,25) (se figur 2 nedan).

Figur 1
PIX301 Progressionsfri överlevnad – studiens slut



Figur 2
PIX 301 Total överlevnad – studiens slut



Hos patienter som förbehandlats med rituximab framgick ändå överlägsna behandlingsfördelar med Pixuvri jämfört med komparatorn i resultaten för total svarsfrekvens (31,6 % med Pixuvri mot 17,9 % med komparatorn) och medianen för progressionsfri överlevnad (3,3 månader med Pixuvri mot 2,5 månader med komparatorn). Pixuvris nytta har dock inte fastställts vid användning som minst femte linjens behandling hos patienter som är refraktära mot den senaste behandlingen, och bara mycket begränsade uppgifter finns för denna patientgrupp.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Pixuvri för spädbarn från födelsen till högst 6 månaders ålder eftersom NHL inte uppträder i just denna pediatrika grupp.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Pixuvri för patienter med NHL från 6 månaders ålder till högst 18 år (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering nådde plasmakoncentrationen av pixantron maximal koncentration vid slutet av infusionen och gick sedan ned flerexponentiellt. Farmakokinetiken för Pixuvri var dosberoende inom dosintervallet 3 mg/m² till 105 mg/m² och inga större skillnader iaktogs när läkemedlet gavs som monoterapi eller i kombinationsstudier. Genomsnittlig exponering som monoterapi:

Pixuvridos (mg/m ²)	Antal patienter	AUC (0–24h) (ng.tim/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Vid en analys av PK-data på populationsnivå för en registrerad måldos på 50 mg/m² pixantron var 28-dagarscykelns medianexponering 6320 ng.tim/ml (90 % CI, 5990-6800 ng.tim/ml), för 3 doser / 4 veckors cykel.

Distribution

Pixuvri har en stor distributionsvolym på 25,8 l och är bundet till plasmaproteiner till cirka 50 %.

Metabolism

Acetylerade metaboliter är pixantrons främsta metabola produkter. In vitro-omvandling av pixantron till de acetylerade metaboliterna genom antingen NAT1 eller NAT2 var dock mycket begränsad. Den kemiska föreningen utsöndrades huvudsakligen oförändrad i mänskligt urin, och mycket små mängder av fas I- och fas II-acetylerade metaboliter påträffades. Metabolism verkar därför inte vara en betydande elimineringsväg för pixantron. Acetylerade metaboliter var farmakologiskt inaktiva och metabolt stabila.

Eliminering

Pixantron har en måttlig till hög total plasmaclearance på 72,7 l/tim och en låg renal utsöndring som står för mindre än 10 % av den administrerade dosen under 0–24 timmar. Den terminala halveringstiden låg i intervallet 14,5 till 44,8 tim med ett genomsnitt på 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34 %) och ett medianvärde på 21,2 tim. Till följd av begränsad renal clearance sker plasmaclearance huvudsakligen utanför njurarna. Pixuvri kan metaboliseras i levern och/eller utsöndras i gallan. Eftersom metabolismen verkar vara begränsad kan utsöndring av oförändrat pixantron i gallan vara den främsta elimineringsvägen. Hepatiskt clearance följer det hepatiska plasmaflödet, vilket tyder på en hög hepatisk extraktionskvot och därför effektiv eliminering av den verksamma modersubstansen. Leverns upptag av pixantron medieras möjligen av aktiva OCT1-transportörer och dess utsöndring via gallan av P-gp och BCRP.

Pixantron hade bara svag eller ingen kapacitet att hämma transportmekanismen P-gp, BCRP och BSEP *in vitro*.

Pixantron hämmade faktiskt OCT1-medierad metformintransport *in vitro*, men förväntas inte hämma OCT1 *in vivo* vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Pixantron var en dålig hämmare av upptagstransportörerna OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro*.

Linjäritet/icke-linjäritet

Pixantrons farmakokinetik visade sig vara linjär inom ett brett intervall av doser, från 3 mg/m² till 105 mg/m².

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

En relation mellan plasmaexponering för pixantron och neutrofilantal har observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter en enskild intravenös administrering av Pixuvri vid 29 mg/kg och 38 mg/kg sågs plötsliga dödsfall hos möss (114 mg/m², LD10). Sänkta halter av vita och röda blodkroppar och förändringar av benmärg, mjälte, njure och testiklar observerades. Liknande fynd rapporterades i råttor, och i hundar vid 116 mg/m². Hos hundar uppstod takykardi och EKG-förändringar direkt efter behandling.

