

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pixuvri 29 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 29 mg pixantrónu.

Po rekonštitúcii každý ml koncentráту obsahuje pixantrón dimaleát v množstve, ktoré zodpovedá 5,8 mg pixantrónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 39 mg sodíka.

Po rekonštitúcii a zriedení obsahuje tento liek približne 1g (43 mmol) sodíka v jednej dávke, čo zodpovedá 50% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Tmavomodrý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Pixuvri je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s opakovane relabujúcim alebo refraktérnym agresívnym non-Hodgkinovým B-bunkovým lymfómom (NHL). Prínos liečby pixantrónom sa nestanovil u pacientov, ktorí dostali chemoterapiu najmenej piatej línie, ani u pacientov, ktorí boli refraktérni voči poslednej terapii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Pixuvri musia podávať lekári, ktorí sú oboznámení s používaním antineoplastických liekov a majú zariadenia na pravidelné sledovanie klinických, hematologických a biochemických parametrov počas liečby a po liečbe (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pixantrónu je 50 mg/m² a podáva sa na 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu počas 6 cyklov.

Všimnite si:

Odporúčaná dávka v EÚ sa vzťahuje na bázu aktívnej látky (pixantrónu). Výpočet konkrétnej dávky, ktorá má byť pacientovi podaná, musí vychádzať zo sily rekonštituovaného roztoku, ktorý obsahuje 5,8 mg/ml pixantrónu, a z odporúčanej dávky 50 mg/m². V niektorých skúšaniach a publikáciách vychádza odporúčaná dávka z formy soli (pixantrón dimaleát).

Dávka sa však musí pred začatím každého cyklu upraviť podľa hematologických hodnôt v čase ich najväčšieho poklesu (nadir) alebo maximálnej toxicity z predchádzajúceho liečebného cyklu. Množstvo lieku Pixuvri v miligramoch, ktoré sa má pacientovi podať, sa určuje na základe plochy povrchu tela pacienta (BSA). Hodnota BSA sa určuje pomocou inštitucionálnej normy na výpočet BSA a pomocou hmotnosti zistených v 1. dni každého cyklu.

U obéznych pacientov sa odporúča postupovať opatrne, pretože sú údaje o dávkovaní na základe BSA

pre túto skupinu veľmi obmedzené.

Usmernenia ohľadom úpravy dávky

Úprava dávky a čas podania ďalších dávok sa majú stanoviť na základe klinického úsudku v závislosti od stupňa a trvania myelosupresie. Pri ďalších liečebných cykloch sa zvyčajne môže predchádzajúca dávka zopakovať, ak sa počet bielych krviniek a krvných doštičiek vrátil na prijateľnú úroveň.

Ak je absolútny počet neutrofilov (ANC) na 1. deň ktoréhokoľvek cyklu $< 1,0 \times 10^9/l$ alebo ak je počet krvných doštičiek $< 75 \times 10^9/l$, odporúča sa oddialiť liečbu, kým sa počet ANC nevráti na hodnotu $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet krvných doštičiek na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tabuľka 1 a tabuľka 2 sa odporúčajú ako návod na úpravu dávkovania na 8. a 15. deň 28-dňových cyklov.

| Tabuľka 1 | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Úpravy dávky pre hematologickú toxicitu na 8. a 15. deň ktoréhokoľvek cyklu | | | |
| Stupeň | Počet krvných doštičiek | Počet ANC | Úprava dávky |
| 1-2 | LLN* – $50 \times 10^9/l$ | LLN – $1,0 \times 10^9/l$ | Žiadna zmena v dávke alebo schéme. |
| 3 | $< 50 - 25 \times 10^9/l$ | $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$ | Oddialenie liečby, kým sa počet krvných doštičiek nevráti na hodnotu $\geq 50 \times 10^9/l$ a ANC** $> 1,0 \times 10^9/l$. |
| 4 | $< 25 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ | Oddialenie liečby, kým sa počet krvných doštičiek nevráti na hodnotu $\geq 50 \times 10^9/l$ a ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Zníženie dávky o 20 %. |
| * LLN: dolný limit normálneho rozsahu | | | |
| ** ANC: absolútny počet neutrofilov | | | |

| Tabuľka 2 | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Úpravy liečby pre nehematologické toxicity | |
| Toxicita | Úprava |
| Akákoľvek nekardiovaskulárna toxicita 3. alebo 4. stupňa súvisiaca s liekom okrem nauzey alebo vracania | Oddialenie liečby až do návratu na 1. stupeň. Zníženie dávky o 20 %. |
| Akákoľvek kardiovaskulárna toxicita 3. alebo 4. stupňa podľa NYHA* alebo pretrvávajúci pokles LVEF** | Oddialenie liečby a sledovanie až do úpravy. Pri pretrvávajúcom poklese LVEF** o ≥ 15 % oproti východiskovej hodnote zvážiť prerušenie liečby. |
| * NYHA: New York Heart Association | |
| ** LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (ejekčná frakcia ľavej komory) | |

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pixuvri u detí vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná osobitná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pixuvri sa nestanovili u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pacienti s hladinou sérového kreatinínu > 2 x horný limit normálneho rozsahu (ULN) boli vylúčení

z randomizovaných štúdií. Liek Pixuvri sa má teda používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pixuvri sa nestanovili u pacientov s poruchou funkcie pečene. Liek Pixuvri sa má používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Liek Pixuvri sa neodporúča používať u pacientov, ktorí majú ťažkú poruchu exkretnej funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pacienti so slabým stavom výkonnosti

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so slabým stavom výkonnosti (ECOG > 2). Pri liečbe takýchto pacientov je potrebné postupovať opatrne.

Spôsob podávania

Liek Pixuvri je len na intravenózne použitie. Bezpečnosť intratekálneho použitia sa nestanovila.

