

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pixuvri 29 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra piksantrono dimaleato, atitinkančio 29 mg piksantrono.

Ištirpinus, kiekviename koncentrato ml yra piksantrono dimaleato, atitinkančio 5,8 mg piksantrono.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Viename flakone yra 39 mg natrio.

Ištirpinus ir praskiedus, šio vaistinio preparato dozėje yra maždaug 1g (43mmol) natrio, tai atitinka 50% didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Tamsiai mėlynos spalvos liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pixuvri skirtas monoterapijai suaugusiems pacientams, sergantiems daug kartų pasikartojusia arba atsparia ir agresyvia ne Hodžkino B ląstelių limfoma (NHL). Nėra pakankamai duomenų apie piksantrono, vartojamo kaip penktoji arba tolesnė chemoterapija, naudą pacientams, atspariems ankstesniam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pixuvri turi skirti gydytojas, turintis gydymo antineoplastiniais preparatais patirties ir įrangą, skirtą nuolat stebėti klinikinius, hematologinius ir biocheminius parametrus gydymo metu ir po jo (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama piksantrono dozė yra 50 mg/m² leidžiant vaistą 1, 8 ir 15 ciklo dieną, kai vieno ciklo trukmė yra 28 dienos, iš viso iki 6 ciklų.

Prašome atkreipti dėmesį:

ES rekomenduojamoji dozė yra apskaičiuojama pagal aktyviąją medžiagą (piksantronas). Individuali pacientui skiriamo paruošto tirpalo, kuriame yra 5,8 mg/ml piksantrono, dozė apskaičiuojama 50 mg/m² paciento kūno paviršiaus. Kai kuriuose tyrimuose ir publikacijose rekomenduojamoji dozė apskaičiuojama veikliosios medžiagos druskai (piksantrono dimaleatas).

Tačiau prieš pradėdant naują ciklą, būtina koreguoti dozę atsižvelgiant į mažiausias hematologinių rodiklių reikšmes (nadyrą) arba didžiausią toksiškumą, nustatytą per ankstesnį gydymo ciklą. Skirtinas Pixuvri kiekis miligramais nustatomas pagal paciento kūno paviršiaus plotą, apskaičiuojamą standartiniu būdu ir naudojant svorio duomenis, nustatomus kiekvieno ciklo 1 dieną.

Nutukusiems pacientams vaistas skirtinas atsargiai, kadangi duomenų apie jo dozavimą pagal kūno paviršiaus plotą šiai grupei turima nedaug.

Dozės koregavimo gairės

Dozė koreguojama ir vėlesnių dozių skyrimo laikas nustatomas pagal klinikinę būklę ir mielosupresijos laipsnį ir trukmę. Vėlesniuose gydymo kursuose paprastai galima skirti ankstesnę dozę, jei baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis pasiekia priimtina lygį.

Jeigu bet kurio ciklo 1 dieną absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra < 1,0 x 10⁹/l arba trombocitų kiekis yra < 75 x 10⁹/l, rekomenduojama atidėti gydymą, kol ANS pasiekis ≥ 1,0 x 10⁹/l ir trombocitų kiekis padidės

iki $\geq 75 \times 10^9/l$.

1 ir 2 lentelėse pateikiamos dozės koregavimo rekomendacijos 28 dienų ciklo 8 ir 15 dieną.

1 lentelė			
Dozės keitimas esant hematologiniam toksiškumui 8 ir 15 bet kurio ciklo dieną			
Laipsnis	Trombocitų kiekis	ANS	Dozės keitimas
1–2	ANR* – $50 \times 10^9/l$	ANR – $1,0 \times 10^9/l$	Nei dozė, nei grafikas nekeičiamas.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Gydymas atidedamas, kol trombocitų kiekis pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$ ir ANS** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Gydymas atidedamas, kol trombocitų kiekis pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$ ir ANS** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Sumažinti dozę 20 %.
* ANR – apatinė normos riba			
** ANS – absoliutus neutrofilų skaičius			

2 lentelė	
Gydymo keitimas esant nehematologiniam toksiškumui	
Toksiškumas	Keitimas
Bet kuris 3 ar 4 laipsnio su vaistais susijęs toksiškumas ne širdies sistemai, išskyrus pykinimą ir vėmimą	Gydymas atidedamas, kol būklė pagerėja iki 1 laipsnio. Sumažinti dozę 20 %.
Bet kuris 3 ar 4 NYHA* laipsnio kardiovaskulinis toksiškumas arba nuolatinis KSIF** sumažėjimas	Gydymas atidedamas ir būklė stebima, kol atsistato. Svarstyti nutraukti gydymą, jei KSIF** nuolat ≥ 15 %, sumažėjusi, palyginti su pradiniu lygiu.
* NYHA – Niujorko širdies asociacija	
** KSIF – kairiojo skilvelio išmetimo frakcija	

Specialios populiacijos

Vaičių populiacija

Pixuvri saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 18 metų, neištirtas. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems) dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pixuvri saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neištirtas. Pacientai, kurių kreatininas serume yra $> 2 \times$ viršutinė normos riba (VNR), nedalyvavo atsitiktinių imčių tyrimuose. Todėl pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, būtina atsargiai gydyti Pixuvri.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pixuvri saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neištirtas. Pacientai, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Pixuvri turi būti gydomi atsargiai. Pixuvri nerekomenduojamas pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų ekskrecinės funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai, kurių bendra būklė bloga

Šiuo metu nėra jokios informacijos apie saugumą ir veiksmingumą pacientams, kurių bendra būklė yra bloga (ECOG > 2). Šiuos pacientus būtina gydyti atsargiai.

Vartojimo metodas

Pixuvri skirtas leisti tik į veną. Saugumas vaistą leidžiant į povoratinklinę ertmę neištirtas.

