

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pixuvri 29 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu.

Po rozpuszczeniu każdy mililitr koncentratu zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 5,8 mg piksantronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna fiolka zawiera 39 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Ciemnoniebieski liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Pixuvri jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) u osób dorosłych. Nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Pixuvri powinien podawać lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych przy zapewnionym dostępie do aparatury umożliwiającej regularne monitorowanie parametrów klinicznych, hematologicznych i biochemicznych w trakcie leczenia i po leczeniu (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 50 mg/m²pc. piksantronu w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli.

Uwaga:

W UE zalecana dawka odnosi się do substancji czynnej - zasady (piksantronu). Obliczenie indywidualnej dawki, którą należy podać pacjentowi należy wykonać na podstawie mocy roztworu po rekonstytucji zawierającego 5,8 mg/ml piksantronu oraz zalecanej dawki 50 mg/m²pc. W niektórych testach klinicznych i publikacjach zalecaną dawkę oparto na formie soli (dimaleinianu piksantronu).

Jednakże przed rozpoczęciem każdego cyklu dawkę można dostosować na podstawie najniższych wartości parametrów hematologicznych lub maksymalnej toksyczności obserwowanych w trakcie poprzedzającego cyklu leczenia. Ilość produktu Pixuvri w miligramach, którą należy podać, ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Wielkość powierzchni ciała pacjenta ustala się za pomocą standardowo stosowanych metod obliczania powierzchni ciała z wykorzystaniem masy ciała mierzonej w pierwszym dniu każdego cyklu.

Należy zachować ostrożność u otyłych pacjentów jako, że dane dotyczące dawkowania w oparciu o wielkość powierzchni ciała w tej grupie pacjentów są bardzo ograniczone.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki

Dostosowanie dawki i czas podawania kolejnych dawek należy ustalać w oparciu o ocenę kliniczną w zależności od stopnia i czasu trwania supresji szpiku kostnego. W kolejnych cyklach leczenia można zazwyczaj stosować wcześniej podawaną dawkę, jeśli liczby krwinek białych i płytek krwi powróciły do poziomów możliwych do zaakceptowania.

Jeśli w pierwszym dniu któregośkolwiek cyklu bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$, zaleca się odroczenie leczenia do momentu, kiedy ANC powróci do wielkości $\geq 1,0 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi do wielkości $\geq 75 \times 10^9/l$.

W tabelach 1 i 2 przedstawiono wytyczne dotyczące dostosowania dawki w dniach 8. i 15. cyklu 28-dniowego.

| Tabela 1 | | | |
|--|---------------------------|---------------------------------------|---|
| Modyfikacja dawki z powodu toksyczności hematologicznej w dniach 8. i 15. każdego cyklu | | | |
| Stopień | Liczba płytek krwi | Bezwzględna liczba neutrofilów | Modyfikacja dawki |
| 1-2 | DGN* – $50 \times 10^9/l$ | DGN – $1,0 \times 10^9/l$ | Bez zmiany dawki i schematu dawkowania. |
| 3 | $< 50 - 25 \times 10^9/l$ | $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$ | Odroczenie leczenia do momentu powrotu liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ i ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. |
| 4 | $< 25 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ | Odroczenie leczenia do momentu powrotu liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ i ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Zmniejszenie dawki o 20%. |
| * DGN: dolna granica normy | | | |
| ** ANC: ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> - bezwzględna liczba neutrofilów | | | |

| Tabela 2 | |
|--|--|
| Modyfikacja leczenia z przyczyn innych niż toksyczność hematologiczna | |
| Toksyczność | Modyfikacja |
| Jakakolwiek toksyczność spowodowana lekiem 3. lub 4. stopnia inna niż kardiotoxyczność i inna niż nudności i wymioty | Odroczenie leczenia do powrotu do stopnia 1. Zmniejszenie dawki o 20%. |
| Jakakolwiek kardiotoxyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA* lub utrzymujący się spadek LVEF** | Odroczenie leczenia i monitorowanie do czasu wyzdrowienia. W przypadku, gdy utrzymuje się spadek LVEF** $\geq 15\%$ w stosunku do stanu wyjściowego należy rozważyć przerwanie leczenia. |
| * NYHA: ang. <i>New York Heart Association</i> - Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca | |
| ** LVEF: ang. <i>Left Ventricular Ejection Function</i> - frakcja wyrzutowa lewej komory | |

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby specjalnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenie czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w osoczu przekraczającym ponad $> 1,5$ -krotnie górną granicę normy byli wykluczeni z badania z randomizacją. Dlatego podczas stosowania produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym produkt Pixuvri należy stosować z ostrożnością. Nie zaleca się stosowania produktu Pixuvri u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wydzielniczej wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w złym stanie ogólnym

Obecnie brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w złym stanie ogólnym (ECOG >2). Podczas leczenia takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Sposób podawania

Produkt Pixuvri przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dokanałowego.

Produkt Pixuvri jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml.

Instrukcje dotyczące rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na dimaleinian piksantronu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- uodpornienie żywą szczepionką wirusową;
- głęboka supresja szpiku kostnego;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed każdym pierwszorazowym leczeniem produktem Pixuvri należy przeprowadzić dokładną ocenę wyjściową liczby komórek krwi, stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy i czynności serca określonej na podstawie wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

Supresja szpiku kostnego

Może dojść do ciężkiej supresji szpiku kostnego. U pacjentów leczonych produktem Pixuvri może dojść do supresji szpiku kostnego (neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia i limfopenia) z neutropenią jako dominującym objawem. Przy zalecanym dawkowaniu i schemacie podawania neutropenia jest zazwyczaj przemijająca, osiąga najniższy poziom w dniach 15.-22. po podaniu leku w dniach 1., 8. i 15. i zazwyczaj ustępuje do 28. dnia cyklu.