Liek Pixuvri je určený na podávanie formou pomalej intravenózne infúzie pomocou zabudovaného filtra (v trvaní najmenej 60 minút) len po rekonštitúcii s 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a po následnom zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na konečný objem 250 ml.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na pixantrón dimaleát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Imunizácia vakcínami obsahujúcimi živé vírusy
- Závažná supresia kostnej drene
- Závažná abnormálna funkcia pečene

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečbe liekom Pixuvri má vždy predchádzať dôkladné počiatočné vyhodnotenie krvného obrazu, hladín celkového bilirubínu v sére, hladín celkového kreatinínu v sére, ako aj funkcie srdca zmeraním ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF).

Myelosupresia

Môže sa vyskytnúť závažná myelosupresia. Pacienti liečení liekom Pixuvri môžu trpieť myelosupresiou (neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia a lymfopénia), pričom prevládajúcim prejavom je neutropénia. Pri odporúčanej dávke a dávkovacej schéme je neutropénia zvyčajne prechodná a najnižšiu hodnotu dosahuje na 15. - 22. deň po podaní lieku v 1., 8. a 15. deň, pričom normálna hladina sa dosiahne zvyčajne do 28. dňa.

Je potrebné pozorne sledovať počet krvných buniek vrátane počtu leukocytov, červených krviniek, krvných doštičiek a absolútneho počtu neutrofilov. Podľa inštitucionálnych usmernení alebo usmernení Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO) sa môžu použiť rekombinantné hematopoetické rastové faktory. Má sa zväziť úprava dávky (pozri časť 4.2).

Kardiotoxicita

Počas liečby alebo po liečbe liekom Pixuvri sa môžu vyskytnúť zmeny vo funkcii srdca vrátane zníženej hodnoty LVEF alebo fatálneho kongestívneho zlyhávania srdca (CHF).

Aktívne alebo skryté kardiovaskulárne ochorenie, predchádzajúca liečba antracyklínmi alebo antracéndiónmi, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia mediastinálnej oblasti alebo súbežné použitie iných kardiotoxických liekov môžu zvýšiť riziko kardiotoxicity. Kardiotoxicita sa pri použití lieku Pixuvri môže vyskytnúť bez ohľadu na to, či sú prítomné rizikové faktory pre srdce.

U pacientov s ochorením srdca alebo rizikovými faktormi, ako je počiatková hodnota LVEF < 45 % na základe multisynchronizovanej rádionuklidovej (MUGA) snímky, s klinicky významnými kardiovaskulárnymi abnormalitami (čo zodpovedá 3. alebo 4. stupňu podľa New York Heart Association [NYHA]), s infarktomyokardu za posledných 6 mesiacov, so závažnou arytmiou, s nekontrolovanou hypertenziou, s nekontrolovanou angínou pectoris alebo s predchádzajúcou kumulatívnou dávkou doxorubicínu alebo ekvivalentu, presahujúcou 450 mg/m², sa pred začatím liečby liekom Pixuvri má dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizík.

Funkcia srdca sa má sledovať pred začatím liečby a počas liečby liekom Pixuvri. Ak sa počas liečby prejaví kardiotoxicita, musí sa vyhodnotiť riziko v porovnaní s prínosmi pokračujúcej liečby liekom Pixuvri.

Sekundárna malignita

Vývoj hematologických malignít, ako je sekundárna akútna myeloidná leukémia (AML) alebo myelodysplastický syndróm (MDS), je známe riziko asociované s antracyklínovou liečbou a inými inhibítormi topoizomérázy II. Počas liečby alebo po liečbe liekom Pixuvri môže nastať výskyt sekundárnych malignít vrátane AML a MDS.

Infekcia

Počas klinických skúšaní boli hlásené infekcie vrátane pneumónie, celulitídy, bronchitídy a sepsy (pozri časť 4.8). Infekcie boli spojené s hospitalizáciou, septickým šokom a smrťou. Pacienti s neutropéniou sú náchylnejší na infekcie, hoci v klinických štúdiách sa nepozoroval zvýšený výskyt atypických, ťažko liečiteľných infekcií, ako sú systémové mykotické infekcie alebo infekcie zapríčinené oportúnnymi organizmami, ako je *Pneumocystis jirovecii*.

Liek Pixuvri sa nemá podávať pacientom s aktívnou, závažnou infekciou, ani pacientom s anamnézou opakovaných alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami, ktoré môžu znamenať predispozíciu na závažnú infekciu.

Syndróm rozpadu tumoru

Pixantrón môže vyvolať hyperurikémiu v dôsledku rozsiahleho katabolizmu purínov, ktorý sprevádza rýchly rozpad neoplastických buniek vyvolaný liekom (syndróm rozpadu tumoru) a môže viesť k nerovnováhe elektrolytov, v dôsledku čoho sa môžu poškodiť obličky. U pacientov, ktorí majú vysoké riziko rozpadu tumoru (zvýšená hladina LDH, veľký objem tumoru, vysoká začiatková hladina kyseliny močovej alebo sérová hladina fosfátov), sa musí po liečbe vyhodnotiť krvná hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu. Potenciálne komplikácie syndrómu rozpadu tumoru môže minimalizovať hydratácia, alkalizácia moču a profylaxia pomocou alopurinolu alebo iných látok na prevenciu hyperurikémie.

Imunizácia

Počas liečby liekom Pixuvri môže byť imunizácia neúčinná. Imunizácia pomocou vakcín obsahujúcich živé vírusy je kontraindikovaná vzhľadom na imunosupresiu spojenú s liečbou liekom Pixuvri (pozri časť 4.3).

Extravazácia

Ak sa vyskytne extravazácia, podávanie lieku sa má ihneď zastaviť a liek sa má znovu začať podávať do inej žily. Nevezikantné vlastnosti lieku Pixuvri minimalizujú riziko lokálnej reakcie po extravazácii.