Pixuvri reikia leisti lėta intravenine infuzija su sistemoje įmontuotu filtru (mažiausiai 60 minučių), ištirpinus

jį 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo ir po to dar praskiedus iki 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Vaistinio preparato ruošimo vartoti instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas piksantrono dimaleatui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Skiepijimas gyvomis virusinėmis vakcinomis.
- Visiškas kaulų čiulpų veiklos slopinimas.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdant gydymą Pixuvri būtina kruopščiai įvertinti kraujo ląstelių skaičių, bendrąjį bilirubino kiekį serume, bendrąjį kreatinino kiekį serume ir širdies funkcinę būklę pagal kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos (KSIF) dydį.

Mielosupresija

Gali pasireikšti sunki mielosupresija. Pacientams, gydomiems Pixuvri, gali pasireikšti mielosupresija (neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija ir limfopenija), iš kurių dažniausiai pasitaikanti yra neutropenija. Skiriant rekomenduojamą vaisto dozę ir laikantis nustatyto grafiko, neutropenija dažniausiai yra trumpalaikė ir pasiekia žemiausią lygį 15–22 dienomis; vaistą leidžiant 1, 8 ir 15 dienomis ji dažniausiai išnyksta iki 28 dienos.

Būtina atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių, įskaitant leukocitų, raudonųjų kraujo ląstelių, trombocitų ir absoliutų neutrofilų skaičių. Galima remtis rekombinantiniais hematopoetiniais augimo faktoriais atsižvelgiant į institucines arba Europos medicininės onkologijos draugijos (ESMO) patvirtintas gaires. Būtina apsvarstyti dozės keitimo galimybes (žr. 4.2 skyrių).

Kardiotoksiškumas

Širdies veiklos pakitimai, įskaitant sumažėjusį KSIF arba mirtiną stazinį širdies nepakankamumą, gali atsirasti gydymo Pixuvri metu arba po jo.

Toksinio poveikio širdžiai riziką gali padidinti aktyvi arba slapta širdies ir kraujagyslių liga, ankstesnis gydymas antraciklinais arba antracenedionais, ankstesnė arba vienu metu taikoma tarpuplaučio srities radioterapija arba vienu metu vartojami kardiotoksiški vaistiniai preparatai. Toksinis poveikis širdžiai vartojant Pixuvri gali pasireikšti esant ir nesant širdies ligų rizikos veiksnių.

Prieš skiriant gydymą Pixuvri pacientams, sergantiems širdies liga arba esant tokiems rizikos veiksniams kaip pradinė KSIF vertė < 45 %, nustatyta atlikus daugiakanalės radionuklidų angiografijos tyrimą (MUGA), kliniškai reikšmingi širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (pagal Niujorko širdies asociacijos [NYHA] klasifikaciją 3 arba 4 laipsnio), miokardo infarktas, įvykęs per pastaruosius 6 mėnesius, sunki aritmija, nekontroliuojama hipertenzija, nekontroliuojama krūtinės angina arba ankstesnis doksorubicino arba lygiavercio vaisto, kurio visos dozės kartu sudėjus viršija 450 mg/m², vartojimas, būtina kruopščiai įvertinti rizikos ir naudos santykį.

Prieš pradėdant gydymą ir gydymo Pixuvri metu būtina stebėti širdies veiklą. Jei taikant gydymą pasireiškia toksinis poveikis širdžiai, būtina įvertinti tolesnio gydymo Pixuvri rizikos ir naudos santykį.

Antrinis piktybinis navikas

Piktybinių kraujo ligų, pvz., antrinės ūminės mieloidinės leukemijos (AML) ar mielodisplastinio sindromo (MDS), išsivystymas yra laikomas rizika, kurią kelia gydymas antraciklinais ir kitais topoizomerezės II inhibitoriais. Antrinis vėžys, tame tarpe AML ir MDS, gali išsivystyti gydant piksantronu (Pixuvri) arba po gydymo.

Infekcija

Klinikinių tyrimų metu gauta informacijos apie infekcijų, kaip antai plaučių uždegimo, celiulito, bronchito ir sepsio, atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jos buvo susijusios su hospitalizavimo, septinio šoko ir mirties atvejais. Pacientai, kuriems pasireiškia neutropenija, yra labiau linkę į infekcijas, nors klinikinių tyrimų metu nepastebėta padažnėjusių netipiškų ir sunkiai išgydomų infekcijų atvejų, tokių kaip grybelinės infekcijos ar užsikrėtimas oportunistiniais organizmais, tokiais kaip *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri negalima skirti pacientams, sergantiems aktyvia ir sunkia infekcija arba pacientams, kuriems buvo pasikartojančių ar lėtinių infekcijų, arba esant sąlygoms, kuriomis jos gali pavirsti sunkia infekcija.

Naviko lizės sindromas

Dėl intensyvaus purinų katabolizmo piksantronas gali sukelti hiperurikemiją, pasireiškiančią kartu su vaistų sukeltu greitu neoplastinių ląstelių irimu (naviko lizės sindromas), kuri gali sutrikdyti elektrolitų pusiausvyrą ir sukelti inkstų pažeidimą. Baigus gydymą pacientams, kuriems nustatyta didelė naviko lizės sindromo rizika (padidėjęs LDH, didelis naviko tūris, didelė pradinė šlapimo rūgšties arba serumo fosfatų koncentracija), būtina ištirti šlapimo rūgšties, kalio, kalcio fosfato ir kreatinino koncentraciją kraujyje. Hidratacija, šlapimo šarminimas ir alopurinolio arba kitų preparatų skyrimas hiperurikemijos profilaktikai gali sumažinti iki minimumo naviko lizės sindromo komplikacijos tikimybę.

Skiepijimas

Gydant Pixuvri skiepai gali būti neveiksmingi. Skiepijimas gyvomis virusinėmis vakcinomis yra kontraindikuotinas dėl imunosupresijos, atsirandančios gydant Pixuvri (žr. 4.3 skyrių).

Ekstravazacija

Įvykus ekstravazacijai būtina nedelsiant nutraukti vaisto leidimą ir leisti į kitą veną. Nevezikantinės Pixuvri savybės iki minimumo sumažina vietinę reakciją po ekstravazacijos.