I studier vid upprepad dosering hos möss, råttor och hundar var de främsta fynden myelotoxicitet, nefrotoxicitet (utom i hundar) och testikelskador.

Pixuvri som gavs till hundar vid 0,5 till 0,9 mg/kg under sex cykler ledde inte till mortalitet eller allvarliga kliniska tecken, såsom EKG- eller kroppsviktsförändringar. Vad gäller minskning av antalet vita blodkroppar och trombocyter (reversibel) och lymfoid reducering (mjälte och thymus) var hannar känsligare för behandling, liksom vad gäller den tydliga toxiciteten för fortplantningsorganen, såsom förväntas av ett cytotoxiskt medel. Förutom en övergående ökning av exponeringen hos honor efter den tredje cykeln fanns inga tydliga skillnader i de farmakokinetiska parametrarna. Hannar uppvisade dock något högre exponering än honor.

Hos hundar påverkades inte hjärtat av behandling, eftersom det varken sågs EKG-förändringar vid olika behandlingstidpunkter eller hjärtförändringar i allmän patologi och histopatologi. Njurfunktion och -histologi var likaså opåverkade i både 4 och 26-veckorsstudierna.

Pixuvris kardiotoxiska potential jämfört med ekvivalenta doser av doxorubicin och mitoxantron utvärderades på behandlingsnaiva möss som förbehandlats med doxorubicin. Pixantrondimaleat upp till 27 mg/kg gavs två gånger i veckan i 4 veckor utan att inducera några kardiotoxiska effekter, medan mitoxantron som förväntat var kardiotoxiskt vid alla testade doser (0,6, 1,6 och 1,5 mg/kg). Lätt nefropati inducerades av Pixuvri. Minimal kardiotoxicitet av Pixuvri demonstrerades dessutom med upprepade behandlingscykler vid samma doser.

Genotoxicitetsstudier bekräftade potentialen för klastogena effekter i däggdjursceller *in vitro* och *in vivo*. Pixuvri var mutagent i Ames-testet, ökade antalet kromosomaberrationer i mänskliga lymfocyter, och ökade frekvensen av mikrokärnor *in vivo*.

Pixuvri gav upphov till toxicitet hos moder och foster i råttor och kaniner, också vid så låg dos som 1,8 mg/kg som gavs på 9–11:e dagen av dräktigheten, medan högre doser ledde till bortstötningar och total resorption av foster. Embryotoxicitet kännetecknades av nedsatt genomsnittlig fostervikt, fostermissbildningar och ofullständig eller försenad fosterossifikation. Inga långsiktiga djurstudier har utförts för att fastställa Pixuvris karcinogena potential. Ingen lokal toleransstudie har utförts.

Pixuvri har visats ge upphov till fototoxiska effekter på 3T3-celler *in vitro*.

I en studie av kolonibildande enheter på möss överensstämde myelotoxiciteten av Pixuvri och mitoxantron som administrerats vid deras LD10 (pixantrondimaleat 38 mg/kg och mitoxantron 6,1 mg/kg).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Laktosmonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska

5 år

Färdigberedd och utspädd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid rumstemperatur (15 °C till 25 °C) när lösningen utsattes för dagsljus i standardinfusionspåsar av polyetylen (PE).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider vid användning och förhållanden före användning som normalt inte får överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med grå butylgummipropp med aluminiumförsegling och rött plastlock som innehåller 50 mg pixantrondimaleat motsvarande 29 mg pixantron.
Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och spädning

Utför aseptisk beredning av varje injektionsflaska på 29 mg med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Det frystorkade pulvret bör vara fullständigt löst inom 60 sekunder efter skakning. Detta ger en mörkblå lösning med en koncentration av pixantron på 5,8 mg/ml.

Dra aseptiskt upp den volym som krävs för den aktuella dosen (baserat på 5,8 mg/ml koncentration) och för över till en 250 ml infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Den slutgiltiga koncentrationen av pixantron i infusionspåsen ska understiga 580 mikrogram/ml baserat på tillförsel av det beredda läkemedlet. Kompatibilitet med andra spädningsvätskor är inte fastställd. Efter överföringen ska innehållet i infusionspåsen blandas ordentligt. Blandningen ska vara en klar och mörkblå lösning.

In-line-filter av polyetersulfon med 0,2 µm porstorlek ska användas under administrering av Pixuvri-lösningen efter spädning.