Prevenia fotosenzitívnych reakcií

Fotosenzitivita je potenciálne riziko založené na predklinických údajoch *in vitro* a *in vivo*. V programe klinického skúšania bol hlásený jeden prípad fotosenzitívnej reakcie, ktorý bol považovaný za nezávažný s výsledkom zotavenia. V rámci prevencie treba pacientom odporučiť, aby sa chránili pred slnkom vrátane nosenia ochranného odevu a používania ochranných krémov. Keďže väčšina fotosenzitívnych reakcií vyvolaných liekmi je zapríčinená vlnovými dĺžkami v rozsahu UV-A, odporúča sa ochranný krém, ktorý silno absorbuje UV-A.

Pacienti s diétou s obmedzeným príjmom sodíka

Tento liek obsahuje približne 1 000 mg (43 mmol) sodíka v dávke po zriedení. To treba vziať do úvahy pri podávaní lieku pacientom, ktorí držia diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

U ľudí neboli hlásené žiadne liekové interakcie a neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie u ľudí.

Inhibičné štúdie *in vitro*

V štúdiách *in vitro* skúmajúcich najčastejšie izoformy ľudského cytochrómu P450 (vrátane CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) sa preukázala možná zmiešaná inhibícia CYP1A2 a CYP2C8, ktorá môže mať klinický význam. Nepozorovali sa žiadne ďalšie klinicky významné interakcie s cytochrómami CYP450.

Teofylín: pri súbežnom podávaní teofylínu, liečiva s úzkym terapeutickým indexom, ktorý sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP1A2, je teoretická obava, že sa môže zvýšiť koncentrácia tohto substrátu, čo povedie k toxicite teofylínu. Hladiny teofylínu sa majú pozorne sledovať v prvých týždňoch po začatí súbežnej liečby liekom Pixuvri.

Warfarín sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP1A2, a preto existuje teoretická obava týkajúca sa súbežného podávania tohto lieku a možného inhibičného účinku na jeho metabolizmus, čo by mohlo ovplyvniť jeho plánovaný účinok. V prvých dňoch po začatí súbežnej liečby liekom Pixuvri sa majú sledovať parametre koagulácie, najmä medzinárodný normalizovaný pomer (INR).

Amitriptylín, haloperidol, klozapín, ondansetrón a propranolol sa metabolizujú prostredníctvom CYP1A2, a preto existuje teoretická obava, že súbežné podávanie lieku Pixuvri môže zvýšiť hladinu tohto lieku v krvi.

Hoci sa nemohlo určiť riziko inhibície paxantrónu vo vzťahu k CYP2C8, pri súbežnom podávaní látok, ktoré sa metabolizujú primárne prostredníctvom CYP2C8, ako je *repaglinid, rosiglitazón alebo paklitaxel*, je potrebné postupovať opatrne, napr. pozorne sledovať nežiaduce účinky.

Na základe štúdií *in vitro* sa zistilo, že paxantrón je substrát pre membránové transportné proteíny P-gp/BRCP a OCT1 a že látky, ktoré inhibujú tieto transportéry, môžu potenciálne znížiť príjem paxantrónu pečňou a účinnosť vylučovania paxantrónu. Pri súbežnom podávaní s liekmi, ktoré inhibujú takéto transportéry, ako je cyklosporín A alebo takrolimus, ktoré sa bežne používajú na kontrolu chronického ochorenia štep verzus hostiteľ, a s liekmi proti HIV, ako je ritonavir, sachinavir alebo nelfinavir, treba pozorne sledovať krvný obraz.

Je potrebné postupovať opatrne aj vtedy, keď sa paxantrón podáva súbežne s induktormi efluxného transportu, ako je rifampicín, karbamazepín a glukokortikoidy, pretože vylučovanie paxantrónu by sa mohlo zvýšiť s následným poklesom systémovej expozície.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženám v reprodukčnom veku a ich partnerom sa má odporučiť, aby zabránili gravidite.

Ženy a muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití paxantrónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liek Pixuvri sa neodporúča používať počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liek Pixuvri alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie má byť počas liečby liekom Pixuvri ukončené.

