

VALMISTEYHTEENVETO

PIXUVRI 28.8.2018

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pixuvri 29 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää piksantronidimaleaattia, joka vastaa 29 mg:aa piksantronia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yhdessä millilitrassa konsentraattia on piksantronidimaleaattia määrää, joka vastaa 5,8 mg:aa piksantronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 39 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Tummansininen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pixuvri on tarkoitettu aikuispotilaiden useaan kertaan uusiutuneiden tai refraktoristen, aggressiivisten Non-Hodgkin-B-solulyymfoomien (NHL) monoterapiahoitoon. Piksantronihoidon hyötyä ei ole varmistettu viidennen tai myöhemmän linjan kemoterapiana potilailla, jotka ovat olleet refraktorisia edelliselle hoidolle.

4.2 Annostus ja antotapa

Pixuvri tulee annostella syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa, jolla on mahdollisuus seurata kliinisiä, hematologisia ja biokemiallisia parametrejä hoidon kuluessa ja sen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Annostus

Piksantronin suositeltu annos on 50 mg/m^2 , joka annetaan 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1, 8, ja 15 enintään 6 hoitojakson ajan.

Huomaa:

EU-maissa suositellulla annoksella viitataan vaikuttavan aineen kantamuotoon (piksantroni). Potilaalle annettavan yksilöllisen annoksen on perustuttava käyttövalmiiksi saatetun liuoksen vahvuuteen, joka on $5,8 \text{ mg/ml}$ piksantronia, sekä 50 mg/m^2 :n annossuositukseen. Joissakin tutkimuksissa ja julkaisuissa suositeltu annos perustuu suolamuotoon (piksantronidimaleaatti). Annosta tulee kuitenkin säätää ennen kunkin hoitojakson alkua edellisellä hoitojaksolla havaittujen hematologisten pohjalukemien tai suurimman toksisuuden pohjalta. Potilaalle annettava Pixuvrin milligrammamäärä on määritettävä potilaan kehon pinta-alan (BSA, body surface area) perusteella. Kehon pinta-ala määritetään käyttäen vakiintunutta kehon pinta-alan laskemiseen tarkoitettua käytäntöä, ja siinä tulee käyttää potilaan kunkin hoitojakson 1. päivän painoa.

Varovaisuuteen kehoitetaan liikalihavien potilaiden kohdalla, sillä ryhmän osalta kehon pinta-alaan perustuvasta annostuksesta on erittäin vähän tietoa.

Annoksen muuttamisohjeet

Annoksen muuttaminen ja seuraavien annosten ajoitus tulee määrittää kliinisesti arvioiden ja ottaen huomioon myelosuppression aste ja kesto. Myöhempiin kuureihin sopii yleensä edellisen jakson annos, jos veren valkosolu- ja verihiutale määrät ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle.

Jos hoitojakson 1. päivänä neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $< 1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 75 \times 10^9/l$, hoitoa suositellaan lykättäväksi, kunnes ANC on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 75 \times 10^9/l$.

Taulukoita 1 ja 2 suositellaan ohjeiksi 28 päivän hoitojakson 8:nneen ja 15:nneen päivän annosten mukauttamiseen.

Taulukko 1			
Päivien 8 ja 15 annoksen muuttaminen hematologisen toksisuuden vuoksi katsomatta siihen, monesko hoitojakso on kyseessä			
Aste	Verihiutaleiden määrä	ANC	Annoksen muutos
1–2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Ei muutosta annostuksessa tai annosaikataulussa
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Hoitoa lykätään, kunnes verihiutalemäärä on palautunut arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$ ja ANC** arvoon $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Hoitoa lykätään, kunnes verihiutalemäärä on palautunut arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$ ja ANC** arvoon $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Annosta pienennetään 20 %.
* LLN: Viitearvojen alaraja (Lower Limit of the Normal range)			
** ANC: Absoluuttinen neutrofiilimäärä (Absolute Neutrophil Count)			