Konieczne jest uważne monitorowanie liczby komórek krwi, w tym leukocytów, krwinek czerwonych, płytek krwi i bezwzględnej liczby neutrofilów. Można zastosować rekombinowane hematopoetyczne czynniki wzrostu zgodnie z oficjalnymi wytycznymi lub wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO). Należy rozważyć konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

W trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Pixuvri może dojść do zaburzeń czynności serca, takich jak spadek LVEF lub prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure*, CHF).

Czynna lub nieaktywna choroba sercowo-naczyniowa, wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antracenedionami, wcześniej lub jednocześnie stosowana radioterapia okolicy śródpiersia lub jednoczesne stosowanie innych kardiotoksycznych produktów leczniczych mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na serce. Kardiotoksyczność po produkcie Pixuvri może wystąpić niezależnie od tego, czy obecne są sercowe czynniki ryzyka.

U pacjentów z chorobą serca lub czynnikami ryzyka, takimi jak wyjściowa wielkość LVEF < 45% w badaniu za pomocą wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA), klinicznie istotne nieprawidłowości sercowo-naczyniowe [odpowiadające klasie 3. i 4. wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA)], zawał mięśnia sercowego w okresie ostatnich 6 miesięcy, poważne zaburzenia rytmu serca, nie poddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa lub wcześniejsze leczenie doksorubicyną w dawce skumulowanej powyżej 450 mg/m²pc. lub jej równoważnikiem należy przeprowadzić dokładną analizę korzyści do ryzyka przed włączeniem leczenia produktem Pixuvri.

Czynność serca należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia produktem Pixuvri i następnie okresowo. Jeśli w trakcie leczenia stwierdzi się toksyczny wpływ na serce, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia produktem Pixuvri.

Wtórny proces nowotworowy

Rozwój procesów nowotworowych, takich jak wtórna ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) lub zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS), jest dobrze opisanym ryzykiem związanym z chemioterapią zawierającą antracykliny lub inne inhibitory topoizomazy II. Wtórne procesy nowotworowe, w tym ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny, mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia produktem Pixuvri.

Zakażenie

Podczas badań klinicznych zgłaszano zakażenia, takie jak zapalenie płuc, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie oskrzeli i posocznica (patrz punkt 4.8). Zakażenia wiązały się z hospitalizacją, wstrząsem septycznym i zgonem. Bardziej podatni na zakażenia są pacjenci z neutropenią, jednakże w badaniach klinicznych nie odnotowano zwiększonej częstości występowania atypowych, trudnych do wyleczenia zakażeń, takich jak ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze lub zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak *Pneumocystis jiroveci*.

Produktu Pixuvri nie należy podawać pacjentom z trwającymi ciężkimi zakażeniami, u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia i u osób ze współistniejącymi schorzeniami, które mogą dodatkowo zwiększać podatność na występowanie ciężkich zakażeń.

Zespół lizy guza

Produkt Pixuvri może wywoływać hiperurykemię w wyniku intensywnego katabolizmu puryn, który towarzyszy wywołanej przez lek szybkiej lizie komórek nowotworowych (zespół lizy guza) i może prowadzić do rozwoju zaburzeń równowagi elektrolitowej, co może być przyczyną uszkodzenia nerek. U pacjentów w wysokim ryzykiem wystąpienia lizy guza (zwiększona aktywność LDH, duża objętość guza, wysokie wyjściowe stężenie kwasu moczowego lub fosforanów w osoczu) należy oznaczać stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi po zakończeniu leczenia. Nawodnienie, alkalizacja moczu i profilaktyka za pomocą allopurynolu lub innych środków w celu zapobiegania hiperurykemii mogą zminimalizować możliwe powikłania zespołu lizy guza.

Immunizacja

Uodpornianie stosowane w czasie leczenia produktem Pixuvri może być nieskuteczne. Z uwagi na immunosupresję związaną z leczeniem produktem Pixuvri uodpornianie żywymi szczepionkami wirusowymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wynacznienie

W przypadku wystąpienia wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć ponownie przez inną żyłę. Właściwości nie wywołujące powstawania pęcherzy produktu Pixuvri sprawiają, że ryzyko wystąpienia reakcji miejscowej po wynacznieniu jest minimalne.

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Istnieje ryzyko nadwrażliwości na światło na podstawie danych z badań nieklinicznych *in vitro*, *in vivo* i niepotwierdzonych przypadków zgłoszonych podczas programu badań klinicznych. Jako środek ostrożności należy poradzić pacjentom przestrzeganie zasad ochrony przed słońcem, takich jak noszenie odzieży chroniącej przed słońcem i stosowanie filtrów słonecznych. Ponieważ większość reakcji nadwrażliwości na światło wywołanych przez produkty lecznicze jest spowodowanych przez fale o długości w zakresie promieniowania UV-A, zaleca się stosowanie filtrów absorbujących promieniowanie UV-A.