Fertilita

Po opakovaných podaniach lieku Pixuvri sa v takých nízkych dávkach, ako je 0,1 mg/kg/deň, zistila u psov atrofia semenníkov závislá od dávky. Tento účinok sa u ľudí nehodnotil. Liek Pixuvri môže byť spojený s narušením plodnosti podobne ako pri použití ďalších liekov zo skupiny látok poškodzujúcich kyselinu deoxyribonukleovú (DNA). Keďže účinok na plodnosť nebol stanovený, mužov treba informovať, aby počas liečby a 6 mesiacov po liečbe používali antikoncepčné metódy (prednostne bariérové), čo umožní dozretie nových spermíí. Aby sa zabránilo riziku dlhodobej neplodnosti, treba zvážiť uchovanie spermíí v spermobanke.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe, či liek Pixuvri ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou toxicitou je supresia kostnej drene, najmä línie neutrofilov. Napriek tomu, že výskyt závažnej supresie kostnej drene s klinickými dôsledkami je relatívne nízky, pacientom liečeným liekom Pixuvri sa pozorne a často sledoval krvný obraz najmä z dôvodu neutropénie. Výskyt závažných infekcií bol nízky a oportúnne infekcie spojené s narušením imunity sa nepozorovali. Hoci sa zdá, že výskyt kardiotoxicity prejavujúcej sa kongestívnym zlyhávaním srdca je nižší, ako by sa predpokladalo u príbuzných liekov, ako sú antracyklíny, odporúča sa sledovať hodnotu LVEF buď na základe snímok MUGA alebo sa odporúča vyšetrenie ECHO na stanovenie subklinickej kardiotoxicity. Skúsenosti s pixantrónom sú obmedzené na pacientov s hodnotou LVEF $\geq 45\%$, pričom väčšina pacientov má hodnoty $\geq 50\%$. Skúsenosti s podávaním lieku Pixuvri pacientom, ktorí majú výraznejšie poškodenú funkciu srdca, sú obmedzené a majú sa brať do úvahy len v kontexte klinického skúšania. Ďalšie toxicity, ako je nauzea, vracanie a hnačka, boli zvyčajne zriedkavé, mierne, reverzibilné, kontrolovateľné a očakávané u pacientov liečených cytotoxickými liekmi. Účinky na funkciu pečene alebo obličiek boli minimálne.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie lieku (ADR) hlásené v súvislosti s liekom Pixuvri pochádzajú z posledných údajov zo všetkých uskutočnených jednozložkových štúdií (n=197). Nežiaduce reakcie lieku sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov na základe terminológie MedDRA a podľa frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| Tabuľka 3 | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nežiaduce reakcie lieku hlásené v súvislosti s liekom Pixuvri usporiadané podľa frekvencie v dokončených jednozložkových štúdiách skúmajúcich liek | | |
| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduci účinok |
| Infekcie a nákazy | <i>Časté</i> | Neutropenická infekcia, infekcia dýchacích ciest, infekcia, sepsa |
| | <i>Menej časté</i> | Bronchitída, kandidóza, celulitída, herpes zoster, meningitída, infekcia nechtov, hubová infekcia v ústach, herpes na ústach, pneumónia, gastroenteritída zapríčinená salmonelou, septický šok |

| Tabuľka 3 | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nežiaduce reakcie lieku hlásené v súvislosti s liekom | | |
| Pixuvri usporiadané podľa frekvencie v dokončených jednozložkových štúdiách skúmajúcich liek | | |
| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduci účinok |
| Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (zahrňuje cysty a polypy) | <i>Menej časté</i> | Progresia novotvarov Sekundárna malignita (vrátane hlásení AML a MDS) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému* | <i>Veľmi časté</i> | Neutropénia, leukopénia, lymfopénia, anémia, trombocytopenia |
| | <i>Časté</i> | Febrilná neutropénia, porucha krvi |
| | <i>Menej časté</i> | Zlyhávanie kostnej drene, eozinofília |
| Poruchy imunitného systému | <i>Menej časté</i> | Precitlivosť na liek |
| Poruchy metabolizmu a výživy | <i>Časté</i> | Anorexia, hypofosfatémia |
| | <i>Menej časté</i> | Hyperurikémia, hypokalcémia, hyponatriémia, |
| Psychické poruchy | <i>Menej časté</i> | Úzkosť, nespavosť, poruchy spánku |
| Poruchy nervového systému | <i>Časté</i> | Poruchy vnímania chutí, parestézia, bolesť hlavy, ospalosť |
| | <i>Menej časté</i> | Závraty, letargia |
| Poruchy oka | <i>Časté</i> | Konjunktivitída |
| | <i>Menej časté</i> | Suché oko, keratitída |
| Poruchy ucha a labyrintu | <i>Menej časté</i> | Vertigo |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti* | <i>Časté</i> | Dysfunkcia ľavej komory, srdcová porucha, kongestívne zlyhávanie srdca, blokáda ramienka, tachykardia |
| | <i>Menej časté</i> | Arytmia |
| Poruchy ciev | <i>Časté</i> | Bledosť, zmena sfarbenia žíl, hypotenzia |
| | <i>Menej časté</i> | Porucha žíl |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | <i>Časté</i> | Dyspnoe, kašeľ |
| | <i>Menej časté</i> | Pleurálna efúzia, pneumonitída, rinorea |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | <i>Veľmi časté</i> | Nauzea, vracanie |
| | <i>Časté</i> | Stomatitída, hnačka, zápcha, abdominálna bolesť, sucho v ústach, dyspepsia |
| | <i>Menej časté</i> | Ezofagitída, orálna parestézia, rektálna hemorágia |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | <i>Menej časté</i> | Hyperbilirubinémia, hepatotoxicita |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva* | <i>Veľmi časté</i> | Zmena sfarbenia kože, alopecia |
| | <i>Časté</i> | Erytém, porucha nechtov, svrbenie |
| | <i>Menej časté</i> | Nočné potenie, petechie, makulárna vyrážka, kožný vred |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | <i>Časté</i> | Bolesť kostí |
| | <i>Menej časté</i> | Artralgia, artritída, bolesť chrbta, svalová slabosť, bolesť svalov a kostí v hrudníku, stuhnutosť kostí a svalov, bolesť krku, bolesť končatín |
| Poruchy obličiek a močových ciest | <i>Veľmi časté</i> | Chromatúria |
| | <i>Časté</i> | Proteinúria, hematúria |
| | <i>Menej časté</i> | Oligúria |

| Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie lieku hlásené v súvislosti s liekom Pixuvri usporiadané podľa frekvencie v dokončených jednozložkových štúdiách skúmajúcich liek | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduci účinok |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | <i>Menej časté</i> | Spontánna erekcia penisu |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | <i>Veľmi časté</i> | Asténia |
| | <i>Časté</i> | Únava, zápal slizníc, horúčka, bolesť v hrudníku, edém |
| | <i>Menej časté</i> | Zimnica, chlad v mieste vpichu, lokálna reakcia |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | <i>Časté</i> | Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi |
| | <i>Menej časté</i> | Bilirubín v moči, zvýšená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšený počet neutrofilov, znížená hmotnosť |

* Nežiaduce reakcie lieku diskutované ďalej

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické toxicity a komplikácie neutropénie

Hematologické toxicity sú najčastejšou pozorovanou toxicitou, ale zvyčajne sa ľahko kontrolujú pomocou faktora stimulujúceho tvorbu kolóniu granulocytov (G-CSF) a v prípade potreby podaním transfúzie. Kým neutropénia 3.-4. stupňa sa vyskytovala v randomizovaných skúšaní častejšie u pacientov užívajúcich liek Pixuvri, vo väčšine prípadov bola nekomplikovaná, nekumulatívna a bola spojená s nízkym výskytom febrilnej neutropénie alebo infekcií a nevedla k fatálnemu výsledku. Je dôležité, že podávanie rastového faktora sa bežne nevyžadovalo a transfúzie červených krviniek a krvných doštičiek boli menej časté. (Pozri časť 4.4).