Taulukko 2	
Ei-hematologisista toksisuuksista johtuvat muutokset hoidossa	
Toksisuus	Muutos
Mikä tahansa 3. Tai 4. asteen, lääkevalmisteesta johtuva muu kuin kardiologinen toksisuus, mutta ei pahoinvointi tai oksentelu	Hoitoa lykätään, kunnes palautuminen asteelle 1. Annosta pienennetään 20 %.
Mikä tahansa 3. Tai 4. asteen (NYHA*) kardiiovaskulaarinen toksisuus tai jatkuvan alhainen LVEF**	Hoitoa lykätään ja tilannetta seurataan, kunnes tilanne palautunut. Harkittava hoidon lopettamista, jos LVEF:n** aleneminen on jatkuvasti $\geq 15 \%$ lähtötasosta.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: Vasemman kammion ejektiofraktio (Left Ventricular Ejection Fraction)	

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Pixuvri-lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaiden) potilaiden annosta ei tarvitse säätää erikseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Pixuvrin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Satunnaistetusta tutkimuksesta jätettiin pois potilaat, joiden seerumin kreatiniini oli $> 1,5$ x viitearvojen yläraja (ULN, Upper Limit of the Normal Range). Näin ollen Pixuvria tulee käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Pixuvri-lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Pixuvria tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Pixuvria ei suositella hoidoksi potilaille, joilla on vaikea erityyseen liittyvä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joiden toimintakyky on heikentynyt

Tällä hetkellä ei ole heikentyneestä toimintakyvystä (ECOG-toimintakykyluokka > 2) kärsiviä potilaita koskevaa tietoa turvallisuudesta ja tehosta. Tällaisia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäiseen käyttöön. Intratekaalihoidon turvallisuutta ei ole varmistettu.

Pixuvri on tarkoitettu annettavaksi hitaana laskimoinfuusiona käyttäen in-line-suodatinta (tiputuksen kesto vähintään 60 min). Injektioliuos valmistetaan saattamalla Pixuvri ensin käyttökuntoon 5 ml:lla 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta ja laimentamalla kantaliuos 250 ml:n lopputilavuuteen 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuksella.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys piksantronidimaleaatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Immunisaatio eläviä viruksia sisältävällä rokotteella
- Vaikea-asteinen luuydinsuppressio
- Maksan vaikea vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen ensimmäisen Pixuvri-hoitajakson aloittamista tulee aina määrittää huolella veren kuvan lähtöarvot sekä lähtötasoarvot seerumin kokonaisbilirubiinille, seerumin kokonaiskreatiniinille sekä vasemman kammion ejektiofraktiolle (LVEF) sydämen toiminnan arvioimiseksi.

Myelosuppressio

Vaikeaa myelosuppressiota voi esiintyä. Pixuvri-hoidossa olevat potilaat kokevat todennäköisesti myelosuppressiota (neutropenia, leukopenia, anemia, trombosytopenia ja lymfopenia), joka ilmenee erityisesti neutropeniana. Kun suositellut annosmäärät ja annostusajat ovat käytössä, neutropenia on yleensä väliaikaista. Sen nadiiri saavutetaan tavallisesti päivinä 15-22, kun valmistetta annetaan päivinä 1, 8 ja 15. Neutrofiiliarvot palautuvat yleensä päivään 28 mennessä.

Verenkuvan, mukaan lukien leukosyyttien määrän, punasolujen määrän, verihiutaleiden määrän ja absoluuttisen neutrofiilimäärän huolellinen seuraaminen on välttämätöntä. Rekombinanttia hematopoieettista kasvutekijää voidaan käyttää vakiintuneiden tai ESMO:n (European Society for Medical Oncology) suositusten mukaisesti. Annostuksen muuttamista tulee harkita (ks. kohta 4.2).

Kardiotoksisuus

Pixuvri-hoidon kuluessa tai sen päätyttyä voi esiintyä sydämen toiminnanmuutoksia, kuten LVEF:n alentumista tai kuolemaan johtavaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa.

Pixuvrin kardiotoksisuutta saattavat lisätä aktiivinen tai piilevä sydän- ja verisuonisairaus, aiempi hoito antrasykliineillä tai antraseenidioneilla, aiempi tai samanaikainen välikarsina-alueen sädehoito tai muiden kardiotoksisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö. Pixuvrin kardiotoksisuutta voi esiintyä riippumatta siitä, onko potilaalla kardiologisia riskitekijöitä.

Sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on sydänsairaus tai kardiologisia riskitekijöitä, kuten isotooppiventrikulografialla (MUGA) määritetty lähtötilanteen LVEF arvo < 45 %, kliinisesti merkitseviä kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia (jotka vastaavat NYHA-asteikolla [New York Heart Association] astetta 3 tai 4), sydäninfarkti viimeisten 6 kuukauden aikana, vakava arytmia, kontrolloimaton korkea verenpaine, kontrolloimaton angina pectoris tai kun doksorubisiinin tai vastaavan aiempi kumulatiivinen annos on ylittänyt 450 mg/m², on ennen hoidon aloittamista punnittava huolellisesti Pixuvri-hoitoon liittyvä hyöty sen riskejä vastaan.

Sydämen toimintaa tulee seurata ennen Pixuvri-hoidon aloittamista ja määrääjain sen jälkeen. Jos kardiotoksisuutta ilmenee hoidon aikana, Pixuvri-hoidon jatkamiseen liittyvä hyöty ja riskit tulee arvioida.

Sekundaariset maligniteetit

Hematologisten maligniteettien, kuten sekundaarisen akuutin myelooisen leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS), kehittyminen on tunnistettu riski, joka liittyy antrasykliinihoitoon ja muihin topoisomeraasi II:n estäjiin. Sekundaarisia syöpiä, mukaan lukien AML ja MDS, saattaa ilmetä Pixuvri-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Infektio

Kliinisten tutkimusten yhteydessä on raportoitu infektioista, kuten keuhkokuumeesta, selluliitista, keuhkoputkentulehduksesta ja sepsiksestä. Infektioihin on liittynyt sairaalaan joutumista, septistä shokkia ja kuolemaa (ks. kohta 4.8). Neutropeniasta kärsivät potilaat ovat alttiimpia infektioille, vaikka kliinisissä tutkimuksissa ei havaittukaan epätyypillisten, vaikeasti hoidettavien infektioiden, kuten systeemisten sieni-infektioiden tai opportunististen organismien, kuten *Pneumocystis jiroveci*, aiheuttamien infektioiden ilmaantuvuuden kasvua.

Pixuvria ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen, vakava infektio, eikä potilaille, joilla on tai on ollut uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai joilla on jokin taustalla oleva sairaustila, joka saattaa edistää alttiutta vakaville infektioille.

Tuumorilyysioireyhtymä

Seurauksena laajasta puriinikataboliasta, mikä puolestaan johtuu lääkevalmisteen aiheuttamasta syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta (tuumorilyysioireyhtymä), piksantroni saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa, joka voi johtaa elektrolyyttien epätasapainoon ja edelleen munuaisvaurioihin. Veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinipitoisuudet tulee määrittää hoidon jälkeen potilailla, joilla on suuri tuumorilyysiriski (kohonnut LDH, suuri kasvaimen tilavuus, korkea lähtötason virtsahappopitoisuus tai seerumin fosfaattipitoisuus). Nesteytys, virtsan alkalisointi ja ehkäisevä hoito allopurinolilla tai muilla hyperurikemiaa ehkäisevillä lääkkeillä voivat minimoida mahdolliset tuumorilyysioireyhtymän aiheuttamat komplikaatiot.

Rokotukset

Rokotus voi olla tehoton, jos se annetaan Pixuvri-hoidon aikana. Rokotus eläviä viruksia sisältävällä rokotteella on vasta-aiheinen Pixuvri-hoitoon liittyvän immunosuppression vuoksi (ks. kohta 4.3).

Ekstravasaatio

Jos ekstravasaatiota esiintyy, lääkkeen anto tulee lopettaa välittömästi ja antoa tulee jatkaa toisen laskimon kautta. Pixuvrin rakkulamuodostusta ehkäisevien ominaisuuksien vuoksi ekstravasaation jälkeisen paikallisen reaktion riski on hyvin pieni.

Valoherkistyneisyysreaktioiden estäminen

Valoherkistyneisyys on potentiaalinen riski, joka perustuu *in vitro*- ja ei-kliinisiin *in vivo*-tietoihin, eikä kliinisessä tutkimusohjelmassa ole raportoitu varmistettuja valoherkistyneisyystapauksia. Potilaita tulee neuvoa noudattamaan varmuuden vuoksi auringolta suojautumisstrategioita, kuten auringolta suojaava vaatetuksen ja aurinkosuojavoiteen käyttö. Koska suurin osa lääkevalmisteiden synnyttämistä valoherkistyneisyysreaktioista on UVA-alueen aallonpituuksien aiheuttamaa, suositellaan käytettäväksi aurinkosuojaa, joka absorboi vahvasti UVA-alueella.