Jautrumo šviesai reakcijų profilaktika

Jautrumas šviesai yra potenciali rizika, patvirtinta *in vitro* ir *in vivo* neklinikiniais duomenimis. Klinikinių tyrimų programoje buvo pranešta apie vieną jautrumo šviesai atvejį, kuris buvo laikomas nerimtu ir atsistatė. Laikydami atsargumo pacientai turėtų naudoti apsaugos nuo saulės priemones – dėvėti nuo saulės apsaugančius rūbus ir naudoti apsauginius kosmetinius preparatus nuo saulės. Kadangi daugumą vaistinių preparatų sukkelto jautrumo šviesai reakcijų sukelia UV-A spindulių bangos, rekomenduojama naudoti tokius apsauginius kosmetinius preparatus nuo saulės, kurie gerai sugeria UV-A spindulius.

Pacientai, kuriems skirta natrio kiekį ribojanti dieta

Šio vaistinio preparato vienoje atskiestoje dozėje yra apytiksliai 1 000 mg (43 mmol) natrio. Į tai turi atsižvelgti pacientai, kuriems skirta natrio kiekį ribojanti dieta.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nėra duomenų apie žmonėms pasireiškusių vaisto sąveiką ir su žmonėmis neatlikti jokie vaisto sąveikos su kitu vaistu tyrimai.

Inhibicijos tyrimai *in vitro*

Inhibicijos tyrimai *in vitro* su dažniausiai pasitaikančiomis žmogaus citochromo P450 izoformomis (įskaitant CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ir 3A4) parodė, kad galima mišraus tipo CYP1A2 ir CYP2C8 inhibicija, kuri gali būti kliniškai reikšminga. Nepastebėta jokių kitų kliniškai reikšmingų sąveikų su CYP450.

Teofilinas: kartu vartojant siauro terapinio indekso vaistinį preparatą teofiliną, kurį pirmiausia metabolizuoja CYP1A2, teoriškai šio substrato koncentracija gali padidėti tiek, kad teofilinas gali tapti toksiškas. Tuo pat metu pradėjus gydymą Pixuvri būtina kelias savaites atidžiai stebėti teofilino lygį.

Varfarinas yra iš dalies metabolizuojamas CYP1A2, todėl teoriškai galima sąveika su šiuo vaistiniu preparatu ir poveikis, kurį gali daryti jo metabolizmo inhibicija jo numatytam veikimui. Tuo pat metu pradėjus gydymą Pixuvri būtina kelias dienas atidžiai stebėti krešėjimo parametrus, ypač tarptautinį normalizuotą santykį (INR).

Amitriptilinas, haloperidolis, klozapinas, ondansetronas ir propranololis yra metabolizuojami CYP1A2, todėl egzistuoja teorinė tikimybė, kad kartu vartojant Pixuvri gali padidėti šio vaistinio preparato koncentracija kraujyje.

Nors piksantrono inhibicijos dėl CYP2C8 rizikos nenustatyta, būtina atsargiai kartu vartoti medžiagas, kurios pirmiausia metabolizuojamos per CYP2C8, kaip antai *repaglinidą, roziglitazoną ar paklitakselį*, pvz., atidžiai stebint šalutinį poveikį.

Remiantis tyrimais *in vitro* išsiaiškinta, kad piksantronas yra membraninių transporto baltymų P-gp/BRCP ir OCT1 substratas ir medžiagos, kurios slopina šiuos transporterius, gali sumažinti piksantrono pasisavinimo ir pašalinimo iš kepenų veiksmingumą. Kartu vartojant medžiagas, kurios slopina tokius transporterius kaip ciklosporinas A arba takrolimusas, paprastai skiriamas lėtinei ligai „transplantantas prieš šeimininką“ kontroliuoti, ir vaistus ŽIV infekcijai gydyti: ritonavirą, sakvinavirą ar nelfinavirą, būtina atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių.

Be to, būtina atsargiai vartoti piksantroną kartu su aktyvaus išpumpavimo (efliukso) transporto induktoriais, tokiais kaip rifampicinas, karbamazepinas ir gliukokortikoidai, kadangi gali padidėti piksantrono pasišalinimas ir todėl sumažėti sisteminis poveikis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims ir jų partneriams patariama vengti nėštumo.

Moterys ir vyrai turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir 6 mėnesius po jo.

Nėštumas

Nėra jokių duomenų apie piksantrono poveikį nėščioms moterims. Tyrimuose su gyvūnais nustatytas reprodukcinis toksiškumas (žr. 5.3 skyrių).

Pixuvri nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms kontracepcijos priemonių nenaudojančioms moterims.

Žindymas

Nėra žinoma, ar Pixuvri ir metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojus žindomiems naujagimiams ir kūdikiams atmesti negalima.