Pacjenci stosujący dietę z ograniczeniem sodu

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy zawiera około 1000 mg (43 mmol) sodu na dawkę. Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano interakcji z innymi produktami leczniczymi u ludzi i nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z udziałem ludzi.

Badania dotyczące hamowania *in vitro*

W badaniach *in vitro* z najczęściej występującymi u ludzi izoenzymami układu cytochromu P450 (takimi jak CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) wykazano możliwe hamowanie typu mieszanego CYP1A2 i CYP1C8, które może mieć znaczenie kliniczne. Nie obserwowano innych istotnych interakcji mających znaczenie kliniczne z izoenzymami CYP cytochromu P450.

Teofilina: podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego z wąskim wskaźnikiem terapeutycznym - teofiliny, która jest głównie metabolizowana przez CYP1A2, istnieje teoretyczne ryzyko, że dojdzie do podwyższenia stężenia tego substratu, co może prowadzić do toksycznego działania teofiliny. Należy uważnie monitorować stężenie teofiliny w tygodniach następujących bezpośrednio po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia produktem Pixuvri.

Warfaryna jest częściowo metabolizowana przez CYP1A2, zatem istnieje teoretyczna obawa dotycząca jednoczesnego podawania tego produktu leczniczego i wpływu, jaki może mieć zahamowanie jego metabolizmu na jego zakładane działanie. Należy monitorować parametry krzepnięcia, zwłaszcza międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*, INR) w dniach bezpośrednio następujących po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia produktem Pixuvri.

Amitryptylina, *haloperydol*, *klozapina*, *ondansetron* i *propranolol* są metabolizowane przez CYP1A2, zatem istnieje teoretyczna obawa, że jednoczesne stosowanie produktu Pixuvri może zwiększyć stężenie tych produktów leczniczych we krwi.

Chociaż nie potwierdzono ryzyka hamowania CYP2C8 przez piksantron, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania substancji, których metabolizm zachodzi głównie przez CYP2C8, takich jak *repaglinid*, *rozyglitazon* lub *paklitaksel*, np. poprzez uważną obserwację występowania działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że piksantron jest substratem białek transportowych P-gp/ BCRP i OCT1, zaś czynniki, które mają zdolność hamowania tych białek, zmniejszają wychwyt i wydalanie piksantronu przez wątrobę. Podczas jednoczesnego podawania piksantronu ze środkami hamującymi te transportery, takimi jak cyklosporyna A lub takrolimus, często stosowanymi w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi, i leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV (rytonawir, sakwinawir lub nelfinawir), należy dokładnie monitorować morfologię krwi.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku stałego jednoczesnego podawania piksantronu z lekami pobudzającymi transport błonowy (*efflux*), takimi jak ryfampicyna, karbamazepina i glikokortykoidy, z uwagi na możliwość zwiększenia wydalania piksantronu i w wyniku tego zmniejszenia ekspozycji ogólnoustrojowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym i ich partnerom należy zalecić zapobieganie ciąży.

W trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania piksantronu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Pixuvri nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Pixuvri i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem Pixuvri należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Po wielokrotnym podawaniu produktu Pixuvri w małych dawkach rzędu 0,1 mg/kg mc./dobę, wykryto zależną od dawki atrofię jąder u psów. Wpływ ten nie został oceniony u ludzi. Tak samo jak w przypadku innych środków z ogólnej klasy środków uszkadzających kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), stosowanie produktu Pixuvri może wiązać się z osłabieniem płodności. Ponieważ nie ustalono wpływu na płodność - pacjentom płci męskiej, jako środek ostrożności, należy zalecić stosowanie metod zapobiegania ciąży (najlepiej mechanicznych) w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, aby zapewnić odpowiednią dojrzałość nowego nasienia. Aby uniknąć ryzyka długotrwałej niepłodności, należy rozważyć depozycję spermy w banku spermy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy produkt Pixuvri wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Pixuvri oceniono u 407 pacjentów.

Najczęściej występującym działaniem toksycznym jest supresja szpiku kostnego, zwłaszcza w linii neutrofilów. Chociaż częstość występowania ciężkiej supresji szpiku z następstwami klinicznymi jest stosunkowo mała, pacjenci leczeni produktem Pixuvri byli uważnie monitorowani za pomocą regularnych badań morfologii krwi, zwłaszcza w kierunku neutropenii. Częstość występowania ciężkich zakażeń była mała i nie obserwowano zakażeń oportunistycznych związanych z osłabieniem odporności. Chociaż częstość występowania kardiotoxyczności z objawami niewydolności serca była mniejsza od zakładanej podczas stosowania pokrewnych produktów leczniczych, takich jak antracykliny, zaleca się monitorowanie LVEF za pomocą badania MUGA lub ECHO serca w celu oceny kardiotoxyczności subklinicznej. Doświadczenie dotyczące stosowania piksantronu jest ograniczone do pacjentów z LVEF $\geq 45\%$, dla większości chorych wartość tego parametru była $\geq 50\%$. Doświadczenie dotyczące podawania produktu Pixuvri u pacjentów z większego stopnia zaburzeniem czynności serca jest ograniczone i takie leczenie można podjąć wyłącznie w kontekście badania klinicznego. Inne działania toksyczne, takie jak nudności, wymioty i biegunka były ogólnie niezbyt częste, łagodne, odwracalne, możliwe do opanowania i przewidywane u pacjentów leczonych środkami cytotoxycznymi. Wpływ na czynność wątroby i nerek był minimalny lub nie występował.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Polekowe działania niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem produktu Pixuvri pochodzą z końcowych danych wszystkich zakończonych badań klinicznych. W tabeli 3 poniżej wymieniono polekowe działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3