Kardiotoxicita

V štúdiu PIX 301 sa pozorovala znížená ejekčná frakcia u 13 pacientov (19,1 %) v skupine užívajúcej liek Pixuvri. U 11 pacientov liečených liekom Pixuvri dosiahli tieto udalosti 1.-2. stupňa a u 2 pacientov dosiahli 3. stupeň; tieto udalosti boli prechodné a nesúviseli s dávkou lieku Pixuvri. Udalosti spojené so zlyhávaním srdca (výrazy podľa terminológie MedDRA zlyhávanie srdca, akútne zlyhávanie srdca a kongestívne zlyhávanie srdca) sa vyskytli u 6 pacientov (8,8 %) liečených liekom Pixuvri (2 pacienti mali 1.-2. stupeň, 1 pacient mal 3. stupeň a 3 pacienti, 2 boli považované za nesúvisiace, mali 5. stupeň). Traja pacienti liečení liekom Pixuvri (4,4 %) mali tachykardiu, arytmiu, sínusovú tachykardiu, supraventrikulárnu tachykardiu alebo bradykardiu. Väčšina pacientov dostala predtým doxorubicín alebo ekvivalent v dávke do 450 mg/m².

Na začiatku liečby sa odporúča vyhodnotiť funkciu srdca na základe snímky MUGA alebo vyšetrenia ECHO, najmä u pacientov, ktorí majú rizikové faktory pre zvýšenú kardiotoxicitu. U pacientov s rizikovými faktormi, ako je vysoká predchádzajúca kumulatívna expozícia antracyklínom alebo významné už existujúce ochorenie srdca, treba zvážiť zopakovanie snímky MUGA alebo vyšetrenia ECHO na zistenie hodnôt LVEF. (Pozri časť 4.4).

Ďalšie časté toxicity

K známym účinkom súvisiacim s podávaním lieku Pixuvri patria zmena sfarbenia pokožky a chromatúria spôsobené farbou zlúčeniny (modrá). Zmena sfarbenia pokožky zvyčajne vymizne v priebehu niekoľkých dní až týždňov, keď sa liek odstráni z tela.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V programe klinického skúšania bolo jedno hlásenie predávkovania liekom Pixuvri so žiadnymi reportovanými sprievodnými nežiaducimi udalosťami.

Jednotlivé dávky pixantrónu do 158 mg/m² sa podávali v klinických skúšaníach skúmajúcich postupné zvyšovanie dávky bez dôkazu toxicity súvisiacej s dávkou.

V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antracyklíny a podobné liečivá, ATC kód: L01DB11

Mechanizmus účinku

Liečivo lieku Pixuvri je pixantrón, cytotoxický azaantracéndión.

Na rozdiel od schválených antracyklínov (doxorubicín a ďalšie) a antracéndiónov (mitoxantrón) je pixantrón len slabý inhibítor topoizomerázy II. Okrem toho liek Pixantrón na rozdiel od antracyklínov alebo antracéndiónov priamo alkyluje DNA, čím vytvára stabilné adukty a dvojité reťazce DNA. Keďže pixantrón začleňuje heteroatóm dusíka do prstencovej štruktúry a nemá ketónové skupiny, má menší potenciál tvorby reaktívnych druhov kyslíka, naviazania železa a tvorby alkoholových metabolitov, čo zrejme spôsobuje kardiotoxicitu antracyklínov. Vzhľadom na túto unikátnu štruktúru pixantrón vyvolal minimálnu kardiotoxicitu na zvieracích modeloch v porovnaní s doxorubicínom alebo mitoxantrónom.

V jednej komplexnej retrospektívnej farmakokinetickej/farmakodynamickej analýze populácií v skúšaníach fázy 1 a kombinovaných režimov (fáza 1/2) sa dokázalo, že prežitie bez progresie a neutropénia 2./3. stupňa súvisia s expozíciou lieku Pixuvri.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pixuvri ako monoterapie sa hodnotili v jednom multicentrickom randomizovanom skúšaní s aktívnou kontrolou, na ktorej sa zúčastnili pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym agresívnym NHL, ktorí podstúpili najmenej dve predchádzajúce terapie (PIX301). V tejto štúdii sa náhodne rozdelilo 140 pacientov (1:1) buď na liečbu liekom Pixuvri, alebo na chemoterapeutickú monoterapiu zvolenú skúšajúcim lekárom pre skupinu, ktorá užívala porovnávací liek. Demografické charakteristiky pacientov a charakteristiky ochorenia vo východiskovom bode boli medzi liečebnými skupinami vyvážené a nezaznamenali sa štatisticky významné rozdiely. V štúdii bol priemerný vek pacientov 59 rokov, 61 % tvorili muži, 64 % boli belosi, 76 % pacientov malo vo východiskovom bode ochorenie III./IV. stupňa podľa klasifikácie Ann Arbor, 74 % pacientov malo vo východiskovom bode skóre medzinárodného prognostického indexu (IPI) ≥ 2 a 60 % pacientov podstúpilo ≥ 3 predchádzajúcich chemoterapií. Do pilotnej štúdie neboli zaradení pacienti s lymfómom plášťových buniek. Pacienti v štúdii PIX 301 museli byť citliví na predchádzajúcu antracyklínovú terapiu (potvrdená alebo nepotvrdená odpoveď CR alebo PR).