Gydymo Pixuvri metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vartojant kartotines Pixuvri dozes, kai mažiausia dozė buvo 0,1 mg/kg per parą, šunims diagnozuota nuo dozės priklausoma sėklidžių atrofija. Šis poveikis žmonėms netirtas. Kaip ir kitos medžiagos, priskiriamos dezoksiribonukleininę rūgštį (DNR) pažeidžiančių medžiagų bendrajai klasei, Pixuvri gali būti nevaisingumo priežastis. Nors poveikis vaisingumui nenustatytas, pacientams vyrams patariama imtis atsargumo priemonių ir naudoti kontracepcijos priemones (geriausia barjerinę kontracepciją) gydymo metu ir 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos, kad susikauptų nauja sperma. Norint išvengti ilgalaikio nevaisingumo pavojaus rekomenduojama apsvastyti spermos užkonservavimo galimybę.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nėra duomenų apie tai, ar Pixuvri veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasitaikantis toksiškumas yra kaulų čiulpų veiklos slopinimas, ypač neutrofilų linijos. Nors didelio čiulpų veiklos slopinimo su klinikinėmis pasekmėmis atvejai yra gana reti, pacientų, gydytų Pixuvri, kraujo rodikliai buvo atidžiai stebimi, ypač dėl neutropenijos rizikos. Sunkių infekcijų būta mažai, o oportunistinių infekcijų dėl susilpnėjusios imuninės sistemos neužregistruota. Nors toksiškumo širdžiai atvejai, patvirtinti CHF, yra retesni nei tikėtasi tokiems vaistiniams preparatams kaip antraciklinai, rekomenduojama stebėti KSIF atliekant daugiakanalės radionuklidų angiografijos (MUGA) arba echokardiografijos (ECHO) tyrimą subklinikiniam kardiotoksiškumui įvertinti. Piksantronas tirtas tik su pacientais, kurių KSIF $\geq 45\%$, kai daugumos pacientų dydis buvo $\geq 50\%$. Pixuvri skyrimo pacientams, kuriems pasireiškia didesni širdies veiklos sutrikimai, patirties turima nedaug ir turėtų būti vertinama tik klinikinio tyrimo kontekste. Kitokios rūšies toksiškumas, toks kaip pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, paprastai yra nedažnas, nesunkus, panaikinamas, valdomas ir tikėtinas pacientams, gydomiems citotoksinais preparatais. Poveikis kepenų ir inkstų funkcijai buvo minimalus.

Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas į Pixuvri yra galutiniai visų baigtų tyrimų skiriant vieną Pixuvri duomenys (n=197). Toliau 3 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją ir dažnumą: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos sunkumo mažėjimo tvarka.

3 lentelė Nepageidaujamos reakcijos vartojant Pixuvri, nustatytos atliktuose Pixuvri skiriant vieną tyrimuose, pagal dažnį		
Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos	<i>Dažnos</i>	Neutropeninė infekcija, kvėpavimo takų infekcija, infekcija, sepsis
	<i>Nedažnos</i>	Bronchitas, kandidiazė, celiulitas, juostinė pūslelinė, meningitas, nagų infekcija, burnos grybelinė infekcija, burnos pūslelinė, plaučių uždegimas, salmoneliozinis gastroenteritas, septinis šokas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	<i>Nedažnos</i>	Progresuojantis navikas Antrinis piktybinis navikas (įskaitant pranešimus apie AML ir MDS)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	<i>Labai dažnos</i>	Neutropenija, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija
	<i>Dažnos</i>	Febrilinė neutropenija, kraujo sutrikimai
	<i>Nedažnos</i>	Kaulų čiulpų nepakankamumas, eozinofilija
Imuninės sistemos sutrikimai	<i>Nedažnos</i>	Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<i>Dažnos</i>	Anoreksija, hipofosfatemija
	<i>Nedažnos</i>	Hiperurikemija, hipokalcemija, hiponatremija
Psichikos sutrikimai	<i>Nedažnos</i>	Nerimas, nemiga, miego sutrikimai
Nervų sistemos sutrikimai	<i>Dažnos</i>	Skonio sutrikimai, parestezija, galvos skausmas, mieguistumas
	<i>Nedažnos</i>	Galvos svaigimas, apsnūdimas

3 lentelė
Nepageidaujamos reakcijos vartojant Pixuvri, nustatytos atliktuose Pixuvri skiriančią vieną tyrimuose, pagal dažnį

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamas poveikis
Akių sutrikimai	<i>Dažnos</i>	Konjunktyvitas
	<i>Nedažnos</i>	Sausos akys, keratitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	<i>Nedažnos</i>	Galvos svaigimas
Širdies sutrikimai*	<i>Dažnos</i>	Kairiojo skilvelio disfunkcija, širdies sutrikimai, stazinis širdies nepakankamumas, Hiso pluošto kojų blokada, tachikardija
	<i>Nedažnos</i>	Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai	<i>Dažnos</i>	Blyškumas, venų spalvos pakitimas, hipotenzija
	<i>Nedažnos</i>	Venų sutrikimai
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<i>Dažnos</i>	Dusulys, kosulys
	<i>Nedažnos</i>	Pleuros efuzija, pneumonitas, rinorėja
Virškinimo trakto sutrikimai	<i>Labai dažnos</i>	Pykinimas, vėmimas
	<i>Dažnos</i>	Stomatitas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, burnos sausumas, dispepsija
	<i>Nedažnos</i>	Ezofagitas, burnos parestezija, kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<i>Nedažnos</i>	Hiperbilirubinemija, hepatotoksinis poveikis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai*	<i>Labai dažnos</i>	Odos spalvos pakitimai, plikimas
	<i>Dažnos</i>	Eritema, nagų pažeidimai, niežėjimas
	<i>Nedažnos</i>	Naktinis prakaitavimas, petechija, makulinis bėrimas, odos opa
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<i>Dažnos</i>	Kaulų skausmas
	<i>Nedažnos</i>	Artralgija, artritas, nugaros skausmas, raumenų silpnumas, krūtinės skeleto ir raumenų skausmas, skeleto ir raumenų sustingimas, kaklo skausmas, galūnių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<i>Labai dažnos</i>	Chromaturija
	<i>Dažnos</i>	Proteinurija, hematurija
	<i>Nedažnos</i>	Oligurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<i>Nedažnos</i>	Spontaniinė varpos erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<i>Labai dažnos</i>	Astenija
	<i>Dažnos</i>	Nuovargis, gleivinės uždegimas, pireksija, krūtinės skausmas, edema
	<i>Nedažnos</i>	Drebulys, dūrio vietos šaltumas, vietinė reakcija
Tyrimai	<i>Dažnos</i>	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
	<i>Nedažnos</i>	Bilirubinas šlapime, padidėjusi fosforo koncentracija kraujyje, padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje, padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs

**Toliau aptartos nepageidaujamos reakcijos.*

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Hematologinis toksiškumas ir neutropenijos komplikacijos

Hematologinis toksiškumas yra dažniausiai pasitaikantis toksiškumas, tačiau paprastai jis gana lengvai kontroliuojamas granulocitų kolonijas skatinančiu faktoriumi (G-CSF) ir, jei reikia, transfuzija. Nors 3–4 laipsnio neutropenija dažniau diagnozuota tarp atsitiktinių imčių tyrimų dalyvių, kuriems skirtas Pixuvri, daugeliu atvejų ji buvo nekomplikuota ir nedidėjanti, o febrilinės neutropenijos ar infekcijos atvejų buvo nedaug, nė viena nesukėlė mirtinų pasekmių. Svarbu tai, kad nereikėjo reguliariai skirti augimo faktorių ir raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų perpylimas buvo nedažnas (žr. 4.4 skyrių).