Polekowe działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu Pixuvri w zakończonych badaniach dotyczących produktu Pixuvri zgodnie z częstością występowania

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|------------------------------|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | <i>Często</i> | Zakażenie z neutropenią, zakażenie układu oddechowego, zakażenie |
| | <i>Niezbyt często</i> | Zapalenie oskrzeli, drożdżycza, zapalenie tkanki podskórnej, półpasiec, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie paznokci, grzybicze zakażenie jamy ustnej, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie żołądka i jelit wywołane przez <i>Salmonella</i> , wstrząs septyczny |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | <i>Niezbyt często</i> | Progresja nowotworu Wtórny proces nowotworowy (w tym ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego* | <i>Bardzo często</i> | Neutropenia, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, trombocytopenia |
| | <i>Często</i> | Neutropenia z gorączką, choroba krwi |
| | <i>Niezbyt często</i> | Niewydolność szpiku kostnego, eozynofilia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <i>Niezbyt często</i> | Nadwrażliwość na produkt leczniczy |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <i>Często</i> | Jadłowstręt, hipofosfatemia |
| | <i>Niezbyt często</i> | Hiperurykemia, hipokalcemia, hiponatremia |
| Zaburzenia psychiczne | <i>Niezbyt często</i> | Lęk, bezsenność, zaburzenia snu |
| Zaburzenia układu nerwowego | <i>Często</i> | Zaburzenia smaku, parestezje, ból głowy, senność |
| | <i>Niezbyt często</i> | Zawroty głowy, letarg |
| Zaburzenia oka | <i>Często</i> | Zapalenie spojówek |
| | <i>Niezbyt często</i> | Suchość oka, zapalenie rogówki |
| Zaburzenia ucha i błędnika | <i>Niezbyt często</i> | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia serca* | <i>Często</i> | Niewydolność lewej komory, choroba serca, zastoinowa niewydolność serca, blok odnogi pęczka Hisa, tachykardia |
| | <i>Niezbyt często</i> | Zaburzenia rytmu serca |
| Zaburzenia naczyniowe | <i>Często</i> | Bładość, zmiana zabarwienia żył, niedociśnienie |
| | <i>Niezbyt często</i> | Choroba żył |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <i>Często</i> | Duszność, kaszel |
| | <i>Niezbyt często</i> | Wysięk w opłucnej, zapalenie płuc, wyciek z nosa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | <i>Bardzo często</i> | Nudności, wymioty |
| | <i>Często</i> | Zapalenie jamy ustnej, biegunka, zaparcie, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność |
| | <i>Niezbyt często</i> | Zapalenie przełyku, parestezje w jamie ustnej, krwawienie z odbytu |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <i>Niezbyt często</i> | Hiperbilirubinemia |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* | <i>Bardzo często</i> | Zmiana zabarwienia skóry, łysienie |
| | <i>Często</i> | Rumień, zmiany w obrębie paznokci, świąd |
| | <i>Niezbyt często</i> | Nocne poty, wybroczyny, wysypka plamista, owrzodzenie skóry |

| Tabela 3 | | |
|---|------------------------------|--|
| Polekowe działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu Pixuvri w zakończonych badaniach dotyczących produktu Pixuvri zgodnie z częstością występowania | | |
| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <i>Często</i> | Ból kości |
| | <i>Niezbyt często</i> | Bóle stawów, zapalenie stawów, bóle pleców, osłabienie mięśni, mięśniowo-szkieletowe bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni szkieletowych, bóle szyi, bóle kończyn |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | <i>Bardzo często</i> | Przebarwienie moczu |
| | <i>Często</i> | Białkomocz, krwimocz |
| | <i>Niezbyt często</i> | Skąpomocz |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | <i>Niezbyt często</i> | Samoistna erekcja |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu odania | <i>Bardzo często</i> | Oslabienie |
| | <i>Często</i> | Zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, gorączka, bóle w klatce piersiowej, obrzęk |
| | <i>Niezbyt często</i> | Dreszcze, uczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, reakcja miejscowa |
| Badania diagnostyczne | <i>Często</i> | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| | <i>Niezbyt często</i> | Obecność bilirubiny w moczu, zwiększenie stężenia fosforu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie liczby neutrofilów, zmniejszenie masy ciała |

** Polekowe działania niepożądane omówione poniżej*

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczne działania hematologiczne i powikłania neutropenii

Toksyczne działania hematologiczne były najczęściej obserwowanymi wpływami toksycznymi, ale były one zasadniczo łatwe do opanowania za pomocą środków immunopobudzających i transfuzji krwi w razie potrzeby. Podczas gdy w badaniach z randomizacją neutropenia 3. – 4. stopnia występowała częściej u osób otrzymujących produkt Pixuvri, w większości przypadków była ona niepowikłana, niekumulująca się i wiązała się z małym odsetkiem występowania neutropenii z gorączką lub zakażeń. Istotne jest, że leczenie wspomagające za pomocą czynników wzrostu nie było rutynowo wymagane, a transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi były niezbyt częste (patrz punkt 4.4).