Potilaat, joiden ruokavaliolla on natriumrajoitus

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia noin 1000 mg (43 mmol) per annos laimennuksen jälkeen. Potilaiden, joilla on ruokavaliolla natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa, ja yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisillä.

In vitro -inhibitiotutkimukset

In vitro-tutkimukset yleisimmillä ihmisen sytokromi P450-isoensyymeillä (mukana CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) viittasivat mahdolliseen kliinisesti merkittävään, sekatyypiseen CYP1A2:n ja CYP2C8:n inhibitioon. Muita kliinisesti merkitseviä CYP-P450-vuorovaikutuksia ei havaittu.

Teofylliini: Kun teofylliini-lääkevalmistetta, jolla on kapea terapeuttinen indeksi ja joka metaboloituu pääasiassa CYP1A2:n kautta, annetaan yhdessä Pixuvrin kanssa, on olemassa teoreettinen huolenaihe, että tämän substraatin pitoisuus saattaa kasvaa, mikä johtaisi teofylliinitoksisuuteen.

Teofylliinipitoisuuksia tulee seurata huolellisesti samanaikaisen Pixuvri-hoidon aloitusta välittömästi seuraavien viikkojen aikana.

Varfariini metaboloituu osittain CYP1A2:n kautta. Siksi on olemassa teoreettinen huolenaihe, joka koskee tämän lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä ja metaboloitumisen estymisen vaikutusta sen tarkoitettuun toimintaan. Koagulaatioparametreja, erityisesti INR-arvoja, tulee seurata samanaikaisen Pixuvri-hoidon aloitusta välittömästi seuraavien päivien aikana.

Amitriptyliini, haloperidoli, klotsapiini, ondansetroni ja propranololi metaboloituvat CYP1A2:n kautta. Siksi on olemassa teoreettinen huolenaihe, että niiden samanaikainen käyttö Pixuvrin kanssa voi lisätä tämän lääkevalmisteen pitoisuuksia veressä.

Vaikka piksantronin CYP2C8:aa estävän vaikutuksen riskiä ei voitu varmistaa, ensisijaisesti CYP2C8:n kautta metaboloituvia aineita, kuten *repaglinidia, rosiglitatsonia tai paklitakselia*, samanaikaisesti annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta esimerkiksi huolellisella seurannalla mahdollisten haittavaikutusten varalta.

In vitro-tutkimusten perusteella piksantronin havaittiin olevan membraanikuljetusproteiinien P-gp/BRCP ja OCT1 substraatti, ja aineet, jotka estävät näitä kuljetusproteiineja, voivat mahdollisesti hidastaa piksantronin kulkeutumista maksaan ja sen poistumista elimistöstä. Verenkuva tulee seurata tarkasti, kun piksantronia annetaan samanaikaisesti aineiden kanssa, jotka estävät tällaisia kuljetusproteiineja. Näitä ovat esimerkiksi syklosporiini A tai takrolimuusi, joita käytetään yleisesti kontrolloimaan kroonista kääntheishyljintäreaktiota, sekä HIV-lääkkeet ritonaviiri, sakinaviiri tai nelfinaviiri.

Lisäksi on oltava varovainen, kun piksantronia annetaan jatkuvasti samaan aikaan effluksikuljetusta indusoivien aineiden, kuten rifampisiinin, karbamatsepiinin ja glukokortikoidien kanssa, sillä piksantronin poistuminen elimistöstä saattaa lisääntyä, mikä johtaisi systeemisen altistuksen pienenemiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Hedelmällisessä iässä olevia naisia kumppaneineen tulee neuvoa välttämään raskautta.

Naisten ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja piksantronin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Pixuvrin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö Pixuvri/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava Pixuvri-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Kun Pixuvria annettiin toistuvina annoksina koirille, vähimmillään 0,1 mg/kg/päivä, havaittiin annosriippuvaista kivesatrofiaa. Vaikutusta ei ole tutkittu ihmisillä. Muiden deoksiribonukleiinihappoa (DNA:ta) vahingoittavien aineiden tavoin Pixuvrin käyttöön voi liittyä hedelmällisyyden heikkenemistä. Vaikka vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole varmennettu, miespotilaita on hyvä neuvoa varmuuden vuoksi käyttämään ehkäisymenetelmää (mieluiten mekaanista) hoidon aikana ja kuusi kuukautta hoidon jälkeen, jotta uudet siittiöt ehtivät kypsyä. Pitkään kestävän hedelmättömyyden riskin varalta sperman varastointia tulee harkita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pixuvrin turvallisuutta arvioitiin 407 potilaalla.