Kardiotoksiškumas

Tyrimė PIX 301 sumažėjusi išmetimo frakcija nustatyta 13 pacientų (19,1 %), gydomų Pixuvri. 11 Pixuvri gydomų pacientų ši būklė buvo 1–2 laipsnio, o 2 pacientams – 3 laipsnio; šie reiškiniai buvo trumpalaikiai ir nesusiję su Pixuvri doze. Širdies nepakankamumo atvejai (MedDRA terminais širdies nepakankamumas, ūminis širdies nepakankamumas ir stazinis širdies nepakankamumas) nustatyti 6 pacientams (8,8 %), gydomiems Pixuvri (2 pacientams jis buvo 1–2 laipsnio, 1 pacientui – 3 laipsnio ir 3 pacientams, iš kurių 2 laikomi nesusijusiais - 5 laipsnio). Trims Pixuvri gydomiems pacientams (4,4 %) nustatyta tachikardija, aritmija, sinusinė tachikardija, supraventrikulinė tachikardija arba bradikardija. Dauguma pacientų prieš tai buvo gavę dokсорubicino arba jo ekvivalento dozės iki 450 mg/m².

Rekomenduojama ištirti pradinę širdies būklę atliekant daugiakanalės radionuklidų angiografijos (MUGA) arba echokardiografijos (ECHO) tyrimą, ypač pacientams, kuriems padidėjusi kardiotoksiškumo rizika. Pakartotinį daugiakanalės radionuklidų angiografijos arba echokardiografijos tyrimą siekiant nustatyti KSIF reikia atlikti pacientams, kuriems nustatyti tokie rizikos veiksniai kaip didelė bendra anksčiau vartotų antraciklinų ekspozicija arba būklei reikšminga anksčiau diagnozuota širdies liga (žr. 4.4 skyrių).

Kitas dažnas toksiškumas

Odos spalvos pakitimai ir chromaturija yra žinomi su gydymu Pixuvri susiję poveikiai, pasireiškiantys dėl junginio spalvos (mėlynos). Odos spalvos pakitimas paprastai išnyksta per kelias dienas ar savaites vaistiniam preparatui pasišalinus iš organizmo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų programoje buvo pranešta apie vieną perdozavimo atvejį, kuris nesukėlė nepageidaujamos reakcijos.

Greito dozės didinimo klinikiniuose tyrimuose buvo skiriamos vienkartinės piksantrono dozės iki 158 mg/m². Juose nenustatyta, kad toksiškumas susijęs su dozės dydžiu.

Perdozavus rekomenduojamos pagalbinės priemonė

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, antraciklinai ir susijusios medžiagos.
ATC kodas: L01DB11

Veikimo mechanizmas

Veiklioji Pixuvri medžiaga yra piksantronas, citotoksinis aza-antracenedionas.

Priešingai nei patvirtinti antraciklinai (doksorubicinas ir kiti) ir antracenedionai (mitoksantronas), piksantronas yra tik silpnas topoizomerazės II inhibitorius. Be to, priešingai nei antraciklinai ar antracenedionai, piksantronas tiesiogiai alkilina DNR formuodamas stabilius DNR aduktus ir trūkius sąsiuvų vietose. Be to, kadangi jis į žiedinę struktūrą įjungia azoto heteroatomą ir jame nėra ketono grupių, piksantronas turi mažiau galimybių gaminti reaktyviausias deguonies formas, surišti geležį ir formuoti alkoholio metabolitus, kurie, manoma, yra antraciklinų kardiotoksiškumo priežastis. Dėl šios unikalių struktūros piksantronas pasižymėjo minimaliu kardiotoksiškumu tirtiems gyvūnams palyginti su doksorubicinu ar mitoksantronu.

Plati retrospektyvinė populiacijos, dalyvavusios 1 fazės ir kelių gydymo būdų derinimo (1/2 fazė) tyrimuose, farmakodinaminė/farmakokinetinė (PD/PK) analizė parodė, kad laikas iki ligos progresavimo ir 2–3 laipsnio neutropenija susijęs su Pixuvri ekspozicija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pixuvri monoterapijos saugumas ir veiksmingumas tirtas daugiacentriame, atsitiktinių imčių, aktyviame kontroliuojamame tyrime skiriant jį pacientams, sergantiems daug kartų pasikartojusia arba atsparia ir agresyvia NHL, kuriems prieš tai taikyti ne mažiau kaip du gydymo būdai (PIX301). Šiam tyrimui 140 pacientų (1:1) atsitiktinai suskirstyti į gydomų Pixuvri grupę ir į gydomų lyginamuoju vaistu (tyrėjo parinktu chemoterapiniu preparatu) grupę. Pacientų demografiniai duomenys ir pradiniai ligos rodikliai buvo gerai subalansuoti tarp gydomų grupių ir tarp jų nepastebėta jokių statistiškai reikšmingų skirtumų. Iš viso tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 59 metai, 61 % sudarė vyrai, 64 % buvo europidai, 76 % nustatyta pradinė III/IV stadija pagal Ann Arbor klasifikaciją, 74 % nustatytas pradinis tarptautinio prognostinio indekso (IPI) balas ≥ 2 ir 60 % buvo anksčiau taikytos ≥ 3 chemoterapijos. Pagrindiniame tyrime nedalyvavo pacientai, sergantys mantijos ląstelių limfoma. Pacientų, dalyvaujančių PIX 301, ankstesnis gydymas antraciklinais turėjo būti veiksmingas (patvirtintas arba nepatvirtintas visiškas arba dalinis atsakas).