Pixuvri är ett cytotoxiskt medel. Undvik kontakt med hud eller ögon. Använd handskar, masker och skyddsglasögon vid hantering av Pixuvri och under dekontaminering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Pixuvri är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall, däribland material som använts till beredning, spädning och administrering, ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska medel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CTI Life Sciences Deutschland GmbH
Universitätsstraße 71
Köln, 50931
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/764/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 maj 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 23 mars 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Storbritannien

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14(7) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Utföra en randomiserad kontrollerad fas 3-studie (PIX306) av pixantron-rituximab vs gemcitabin-rituximab hos patienter med aggressiv B-cells-NHL, som inte svarat på första linjens CHOP-R och som inte kan komma i fråga för (andra linjens) autolog stamcellstransplantation (ASCT) eller inte svarat på (tredje- eller fjärde linjens) ASCT. En klinisk studierapport ska lämnas in.	31 December 2018

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONGEN****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pixuvri 29 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
pixantron

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller pixantrondimaleat motsvarande 29 mg pixantron. Efter beredning innehåller varje ml koncentrat pixantrondimaleat motsvarande 5,8 mg pixantron.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat, natriumklorid, saltsyra, natriumhydroxid. Innehåller natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bered och späda före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: Hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CTI Life Sciences Deutschland GmbH
Universitätsstraße 71
Köln, 50931
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/764/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

1. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKAN****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pixuvri 29 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
pixantron

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller pixantrondimaleat motsvarande 29 mg pixantron. Efter beredning innehåller varje ml koncentrat pixantrondimaleat motsvarande 5,8 mg pixantron.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat, natriumklorid, saltsyra, natriumhydroxid. Innehåller natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bered och späda före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: Hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CTI Life Sciences Deutschland GmbH
Universitätsstraße 71
Köln, 50931
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/764/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Pixuvri 29 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning pixantron

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Pixuvri är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pixuvri
3. Hur du använder Pixuvri
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pixuvri ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pixuvri är och vad det används för

Pixuvri tillhör en farmakoterapeutisk grupp av läkemedel som kallas ”antineoplastiska medel”. Dessa används som behandling av cancer.

Pixuvri används för att behandla vuxna patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva non-Hodgkin-lymfom. Pixuvri dödar cancerceller genom att binda till DNA, vilket leder till celledöd. Det används för patienter i de fall då deras cancer inte svarar på andra kemoterapibehandlingar eller har återkommit efter dessa.

2. Vad du behöver veta innan du använder Pixuvri

Använd inte Pixuvri:

- om du är allergisk mot pixantrondimaleat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du nyligen har vaccinerats,
- om du har fått veta att du har ett kvarstående, varaktigt lågt antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och trombocyter,
- om du har mycket allvarliga leverproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Pixuvri

- om du har fått veta att du har ett mycket lågt antal vita blodkroppar,
- om du lider av hjärtsjukdom eller okontrollerat högt blodtryck, särskilt om du någon gång har fått veta att du har haft hjärtsvikt eller om du har haft en hjärtinfarkt de senaste sex månaderna,
- om du har en infektion,
- om du någonsin har behandlats för cancer,
- om du står på en särskild natriumfattig kost,

- om du tar andra läkemedel som skulle kunna samverka med Pixuvri (se ”Andra läkemedel och Pixuvri” nedanför).

Hudens känslighet för solljus

Under din behandling med pixantron ska du utsätta dig så lite som möjligt eller helt undvika naturligt och artificiellt solljus (solarier eller UVA/B-behandling). Om du utsätts för solljus ska du bära solskyddande kläder och använda solskyddsmedel som är kraftigt UV-A-absorberande.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel får inte ges till barn under 18 års ålder eftersom det inte finns någon information om behandling av barn och ungdomar med Pixuvri.

Andra läkemedel och Pixuvri

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är extremt viktigt eftersom samtidig användning av fler än ett läkemedel kan förstärka eller försvaga deras effekt. Pixuvri får inte användas med andra läkemedel om inte din läkare sagt att det är säkert att göra detta. Var särskilt noga med att tala om för din läkare om du just nu använder, eller nyligen har använt, något av följande läkemedel:

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

- Warfarin för att förhindra bildning av blodproppar
- Teofyllin för behandling av lungsjukdomar som emfysem eller astma
- Amitriptylin för behandling av depression
- Olanzapin, klozapin för behandling av schizofreni eller manisk depression
- Haloperidol för behandling av ångest och sömnlöshet
- Ondansetron för att förebygga illamående och kräkningar under kemoterapi
- Propranolol för behandling av högt blodtryck

Pixuvri med mat och dryck

Du behöver inte ändra din kost efter behandling med Pixuvri om inte din läkare instruerat dig om detta.