Toksyczny wpływ na serce

W badaniu PIX 301 u 13 pacjentów (19,1%) w grupie produktu Pixuvri doszło do zmniejszenia frakcji wyrzutowej. U 11 pacjentów leczonych produktem Pixuvri te zdarzenia były stopnia 1.- 2., a u 2 pacjentów - stopnia 3. Zdarzenia te były przemijające i niezależne od dawki produktu Pixuvri. Niewydolność serca (w terminologii MedDRA określana jako niewydolność serca i zastoinowa niewydolność serca) wystąpiła u 6 pacjentów (8,8%) leczonych produktem Pixuvri (u 2 pacjentów - w stopniu 1.- 2., u 1 pacjenta - w stopniu 3. i u 3 pacjentów - w stopniu 5.). U trzech pacjentów leczonych produktem Pixuvri wystąpiły: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, tachykardia zatokowa lub bradykardia.

Zaleca się przeprowadzenie wstępnej ceny za pomocą badania MUGA lub ECHO serca, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiększonej kardi toksyczności. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak duża skumulowana ekspozycja na wcześniej podawane antracykliny lub wcześniej obecna istotna choroba serca, należy rozważyć powtarzanie badania MUGA lub ECHO serca w celu oceny frakcji wyrzutowej lewej komory (patrz punkt 4.4).

Inne często występujące działania toksyczne

Zmiana zabarwienia skóry i przebarwienie moczu są znanymi skutkami stosowania produktu Pixuvri wywołanymi przez barwę związku (niebieska). Zmiana zabarwienia skóry z reguły ustępuje w ciągu kilku dni lub tygodni po tym jak dojdzie do eliminacji produktu leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie było zgłoszeń dotyczących przedawkowania produktu Pixuvri.

W badaniach klinicznych dotyczących zwiększania dawki podawano pojedyncze dawki piksantronu sięgające 158 mg/m² bez obserwacji objawów toksycznych zależnych od dawki.

W przypadku przedawkowania, zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i ich pochodne.

Kod ATC: L01DB11

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu Pixuvri jest piksantron, antracenedion o działaniu cytotoksycznym.

W przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (doksorubicyna i inne) i antracenedionów (mitoksantron), piksantron jest jedynie słabym inhibitorem topoizomazy II. Ponadto w przeciwieństwie do antracyklin i antracenedionów piksantron bezpośrednio alkiluje DNA tworząc trwałe związki addycyjne z DNA i prowadząc do przerwania podwójnej nici. Ponadto z powodu wbudowania heteroatomu azotu do pierścienia i braku grup ketonowych piksantron ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, które uważa się za odpowiedzialne za działania kardi toksyczne antracyklin. Z uwagi na swą unikalną budowę, w modelach zwierzęcych piksantron wywierał minimalny wpływ kardi toksyczny w porównaniu z doksorubicyną i mitoksantronem.

We wszechstronnej retrospektywnej analizie PK/PD populacji z badań fazy 1 i badań dotyczących schematów leczenia skojarzonego (faza 1/2) wykryto związek pomiędzy ekspozycją na produkt Pixuvri, a czasem przeżycia bez progresji choroby i neutropenią stopnia 2. - 3.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Pixuvri podawanego w monoterapii oceniono w wielośrodkowym badaniu z randomizacją, z aktywnie leczoną grupą kontrolną u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie NHL, wcześniej leczonych co najmniej dwoma innymi lekami (PIX301). Do badania w drodze randomizacji (1:1) włączono 140 pacjentów, którym podawano produkt Pixuvri lub inny wybrany przez badacza chemioterapeutyk stosowany w monoterapii w grupie porównywanej. Cechy demograficzne i wyjściowe parametry choroby były równomiernie rozłożone w grupach leczenia i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic. Ogólnie w badaniu: mediana wieku pacjentów wyniosła 59 lat, 61% stanowili mężczyźni, 64% osoby rasy kaukaskiej, 76% pacjentów na początku badania było w stadium III/IV choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, u 74% chorych na początku badania międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (ang. *International Prognostic Index*, IPI) wynosił ≥ 2 i 60% osób otrzymało wcześniej ≥ 3 inne rodzaje chemioterapii. Do badania podstawowego nie zostali włączeni pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka. Do badania PIX 301 włączono pacjentów, którzy odpowiedzieli na wcześniej stosowane leczenie antracykliną [potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR lub PR)]. Dane dotyczące pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem są ograniczone (38 pacjentów w grupie

produktu Pixuvri i 39 pacjentów w grupie leku porównywanego).

Odpowiedź guza oceniał niezależny centralny zespół zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami w celu standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie w NHL. U pacjentów leczonych produktem Pixuvri wykazano istotnie większy odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie i niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response/unconfirmed complete response*, CR/CRu) i większy odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate*, ORR) w porównaniu z grupą leku porównywanego (patrz tabela 4).