Duomenų apie pacientus, anksčiau gydytus rituksimabu, (38 pacientai Pixuvri grupėje ir 39 pacientai lyginamojo vaisto grupėje) turima nedaug.

Naviko atsaką vertino nemaskuota nepriklausoma pagrindinė vertinimo komisija pagal tarptautiniame seminare standartizuotus atsako į NHL gydymą kriterijus. Pacientų, gydomų Pixuvri, pilno atsako dažnis ir nepatvirtinto pilno atsako dažnis (CR/CRu) buvo ženkliai didesnis ir objektyvus atsako dažnis (ORR) buvo didesnis nei grupėje, kurioje pacientai buvo gydomi palyginamuoju vaistu (žr. 4 lentelę).

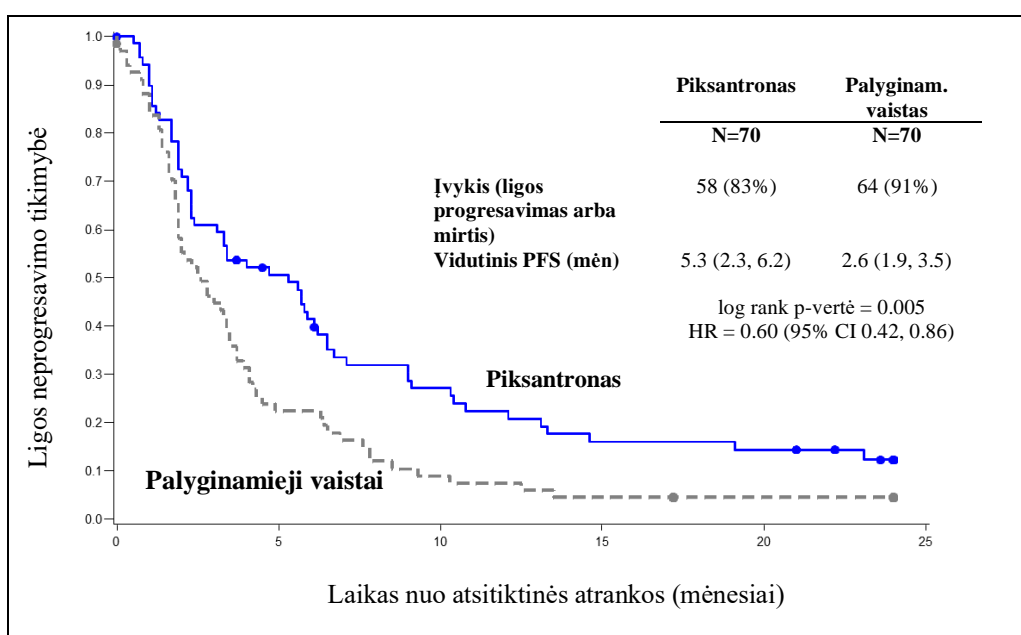
4 lentelė						
Nepriklausomos vertinimo komisijos atlikto atsako vertinimo santrauka (ITT populiacija)						
	Gydymo pabaiga			Tyrimo pabaiga		
	Pixuvri (n=70)	Palyginamas is vaistas (n=70)	P-vertė	Pixuvri (n=70)	Palyginamas is vaistas (n=70)	P-vertė
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (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 ir PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001
Pixuvri ir palyginamojo vaisto chemoterapinių grupių duomenims palyginti atliktas tikslusis Fisher testas.						

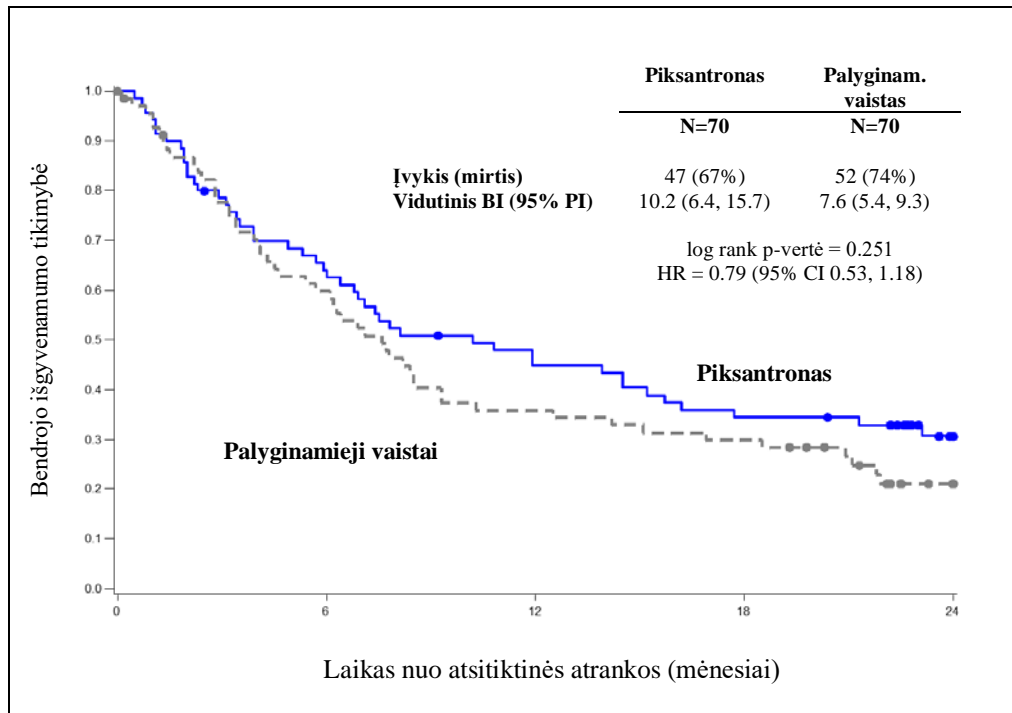
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (angl. *progression-free-survival*, PFS) Pixuvri gydomų pacientų grupėje pailgėjo 40 % palyginti su 2,7 mėnesio palyginamaisiais vaistais gydomų pacientų grupėje (santykinė rizika (HR)=0,60, logrank testas: p=0,005) (žr. 1 pav. toliau).