U pacientov, ktorí sa predtým liečili rituximabom (38 pacientov v skupine užívajúcej liek Pixuvri a 39 pacientov v skupine užívajúcej porovnávací liek), sú obmedzené údaje.

Reakciu tumoru hodnotil zaslepený nezávislý centrálny hodnotiaci výbor podľa medzinárodného seminára pre štandardizáciu kritérií reakcie NHL. U pacientov liečených liekom Pixuvri sa preukázala významne vyššia miera úplnej reakcie a nepotvrdená úplná reakcia (CR/CRu) a vyššia miera objektívnej reakcie (ORR) v porovnaní so skupinou užívajúcou porovnávací liek (pozri tabuľku 4).

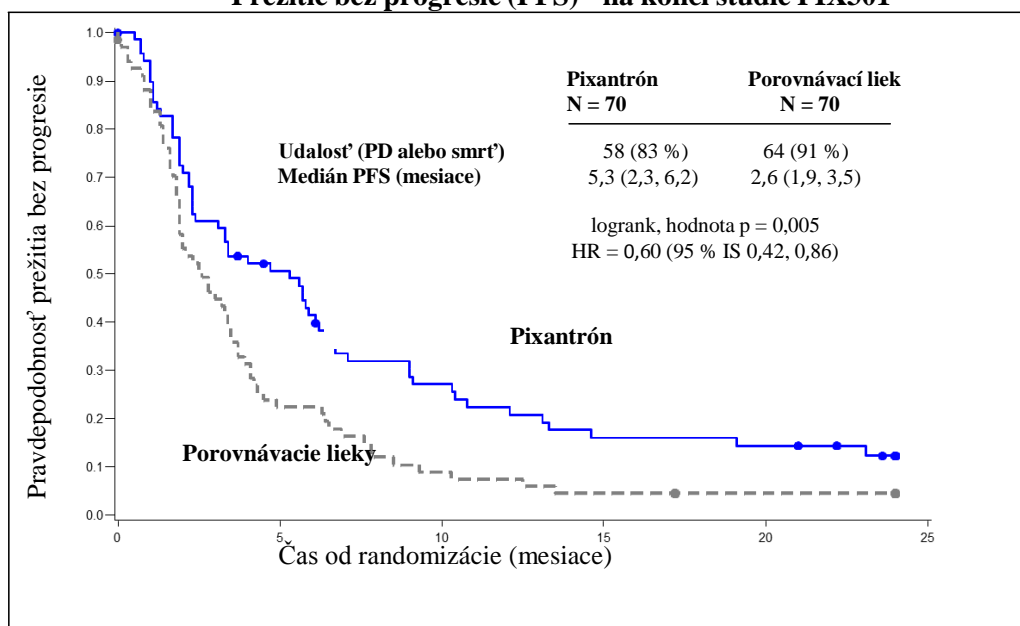
| Tabuľka 4 | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------|-----------------------|---------------------------|-----------|
| Súhrn reakcie podľa hodnotenia nezávislej skupiny lekárov (populácia ITT) | | | | | | |
| | Koniec liečby | | | Koniec štúdie | | |
| | Liek Pixuvri (n = 70) | Porovnávací liek (n = 70) | Hodnota p | Liek Pixuvri (n = 70) | Porovnávací liek (n = 70) | Hodnota p |
| CR/CRu | 14 (20,0 %) | 4 (5,7 %) | 0,021 | 17 (24,3 %) | 5 (7,1 %) | 0,009 |
| CR | 8 (11,4 %) | 0 (0 %) | | 11 (15,7 %) | 0 (0,0 %) | |
| CRu | 6 (8,6 %) | 4 (5,7 %) | | 6 (8,6 %) | 5 (7,1 %) | |
| ORR (CR, CRu a PR) | 26 (37,1 %) | 10 (14,3 %) | 0,003 | 28 (40,0 %) | 10 (14,3 %) | 0,001 |

Na porovnanie pomerov v skupine liečenej liekom Pixuvri a v porovnávacjej chemoterapeutickej skupine sa použil Fisherov presný test.

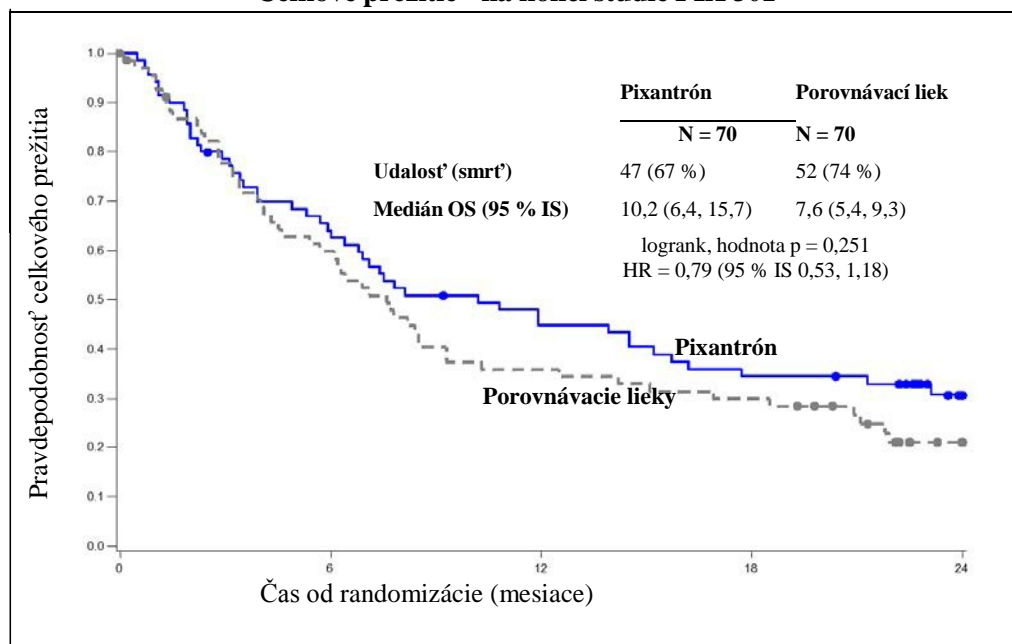
U pacientov liečených liekom Pixuvri sa dosiahlo 40 % zlepšenie prežitia bez progresie v porovnaní s pacientmi liečenými porovnávacími liekmi, pričom medián prežitia bez progresie bol dlhší o 2,7 mesiaca (pomer rizika (HR) = 0,60, logrank p = 0,005) (pozri obrázok 1).