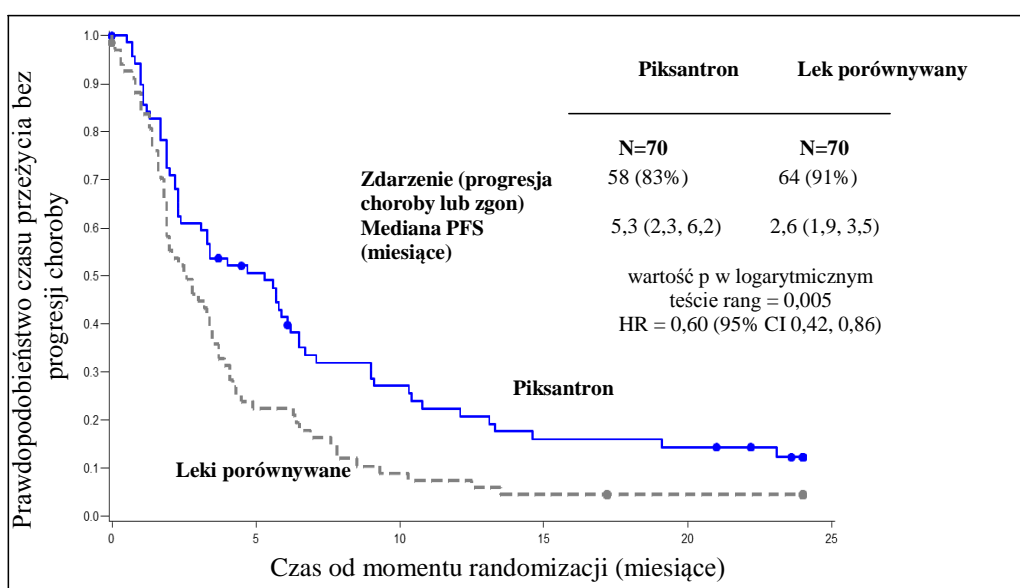
| Tabela 4 | | | | | | |
|--|------------------------|------------------------|-----------|------------------------|------------------------|-----------|
| Podsumowanie odpowiedzi wg oceny przeprowadzonej przez niezależny zespół (populacja ITT) | | | | | | |
| | Koniec leczenia | | | Koniec badania | | |
| | Produkt Pixuvri (n=70) | Lek porównywany (n=70) | Wartość p | Produkt Pixuvri (n=70) | Lek porównywany (n=70) | Wartość 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 i PR) | 26 (37,1%) | 10 (14,3%) | 0,003 | 28 (40,0%) | 10 (14,3%) | 0,001 |

W celu porównania odsetków w grupach produktu Pixuvri i porównywanego chemioterapeutyku zastosowano dokładny test Fishera.

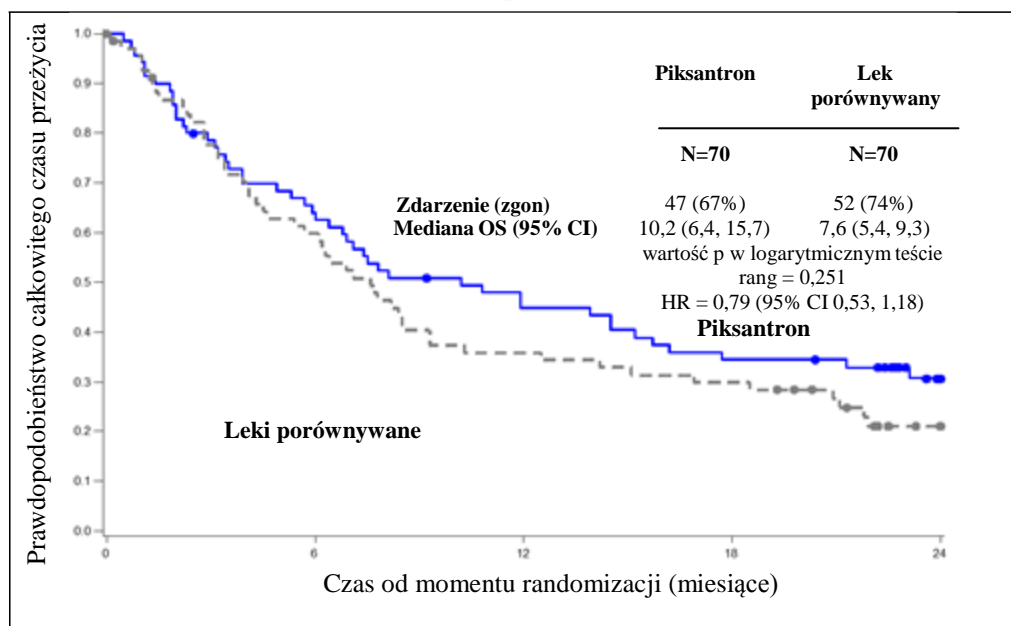
W grupie pacjentów leczonych produktem Pixuvri doszło do 40% poprawy czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w porównaniu z pacjentami leczonymi lekami porównywanymi z medianą czasu PFS dłuższą o 2,7 miesiąca (współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) = 0,60; p=0,005 logarytmiczny test rang) (patrz Rycina 1 poniżej).

Mediana całkowitego czasu przeżycia pacjentów leczonych produktem Pixuvri była o 2,6 miesiąca dłuższa w porównaniu z pacjentami leczonymi lekiem porównywanym (HR=0,79, p=0,25 logarytmiczny test rang) (patrz Rycina 2 poniżej).