Pacientų, gydomų Pixuvri, išgyvenamumo mediana buvo 2,6 mėnesio ilgesnė nei pacientų, gydomų palyginamaisiais vaistais (HR=0,79, logrank testas: p=0,25) (žr. 2 pav. žemiau).

1 pav
PIX301 išgyvenamumas ligai neprogresuojant – tyrimo pabaiga



2 pav.
PIX 301 bendrasis išgyvenamumas – tyrimo pabaiga



Anksčiau rituksimabu gydytų pacientų rezultatai parodė, kad gydymo Pixuvri nauda yra didesnė už palyginamojo vaisto pagal bendrąjį atsako dažnį (31,6 % Pixuvri ir 17,9 % lyginamasis vaistas) ir išgyvenamumo ligai neprogresuojant medianą (3,3 mėnesio gydant Pixuvri ir 2,5 mėnesio gydant palyginamuoju vaistu). Tačiau Pixuvri, skiriamo ankstesniam gydymui atspariems pacientams kaip penktojo arba tolesnio pasirinkimo preparatas, nauda nenustatyta, ir duomenų apie vaisto naudojimą šiems pacientams turima labai nedaug.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Pixuvri tyrimų visuose vaikų populiacijos pogrupiuose gydant ne Hodžkino limfomą. (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Didžiausia į veną suleistos piksantrono koncentracija plazmoje yra infuzijos pabaigoje ir po to poliekspONENTIŠKAI sumažėja. Pixuvri farmakokinetika nepriklausomai nuo dozės svyravo nuo 3 mg/m² iki 105 mg/m² ir nepastebėta jokių reikšmingų skirtumų vaistą skiriant vieną arba su kartu su kitais vaistais. Vartojant preparatą vieną, jo vidutinė ekspozicija buvo:

Pixuvri dozė (mg/m ²)	Pacientų skaičius	AUC (0–24 val.) (ng.val./ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3 811

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad skiriant tikslinę registruotą piksantrono dozę – 50 mg/m² ekspozicijos mediana per 28 dienų ciklą buvo 6 320 ng.val./ml (90 % PI, 5 990-6 800 ng.val./ml), kai per 4 savaites suleidžiamos 3 dozės. Pasiskirstymas

Pixuvri pasiskirstymo tūris yra didelis ir siekia 25,8 l, ir apytiksliai 50 % jo yra surišta su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Acetilinti metabolitai yra pagrindiniai piksantrono biotransformacijos produktai. Tačiau *in vitro* piksantrono virtimas į acetilintus metabolitus veikiant NAT1 arba NAT2 buvo labai ribotas. Junginys, pašalinamas su žmogaus šlapimu, iš esmės yra nepakitęs. Rasti I ir II fazės acetilintų metabolitų kiekiai labai nedideli. Todėl metabolizmas nėra svarbus piksantrono šalinimui. Acetilinti metabolitai buvo farmakologiškai neaktyvūs ir metaboliškai stabilūs.

Eliminacija

Piksantrono bendras plazmos klirensas yra nuo vidutinio iki didelio (72,7 l/val.), o pašalinimas per inkstus mažas – mažiau nei 10 % suleistos dozės per parą. Galutinis pusinės eliminacijos periodas svyravo nuo 14,5 iki 44,8 valandos, vidurkis buvo 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34 %), o mediana – 21,2 val. Dėl mažo inkstų klirenso plazmos klirensas iš esmės vyksta ne per inkstus. Pixuvri gali būti metabolizuojamas kepenyse ir (arba) pašalinamas per tulžį. Dėl riboto metabolizmo nepakitusio piksantrono šalinimas per tulžį gali būti pagrindinis eliminacijos kelias. Kepenų klirensas panašus į plazmos tekėjimą per kepenis, o tai reiškia didelį šalinimo per kepenis koeficientą ir veiksmingą pirminės veikliosios medžiagos pašalinimą. Piksantronui patekti į kepenis galimai padeda aktyvūs OCT1 transporteriai bei P-gp ir BCRP šalinimas per tulžį.

Piksantronas galėjo silpnai arba visai negalėjo slopinti P-gp, BCRP ir BSEP transporto mechanizmo *in vitro*.

Piksantronas slopino OCT1 atliekamą metformino pernešimą *in vitro*, tačiau nemanoma, kad jis galėtų *in vivo* slopinti kliniškai reikšmingas OCT1 koncentracijas.

Piksantronas buvo prastas OATP1B1 ir OATP1B3 pasisavinančių transporto baltymų inhibitorius *in vitro*.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad plataus dozių intervalo, nuo 3 mg/m² iki 105 mg/m², piksantrono farmakokinetika yra tiesinė.

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykis

Nustatytas piksantrono ekspozicijos plazmoje ir neutrofilų kiekio ryšys.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Peles, kurioms suleista viena 29 mg/kg arba 38 mg/kg Pixuvri dozė į veną, ištiko staigi mirtis (114 mg/m², LD10). Nustatytas sumažėjęs baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių kiekis, pokyčiai kaulų čiulpuose, blužnyje, inkstuose ir sėklidėse. Panašūs rezultatai gauti bandymuose su žiurkėmis ir šunimis naudojant 116 mg/m² dozę. Pradėjus gydymą šunims iš karto pasireiškė tachikardija ir pastebėti elektrokardiogramos duomenų pokyčiai.

Kartotinių dozių tyrimų, atliktų su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, metu pasireiškė mielotoksiškumas, nefrotoksiškumas (išskyrus šunis) ir sėklidžių pažeidimai.