Graviditet, amning och fertilitet

Pixuvri får inte ges till gravida kvinnor eftersom det kan skada det ofödda barnet. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Lämpliga förebyggande preventivmedel måste användas vid behandling med Pixuvri och som längst 6 månader efter behandling. Detta gäller kvinnor som kan bli gravida och män som får Pixuvri och förmår avla barn.

Amma inte medan du behandlas med Pixuvri.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om Pixuvri påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Information till patienter på saltfattig kost

Detta läkemedel innehåller cirka 1 000 mg (43 mmol) natrium per dos efter spädning. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder Pixuvri

Hur mycket Pixuvri som kommer att ges

Den mängd (dos) Pixuvri du kommer att få beror på din kroppsytta i kvadratmeter (m²). Denna avgörs av din längd och vikt. Hänsyn kommer också att tas till dina blodprovresultat och ditt hälsotillstånd.

Rekommenderad dos är 50 mg/m². Om så behövs kommer din läkare att justera dosen under behandlingen.

Din läkare kommer att utföra en del tester innan du får Pixuvri.

Hur ofta Pixuvri kommer att ges

Pixuvri ges på dag 1, 8 och 15 av varje 28-dagarscykel i upp till 6 cykler.

Innan infusionen administreras kan du få läkemedel för att förhindra eller minska eventuella reaktioner mot Pixuvri, såsom läkemedel mot illamående.

Hur Pixuvri kommer att ges

Pixuvri kommer att ges som dropp i en ven (genom intravenös infusion). Detta kommer att utföras av en sjuksköterska eller läkare.

Hur länge infusionen kommer att ta

Den kommer att ta omkring en timme om inte annat anges.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Infusionsreaktioner

Smärta/rodnad på injektionsstället kan i sällsynta fall uppstå under infusion av Pixuvri. Tala genast om för den person som ger dig infusionen om det gör ont eller om injektionsstället blir rött. Infusionen kan behöva saktas ner eller avbrytas. När dessa symtom försvinner eller förbättras kan infusionen återupptas.

Pixuvri har en djupblå färg och i flera dagar efter att du fått Pixuvri kan din hud och dina ögon få en blåaktig missfärgning, på samma sätt som din urin kan missfärgas i blått. Missfärgningen av huden försvinner vanligtvis efter några dagar eller veckor i takt med att läkemedlet elimineras.

Infektioner

Tala om för din läkare om du får några infektionssymtom (exempelvis feber, frossa, svårt att andas, hosta, sår i munnen, svårt att svälja eller kraftig diarré) efter att du behandlats med Pixuvri. Du kan komma att få infektioner lättare efter att du fått Pixuvri.

Hjärta

Det finns en risk för att hjärtats pumpfunktion kan nedsättas till följd av behandlingen eller att du kan utveckla ett allvarligt tillstånd som kallas hjärtsvikt, i synnerhet om du redan hade nedsatt hjärtfunktion vid början av behandlingen med Pixuvri. Din läkare kommer att följa din hjärtfunktion för att se om det finns några tecken eller symtom på att hjärtat kan påverkas.

Tala om för läkaren om du tror att du har någon av följande reaktioner

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- illamående, kräkningar
- hudmissfärgning
- förtunning eller förlust av hår
- onormal färgning av urinen
- fysisk svaghet
- lågt antal vita blodkroppar, lågt antal röda blodkroppar (anemi) och lågt antal trombocyter i blodet (kan kräva transfusion).

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- infektion såsom lunginfektion, hudinfektioner, infektioner med lågt antal vita blodkroppar, muntorsk
- feber
- blodförgiftning (sepsis)
- förändrad smakupplevelse
- onormala hudförnimmelser såsom domningar, myrkrypningar eller stickningar (parestesi)
- huvudvärk
- sömnhet
- trötthet
- inflammation i ögonen (konjunktivit)
- diarré
- buksmärta
- inflammation och/eller sårbildning i halsen och munnen
- torr mun, förstoppning, dålig matsmältning, förlorad aptit
- hudförändringar såsom rodnad och klåda i huden, nagelförändringar
- hjärtskador, nedsättning av hjärtats förmåga att pumpa blod, blockering av elektriska signaler i hjärtat, ojämn eller snabb hjärtfrekvens
- lågt blodtryck
- kärlmissfärgning, blek hud
- andfåddhet, hosta
- blod i urinen
- överskott av proteiner i urinen
- svullna ben eller vader eller andra delar av kroppen
- värk i skelettet
- bröstsmärta
- låga halter fosfat i blodet
- onormalt blodtest av lever- eller njurfunktionen.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- svåra infektioner såsom septisk chock, inflammation i lungornas luftvägar, lunginflammation, svampinfektion, inflammation i huden (cellulit), hjärnhinneinflammation, infektion i mag-tarmkanalen
- virusinfektioner såsom bältros eller återaktivering av annat virus såsom oral herpes
- nervositet, sömnlöshet
- minskad energi
- yrsel, svindel
- torra ögon
- domningar i munnen
- infektion i hornhinnan
- allergi mot läkemedlet
- sänkta kalcium- och natriumhalter i blodet, ökade urinsyrahalter i blodet
- inflammation eller ansamling av vätska runt lungorna
- snuva
- blödning såsom blödning i tarmen, purpurfärgade fläckar på kroppen till följd av trasiga blodkärl
- kärlirritation
- nattliga svettningar
- oregelbundna hjärtslag
- spontan erektion
- hudutslag och/eller sårbildning
- smärta, svullnad, svaghet, stelhet i leder eller muskler
- sänkt urinproduktion
- viktnedgång
- förhöjt bilirubin i blodet eller urinen
- inflammation i matstrupen
- smärta i nacke, rygg, extremiteter