Medián celkového prežitia pacientov liečených liekom Pixuvri bol o 2,6 mesiaca dlhší v porovnaní s pacientmi, ktorí sa liečili porovnávacím liekom (HR = 0,79, logrank p = 0,25) (pozri obrázok 2).

Obrázok 1
Prežitie bez progresie (PFS) - na konci štúdie PIX301



Obrázok 2
Celkové prežitie - na konci štúdie PIX 301



Výsledky u pacientov premedikovaných rituximabom preukázali lepší prínos liečby pri použití lieku Pixuvri oproti porovnávaciemu lieku, pokiaľ ide o mieru celkovej odpovede (31,6 % pri použití lieku Pixuvri oproti 17,9 % pri použití porovnávacieho lieku) a priemerné prežitie bez progresie (3,3 mesiaca pri použití lieku Pixuvri oproti 2,5 mesiaca pri použití porovnávacieho lieku). Prínos lieku Pixuvri sa však nestanovil, keď sa použil ako liek piatej alebo vyššej línie u pacientov refraktérnych voči poslednej terapii, a preto sú údaje v tejto skupine pacientov veľmi obmedzené.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Pixuvri u všetkých podskupín pediatrickej populácie pri liečbe non-Hodgkinového lymfómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní dosiahli plazmatické koncentrácie pixantrónu maximálnu hodnotu koncentrácie na konci infúzie, a potom klesali polyexponenciálne. Farmakokinetika lieku Pixuvri nezávisela od dávky v dávkovom rozmedzí 3 mg/m² až 105 mg/m² a nepozorovali sa podstatné rozdiely, keď sa liek podával v štúdiách skúmajúcich monoterapiu alebo kombinovanú liečbu. Priemerné expozície pri monoterapii:

| Dávka lieku Pixuvri (mg/m ²) | Počet pacientov | AUC (0 – 24 h) (ng.h/ml) |
|------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| 33 | 3 | 982 ± 115 |
| 49 | 6 | 1727 ± 474 |
| 88 | 2 | 3811 |

Podľa analýzy farmakokinetických údajov populácie bola priemerná expozícia počas 28-dňového cyklu pre cieľovú zaznamenanú dávku pixantrónu 50 mg/m² 6 320 ng.h.ml (90 % IS, 5 990 – 6 800 ng.h.ml) pre 3 dávky / 4-týždňový cyklus.

Distribúcia

Liek Pixuvri má veľký distribučný objem 25,8 l a približne 50 % sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Hlavné produkty biotransformácie pixantrónu sú acetylované metabolity. Zmena pixantrónu *in vitro* na acetylované metabolity buď prostredníctvom NAT1, alebo NAT2 však bola veľmi obmedzená. V ľudskom moči sa zlúčenina vylúčila prevažne nezmenená a zistili sa veľmi malé množstvá acetylovaných metabolitov fázy I a fázy II. Preto sa nezdá, že je metabolizmus dôležitou cestou eliminácie pixantrónu. Acetylované metabolity boli farmakologicky neaktívne a metabolicky stabilné.

Eliminácia

Pixantrón má stredný až vysoký celkový plazmatický klírens 72,7 l/h a nízku renálnu exkréciu, čo je menej ako 10 % podanej dávky do 0 – 24 hodín. Terminálny polčas bol v rozsahu 14,5 až 44,8 hod. s priemerom $23,3 \pm 8,0$ (n = 14, CV = 34 %) a mediánom 21,2 hod. Vzhľadom na obmedzený príspevok renálneho klírnsu je plazmatický klírens prevažne nerenálny. Liek Pixuvri sa môže metabolizovať v pečeni a/alebo vylúčiť žľou. Keďže sa zdá, že je metabolizmus obmedzený, vylúčenie nezmeneného pixantrónu žľou môže byť hlavnou cestou eliminácie. Klírens v pečeni sa približuje prúdeniu plazmy v pečeni, čo naznačuje vysoký pomer extrakcie v pečeni, a tým tiež účinnú elimináciu materského liečiva. Príjem pixantrónu pečňou je možno sprostredkovaný aktívnymi transportérmi OCT1 a vylučovanie žľou zasa P-gp a BCRP.

Pixantrón mal len slabú alebo žiadnu schopnosť inhibovať P-gp, BCRP a transportný mechanizmus BSEP *in vitro*.

Pixantrón inhiboval transport metformínu prostredníctvom OCT1 *in vitro*, ale nepredpokladá sa, že inhibuje OCT1 *in vivo* v klinicky významných koncentráciách.

Pixantrón bol slabý inhibítor transportérov príjmu OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*.

Linearita/nelinearita

Preukázalo sa, že farmakokinetika pixantrónu je lineárna v širokom rozsahu dávok, od 3 mg/m² do 105 mg/m².