Skiriant Pixuvri 0,5–0,9 mg/kg dozes šunims šešis ciklus mirties atvejų ir sunkių klinikinių požymių, įskaitant elektrokardiogramos duomenų ir kūno svorio pokyčius, nebūta. Patinų jautrumas gydymui buvo didesnis, sumažėjo jų baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis (grįžtamas), pastebėtas limfoidinio audinio sunykimasis (blužnyje ir užkrūčio liaukoje) ir žymus toksiškumas reprodukciniams organams, kaip ir buvo tikėtasi iš citotoksinio preparato. Nepastebėta jokių farmakokinetinių parametrų pokyčių, išskyrus trumpalaikį ekspozicijos padidėjimą patelėms po trijų ciklų. Vis dėlto, ekspozicija patinams buvo didesnė nei patelėms.

Nustatyta, kad gydymas nedarė jokios įtakos šunų širdies būklei, kadangi elektrokardiogramos duomenys įvairiais gydymo laikotarpiais neparodė jokių pokyčių, taip pat neaptikta jokių širdies būklės pokyčių atlikus bendrosios ir histopatologijos tyrimus. Inkstų funkcija ir histologija išliko panašiai nepakitusi praėjus 4 ir 26 savaitėms nuo tyrimo pradžios.

Įvertinta Pixuvri kardiotoksiškumo tikimybė lyginant su lygiavertėmis doksorubicino ir mitoksantrono dozėmis, skiriant jį anksčiau negydytoms pelėms ir pelėms, anksčiau gydytoms doksorubicinu. Piksantrono dimaleatas, kurio skirta 4 savaites dozėmis iki 27 mg/kg du kartus per savaitę, neturėjo jokio kardiotoksinio poveikio, tuo tarpu visos tiriamosios mitoksantrono dozės (0,6, 1,6 ir 1,5 mg/kg), kaip ir tikėtasi, pasižymėjo kardiotoksiniu poveikiu. Pixuvri sukėlė lengvą nefropatiją. Minimalus Pixuvri kardiotoksiškumas taip pat pasireiškė kartojant gydymo ciklus tomis pačiomis dozėmis.

Genotoksiškumo tyrimai patvirtino galimą klastogeninį poveikį žinduolių ląstelėms *in vitro* ir *in vivo*. Atlikus Ames testą pastebėtas Pixuvri mutageninis poveikis, žmonių limfocituose pastebėtas padidėjęs chromosomų aberacijų skaičius ir padidėjęs mažųjų branduolių dažnis *in vivo*.

Pixuvri buvo toksiškas vaikingoms žiurkėms ir triušėms bei jų embrionams net skiriant mažą dozę – 1,8 mg/kg 9–11 gestacijos dienomis, o didesnės dozės sukėlė persileidimus ir visišką embriono rezorbciją. Embrionų toksiškumui būdingas sumažėjęs vidutinis vaisiaus svoris, vaisiaus apsigimimai ir nevisiškas arba sulėtėjęs vaisiaus kaulėjimas. Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais galimam kancerogeniniam Pixuvri poveikiui nustatyti neatlikta. Vietinio toleravimo tyrimų taip pat neatlikta.

Paaikšėjo, kad Pixuvri turi fototoksinį poveikį 3T3 ląstelėms *in vitro*.

Kolonijas sudarančių vienetų tyrime tiriant peles nustatyta, kad Pixuvri ir mitoksantrono mielotoksiškumas, skiriant dozę, nuo kurios miršta 10 % populiacijos narių (LD10), (piksantrono dimaleatas 38 mg/kg ir mitoksantronas 6,1 mg/kg) buvo panašūs.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Laktozė monohidratas
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
5 metai

Ištirpintas ir praskiestas tirpalas

Cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 valandas laikant kambario temperatūroje (15–25°C) ir esant natūraliam apšvietimui polietilenuose (PE) standartiniuose infuziniuose maišeliuose.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jeigu jis iš karto nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau paruošto tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo tirpinamas ir skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stikliniame flakone su pilku butilo gumos kamščiu, aliuminio plomba ir raudonu plastikiniu dangteliu, yra 50 mg piksantrono dimaleato, atitinkančio 29 mg piksantrono. Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ištirpinimas ir praskiedimas

Laikydami aseptikos reikalavimų ištirpinkite 29 mg flakone esančių miltelių 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai turėtų visiškai ištirti per 60 sekundžių judinant flakoną. Gautas tirpalas yra tamsiai mėlynos spalvos, kuriame piksantrono koncentracija yra 5,8 mg/ml.

Laikydami aseptikos reikalavimų ištraukite reikiamą kiekį (apskaičiuotą remiantis tuo, kad koncentracija yra 5,8 mg/ml) ir suleiskite į 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo infuzijos maišelį. Galutinė piksantrono koncentracija infuzijos maišelyje turi būti mažesnė kaip 580 mikrogramai /ml priklausomai nuo įpildo ištirpinto vaistinio preparato kiekio. Suderinamumas su kitais tirpikliais nėra ištirtas. Suleidę koncentratą kruopščiai sumaišykite infuzijos maišelio turinį. Mišinys turi būti skaidrus tamsiai mėlynas tirpalas.

Praskiestam Pixuvri tirpalui leisti reikia naudoti polietersulfono 0,2 µm dydžio sistemoje įmontuotus filtrus.

Pixuvri yra citotoksinis preparatas. Venkite sąlyčio su akimis ir oda. Ruošdami Pixuvri tirpalą ir atlikdami nukenksminimo procedūras mėvėkite pirštines, dėvėkite kaukę ir užsidėkite apsauginius akinius.

Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pixuvri yra vienkartinio vartojimo preparatas. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas, įskaitant medžiagas, naudotas jam ištirpinti, praskiesti ir suleisti, reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų, taikomų citotoksiniams preparatams.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/764/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gegužės 10 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. birželio 06 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2019-10

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijosbylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