Rycina 1
PIX301 Czas przeżycia bez progresji choroby - koniec badania



Rycina 2
PIX 301 Całkowity czas przeżycia – koniec badania



Wyniki u pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem nadal wskazywały na większą korzyść leczenia produktem Pixuvri niż lekiem porównywanym pod względem ogólnego odsetka odpowiedzi na leczenie (31,6% w przypadku produktu Pixuvri w porównaniu z 17,9% w przypadku leku porównywanego) i mediany czasu bez progresji choroby (3,3 miesiąca w przypadku produktu Pixuvri w porównaniu z 2,5 miesiąca w przypadku leku porównywanego). Jednakże nie ustalono korzyści ze stosowania produktu Pixuvri w piątej lub dalszej linii chemioterapii u pacjentów opornych na ostatnio stosowane leczenie i w tej grupie chorych dane są bardzo ograniczone.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pixuvri u dzieci w wieku do 6 miesięcy z uwagi na fakt, że w tej szczególnej podgrupie populacji dzieci NHL nie występuje.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pixuvri u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 18 lat z NHL (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym stężenie piksantronu w osoczu osiągnęło maksimum pod koniec wlewu i następnie obniżało się w sposób wielowykładniczy. Farmakokinetyka produktu Pixuvri była niezależna od dawki w zakresie dawek od 3 mg/m²pc. do 105 mg/m²pc. i nie obserwowano istotnych różnic podczas podawania produktu leczniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Średnie ekspozycje po podawaniu w monoterapii wynosiły:

| Dawka produktu Pixuvri (mg/m ² pc.) | Liczba pacjentów | AUC (0-24 godz.) (ng.godz./ml) |
|--|------------------|--------------------------------|
| 33 | 3 | 982 ± 115 |
| 49 | 6 | 1727 ± 474 |
| 88 | 2 | 3811 |

Z analizy danych farmakokinetycznych populacji dla docelowej zarejestrowanej dawki 50 mg/m²pc. piksantronu mediana ekspozycji w czasie 28-dniowego cyklu wyniosła 6320 ng.godz./ml (90% CI, 5990-6800 ng.godz./ml), dla 3 dawek podanych w cyklu 4 tygodniowym.

Dystrybucja

Produkt Pixuvri ma dużą objętość dystrybucji równą 25,8 l i w około 50% wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Głównymi produktami biotransformacji piksantronu są acetylowane metabolity. Jednakże *in vitro* konwersja piksantronu do acetylowanych metabolitów przez NAT1 lub NAT2 była bardzo ograniczona. W moczu u ludzi związek był głównie wydalany w postaci niezmienionej i wykryto bardzo małe ilości metabolitów acetylowanych fazy 1 i fazy 2. Zatem nie wydaje się, by metabolizm stanowił ważną drogę eliminacji piksantronu. Acetylowane metabolity były farmakologicznie nieaktywne i metabolicznie stabilne.

Eliminacja

Całkowity klirens piksantronu z osocza jest umiarkowany do wysokiego i wynosi 72,7 l/godz., wydalanie nerkowe związku jest małe i stanowi mniej niż 10% podanej dawki w czasie 0-24 godzin. Okres półtrwania wynosił od 14,5 godzin do 44,8 godzin - średnio 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%); mediana - 21,2 godziny. Z powodu ograniczonego wkładu klirensu nerkowego, klirens z osocza jest głównie pozanerkowy. Produkt Pixuvri może być metabolizowany w wątrobie i (lub) wydalany z żółcią. Ponieważ metabolizm wydaje się być ograniczony, wydalanie z żółcią niezmienionego piksantronu może być główną drogą eliminacji. Klirens wątrobowy odpowiada w przybliżeniu przepływowi osocza przez wątrobę, co wskazuje na duży stopień wydalania przez wątrobę i zatem skuteczną eliminację macierzystej substancji czynnej. Możliwe jest, że pobór piksantronu przez wątrobę jest pobudzany przez aktywne transportery OTC1, a wydalanie z żółcią przez P-gp i BCRP.

In vitro piksantron miał tylko niewielką zdolność lub był pozbawiony zdolności hamowania mechanizmu transportu przez P-gp, BCRP i BSEP.

Piksantron hamował pobudzany przez OTC1 transport metforminy *in vitro*, ale *in vivo* w stężeniach istotnych klinicznie nie należy spodziewać się wpływu hamującego OTC1.

In vitro piksantron był słabym inhibitorem transporterów poboru OATP1B1 i OATP1B3.

Liniowość lub nielineowość

Udowodniono, że farmakokinetyka piksantronu jest liniowa w szerokim zakresie dawek od 3 mg/m²pc. do 105 mg/m²pc.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Obserwowano związek pomiędzy ekspozycją osoczną na piksantron, a liczbą neutrofilów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po pojedynczym podaniu dożylnym produktu Pixuvri w dawkach 29 mg/kg mc. i 38 mg/kg mc. obserwowano natychmiastowe zgony u myszy (114 mg/m²pc., LD10). Obserwowano zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych, i zmiany w szpiku kostnym, śledzionie, nerkach i jądrach. Podobne zmiany zgłaszano u szczurów i u psów po dawkach 116 mg/m²pc. U psów bezpośrednio po leczeniu obserwowano tachykardię i zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (EKG).

W badaniach ze stosowaniem dawek wielokrotnych u myszy, szczurów i psów obserwowano głównie toksyczny wpływ na szpik, nerki (z wyjątkiem psów) i uszkodzenie jąder.