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pozoroval sa vzťah medzi plazmatickou expozíciou pixantrónu a počtom neutrofilov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po jednom intravenóznom podaní lieku Pixuvri v dávke 29 mg/kg a 38 mg/kg sa u myší pozorovala okamžitá smrť (114 mg/m², LD10). Pozorovalo sa zníženie počtu bielych a červených krviniek a zmeny v kostnej dreni, slezine, obličkách a semenníkoch. Podobné zistenia boli hlásené u potkanov a psov v dávke 116 mg/m². U psov sa bezprostredne po liečbe vyskytla tachykardia a zmeny v elektrokardiografoch (EKG).

V štúdiách skúmajúcich opakované podanie dávky u myší, potkanov a psov patrili k hlavným zisteniam myelotoxicita, nefrotoxicita (okrem psov) a poškodenie semenníkov.

Liek Pixuvri podávaný psom v dávke 0,5 až 0,9 mg/kg počas šiestich cyklov nezapríčinil mortalitu ani závažné klinické prejavy vrátane zmien v EKG alebo telesnej hmotnosti. Samce boli citlivejšie na liečbu, pokiaľ ide o zníženie počtu bielych krviniek a krvných doštičiek (reverzibilné) a vyčerpanie lymfoidov (slezina a týmus), ako aj značnú toxicitu pre reprodukčné orgány, čo sa predpokladá v prípade cytotoxického lieku. Okrem prechodného zvýšenia expozície u samíc po treťom cykle sa nepozorovali značné rozdiely vo farmakokinetických parametroch. Samce však mali trochu vyššiu expozíciu ako samice.

U psov liečba neovplyvnila srdce, keďže sa nepozorovali žiadne zmeny EKG v rôznych časových bodoch liečby a nezistili sa ani histopatologické a makropatologické srdcové zmeny. Funkcia obličiek a histológia neboli ovplyvnené ani v 4-týždňovej a 26-týždňovej štúdiu.

Hodnotil sa kardiotoxický potenciál lieku Pixuvri v porovnaní s rovnako účinnými dávkami doxorubicínu a mitoxantrónu pri liečbe dovedy neliečených myší a myší premedikovaných doxorubicínom. Pixantrón dimaleát v dávke do 27 mg/kg podávaný dvakrát týždenne počas 4 týždňov nemal žiadne kardiotoxické účinky, zatiaľ čo mitoxantrón bol podľa očakávania kardiotoxický vo všetkých testovaných dávkach (0,6, 1,6 a 1,5 mg/kg). Liek Pixuvri vyvolal slabú nefropatiu. Minimálna kardiotoxicita lieku Pixuvri sa dokázala aj počas opakovaných liečebných cyklov pri rovnakých dávkach.

Štúdie genotoxicity potvrdili možnosť klastogénneho účinku na cicavčie bunky *in vitro* a *in vivo*. Liek Pixuvri bol podľa Amesovho testu mutagénny, zvýšil počet chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch a zvýšil výskyt mikrojadier *in vivo*.

Liek Pixuvri zapríčinil toxicitu matiek a plodov u potkanov a králikov dokonca v takej nízkej dávke, ako je 1,8 mg/kg podávanej na 9. až 11. deň gravidity, a vyššie dávky viedli k abortom a celkovej rezorpcii embrya. Embryotoxicita bola charakterizovaná zníženou priemernou hmotnosťou plodu, malformáciami plodu a neúplnou alebo oneskorenou osifikáciou plodu. Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu lieku Pixuvri. Neuskutočnila sa žiadna štúdia lokálnej tolerancie.

Preukázalo sa, že liek Pixuvri má *in vitro* fototoxické účinky na bunky 3T3.

V štúdiu, ktorá skúmala jednotky tvoriace kolónie u myší bola myelotoxicita lieku Pixuvri a mitoxantrónu podávaných v dávke LD10 (pixantrón dimaleát 38 mg/kg a mitoxantrón 6,1 mg/kg) podobná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
monohydrát laktózy
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov

Rekonštituovaný a zriedený roztok

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita pri používaní v polyetylénových (PE) štandardných infúzijských vakoch pri expozícii dennému svetlu je 24 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má produkt použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za obdobie a podmienky uchovávania pred použitím nesie zodpovednosť používateľ, pričom za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I so sivou butylovou gumenou zátkou s hliníkovou plombou a červeným plastovým uzáverom, ktorá obsahuje 50 mg pixantrón dimaleátu, čo zodpovedá 29 mg pixantrónu. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia a riedenie

Každú 29 mg injekčnú liekovku rekonštituujte za aseptických podmienok s 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Lyofilizovaný prášok sa má úplne rozpustiť do 60 sekúnd pomocou miešania. Vznikne tmavomodrý roztok s koncentráciou pixantrónu 5,8 mg/ml.

Za aseptických podmienok natiahnite potrebný objem pre požadovanú dávku (na základe koncentrácie 5,8 mg/ml) a preneste do 250 ml infúzneho vaku, ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Výsledná koncentrácia pixantrónu v infúznom vaku má byť nižšia ako 580 mikrogramov/ml na základe vstupného rekonštituovaného lieku. Kompatibilita s inými rozpúšťadlami sa nestanovila. Po prenesení do infúzneho vaku dôkladne premiešajte obsah vaku. Zmes má byť číry tmavomodrý roztok.

Počas podávania zriedeného roztoku lieku Pixuvri sa majú používať polyétersulfónové zabudované filtre s veľkosťou pórov 0,2 µm.

Liek Pixuvri je cytotoxický. Zabráňte kontaktu lieku s očami a pokožkou. Pri manipulácii s liekom Pixuvri a počas dekontaminácie použite rukavice, masky a ochranné okuliare.

Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Liek Pixuvri je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vrátane materiálu použitého na rekonštitúciu, riedenie a podávanie sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/764/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie : 10. máj 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie : 06. jún 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.