- nagelinfektion
- utveckling av neoplasma (tumör)
- ny cancer i benmärg eller blod, såsom akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS)
- leverskada
- benmärgssvikt
- ökade eosinofiler i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pixuvri ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Pixuvri innehåller inget som förhindrar tillväxten av bakterier och bör därför användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider vid användning och förhållanden före användning som normalt inte får överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Färdigberedd lösning av pixantron är stabil i upp till 24 timmar vid rumstemperatur (15 °C till 25 °C) i standardinfusionspåsar.

Pixuvri är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall, däribland material som använts till beredning, spädning och administrering ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pixantron. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg pixantrondimaleat (motsvarande 29 mg pixantron). Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, natriumhydroxid, saltsyra och natriumklorid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pixuvri är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är ett mörkblått pulver som levereras i injektionsflaskor innehållande 29 mg pixantron. Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

CTI Life Sciences Deutschland GmbH
Universitätsstraße 71
Köln, 50931
Tyskland

Tillverkare

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Storbritannien

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Utförlig bruksanvisning**LÄS HELA BEREDNINGSinSTRUKTIONEN INNAN BEREDNINGEN PÅBÖRJAS****Särskilda försiktighetsmått**

Pixuvri är ett läkemedel mot cancer som är skadligt för celler och bör hanteras med stor försiktighet. Undvik kontakt med hud eller ögon. Använd handskar, masker och skyddsglasögon vid hantering och under dekontaminering. Om Pixuvri (frystorkat pulver eller färdigberedd vätskelösning) kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas och membranen grundligt spolats med vatten.

Beredning för intravenös administrering

Varje injektionsflaska Pixuvri för engångsbruk innehåller pixantrondimaleat motsvarande 29 mg pixantron. Efter beredning med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion innehåller varje ml koncentrat pixantrondimaleat motsvarande 5,8 mg pixantron.

Använd sterilt förfarande och bered varje injektionsflaska på 29 mg med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Pulvret bör vara fullständigt löst inom 60 sekunder efter skakning. Detta ger en mörkblå lösning med en pixantronkoncentration på 5,8 mg/ml.

Använd sterilt förfarande och dra upp den volym som krävs för den aktuella dosen (baserat på 5,8 mg/ml koncentration) och för över till en 250 ml infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Kompatibilitet med andra spädningsvätskor är inte fastställd. Efter överföringen ska innehållet i infusionspåsen blandas ordentligt. Blandningen ska vara en klar och mörkblå lösning. In-line-filter av polyetersulfon med 0,2 µm porstorlek ska användas under administrering av Pixuvri-lösningen efter spädning.

Förvaringsanvisningar under användning

Pixuvri innehåller inget som förhindrar tillväxten av bakterier och bör därför användas omedelbart efter beredningen. Om det inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens eget ansvar och får normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Den färdigberedda och utspädda lösningen är stabil i upp till 24 timmar vid rumstemperatur (15 °C till 25 °C) när den utsätts för dagsljus i standardinfusionspåsar av polyetylen (PE).

Särskilda anvisningar för destruktion och hantering

Pixuvri är ett cytotoxiskt medel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instrument och ytor som råkat kontamineras med Pixuvri måste behandlas med en lösning av natriumhypoklorit (100 µl vatten och 20 µl natriumhypoklorit [7 ± 2 % av tillgängligt klorin] för 0,58 mg Pixuvri).

Utrustning såsom injektionsflaskor, nålar och sprutor som använts för att administrera Pixuvri ska hanteras som toxiskt avfall.