U psów produkt Pixuvri podawany w dawkach od 0,5 do 0,9 mg/kg mc. przez 6 cykli nie wywoływał zgonów ani poważnych objawów klinicznych, takich jak zmiany w zapisie EKG i masie ciała. Osobniki płci męskiej były bardziej wrażliwe na wpływy leczenia, takie jak: redukcja liczby krwinek białych i płytek krwi (odwracalna) i deplecja tkanki limfatycznej (śledziona i grasica) oraz wyraźna toksyczność na narządy rozrodcze, które to wpływy są przewidywane w przypadku leków cytotoksycznych. Z wyjątkiem przemijającego wzrostu ekspozycji u osobników płci żeńskiej po trzecim cyklu, nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce. Jednakże u osobników płci męskiej ekspozycja była nieznacznie większa niż u osobników płci żeńskiej.

U psów leczenie nie miało wpływu na serce - nie obserwowano zmian w zapisie EKG w różnych punktach czasowych leczenia, ani nie wykryto zmian w sercu w ocenie ogólnej i histopatologicznej. Podobnie nie wykryto zmian w odniesieniu do czynności i cech histologicznych nerek w badaniach 4-tygodniowych i 26-tygodniowych.

Oceniono potencjał kardiotoksyczny produktu Pixuvri w porównaniu z równoważnymi dawkami dokсорubicyny i mitoksantronu u myszy wcześniej nieleczonych i u myszy wcześniej leczonych dokсорubicyną. Dimaleinian piksantronu podawany w dawkach do 27 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie nie wywołał żadnego wpływu kardiotoksycznego, podczas gdy mitoksantron, zgodnie z założeniem, był kardiotoksyczny we wszystkich badanych dawkach (0,6, 1,6 i 1,5 mg/kg mc.). Produkt Pixuvri wywoływał niewielkiego stopnia nefropatię. Potwierdzono również minimalną kardiotoksyczność produktu Pixuvri stosowanego w powtarzanych cyklach leczenia, w tych samych dawkach.

W badaniach dotyczących genotoksyczności potwierdzono możliwość wpływów klastogennych w komórkach ssaków *in vitro* i *in vivo*. Produkt Pixuvri wywoływał mutacje w teście Ames, zwiększał liczbę aberracji chromosomalnych w limfocytach ludzkich i zwiększał częstość występowania mikrojąder *in vivo*.

Produkt Pixuvri wywoływał toksyczny wpływ na matkę i płód u szczurów i królików nawet w małych dawkach rzędu 1,8 mg/kg mc. podawanych w 9-11 dniach ciąży; większe dawki prowadziły do poronień i całkowitej resorpcji zarodków. Toksyczny wpływ na zarodek objawiał się zmniejszeniem średniej masy płodu, wadami płodu i niepełnym lub opóźnionym kostnieniem płodowym. Nie przeprowadzono badań długoterminowych w celu ustalenia potencjału rakotwórczego produktu Pixuvri. Nie przeprowadzono badania dotyczącego tolerancji miejscowej.

Wykazano wpływ fototoksyczny produktu Pixuvri na komórki 3T3 *in vitro*.

W badaniach na jednostkach tworzących kolonie u myszy wykazano podobny toksyczny wpływ na szpik kostny produktu Pixuvri i mitoksantronu podawanych w dawkach LD10 (dimaleinian piksantronu w dawce 38 mg/kg mc. i mitoksantron w dawce 6,1 mg/kg mc.).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Laktoza jednowodna
Wodorotlenek sodu (w celu dostosowania pH)
Kwas chlorowodorowy (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat

Sporządzony i rozcieńczony roztwór

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny po przygotowaniu w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C), przy ekspozycji na światło dzienne, w standardowych polietylenowych workach infuzyjnych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty od razu za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, jeśli rekonstytucji i rozcieńczenia nie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C).

Fiolkę przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z szarym korkiem z gumy butylowej z uszczelką aluminiową i czerwonym plastikowym wieczkiem, zawierająca 50 mg dimaleinianu piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu.

Wielkość opakowania - 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja i rozcieńczanie

Z zachowaniem warunków aseptyki należy rozpuścić zawartość każdej fiolki z 29 mg w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań. Liofilizowany proszek powinien się całkowicie rozpuścić w ciągu 60 sekund przy wstrząsaniu. Prowadzi to do uzyskania ciemnoniebieskiego roztworu piksantronu o stężeniu 5,8 mg/ml.

Z zachowaniem warunków aseptyki należy pobrać objętość potrzebną do uzyskania należytnej dawki (na podstawie stężenia 5,8 mg/ml) i przenieść ją do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań. Końcowe stężenie piksantronu w worku infuzyjnym nie powinno przekraczać 580 mikrogramów/ml na podstawie wkładu sporządzonego koncentratu produktu leczniczego. Nie ustalono zgodności z innymi rozcieńczalnikami. Po przeniesieniu należy dokładnie wymieszać zawartość worka infuzyjnego. Mieszanina powinna mieć wygląd przejrzystego ciemnoniebieskiego roztworu.

Rozcieńczony roztwór produktu Pixuvri należy podawać używając zestawu do infuzji wyposażonego

w filtr polieterosulfonowy o średnicy porów 0,2 µm.

Produkt Pixuvri jest środkiem cytotoksycznym. Należy unikać kontaktu z oczami i skórą. Podczas przygotowania produktu Pixuvri i w czasie zabiegów odkażających należy używać rękawic, masek i okularów ochronnych.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt Pixuvri jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady, w tym materiały stosowane do rekonstytucji, rozcieńczania i podawania należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi środków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/764/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 maja 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22/03/2017

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków pod adresem <http://www.ema.europa.eu>