Yleisin toksinen vaikutus oli luuydinsuppressio, erityisesti neutropenia. Vaikka kliinisiä seurauksia aiheuttavien, vakavien luuydinsuppressioiden ilmaantuvuus on suhteellisen alhainen, Pixuvri-hoitoa saaneita potilaita seurattiin tiiviisti usein teetetyllä verenkuvalla erityisesti neutropenian varalta. Vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli alhainen, eikä immuunivajaukseen liittyviä opportunistisia infektioita havaittu. Vaikka kongestiivisena sydämen vajaatoimintana ilmeneviä kardiotoxisuustapauksia näytti olevan odotettua vähemmän verrattaessa muihin samantapaisiin lääkkeisiin, kuten antrasykliineihin, subkliinisen kardiotoxisuuden arvioimiseksi suositellaan LVEF:n seuraamista joko isotooppiventrikulografialla (MUGA) tai kaikukardiografialla (ECHO). Piksantroni-hoidosta on kokemusta vain potilailla, joiden LVEF on ≥ 45 %, ja useimpien potilaiden LVEF oli ≥ 50 %. Kokemus Pixuvrin antamisesta potilaille, joilla on huomattavampaa sydämen vajaatoimintaa, on vähäistä, ja hoitoon tulisi ryhtyä vain kliinisen tutkimuksen puitteissa. Muut toksisuudet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, olivat yleensä harvinaisia, lieviä, ohimeneviä, hallittavissa sekä odotettuja potilailla, joita hoidetaan sytotoksisilla aineilla. Vaikutukset maksan tai munuaisten toimintaan olivat pieniä.

Haittavaikutustaulukko

Pixuvrille esitetyt haittavaikutukset ovat peräisin kaikkien päätökseen saatujen tutkimusten lopullisista tiedoista. Haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa 3 MeDRA-elinjärjestelmäluokituksen sekä esiintyvyyden mukaisesti. Esiintyvyyden luokitus: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3		
Pixuvrin käyttöön liittyvät haittavaikutukset päättyneistä Pixuvri-tutkimuksista yleisyyden mukaisesti		
Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Yleiset</i>	Neutropeeninen infektio, hengitystieinfektio, infektio, sepsis
	<i>Melko harvinaiset</i>	Keuhkoputkentulehdus, kandidiaasi, selluliitti, vyöruusu, meningiitti, kynsi-infektio, suun sieninfektio, huuliherpes, keuhkokuume, salmonella-gastroenteriitti, septinen shokki
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	<i>Melko harvinaiset</i>	Kasvaimen eteneminen Sekundaariset maligniteetit (mukaan lukien ilmoitukset AML- ja MDS-tapauksista)
Veri ja imukudos*	<i>Hyvin yleiset</i>	Neutropenia, leukopenia, lymfopenia, anemia, trombosytopenia
	<i>Yleiset</i>	Kuumeinen neutropenia, veren häiriöt
	<i>Melko harvinaiset</i>	Luuytimen vajaatoiminta, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinaiset</i>	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleiset</i>	Anoreksia, hypofosfatemia
	<i>Melko harvinaiset</i>	Hyperurikemia, hypokalsemia, hyponatremia
Psykkiset häiriöt	<i>Melko harvinaiset</i>	Ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriöt
Hermosto	<i>Yleiset</i>	Makuaistin häiriöt, parestesia, päänsärky, uneliaisuus
	<i>Melko harvinaiset</i>	Heitehuimaus, letargia
Silmät	<i>Yleiset</i>	Konjunktiviitti
	<i>Melko harvinaiset</i>	Silmien kuivuminen, keratiitti
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
Sydän*	<i>Yleiset</i>	Vasemman kammion toimintahäiriö, sydänsairaus, kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, haarakatkos, takykardia
	<i>Melko harvinaiset</i>	Arytmia
Verisuonisto	<i>Yleiset</i>	Kalpeus, verisuonen värimuutos, hypotensio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Laskimosairaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleiset</i>	Hengenahdistus, yskä
	<i>Melko harvinaiset</i>	Keuhkopussieffuusio, pneumoniitti, rinorrea
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu
	<i>Yleiset</i>	Suutulehdus, ripuli, ummetus, vatsakipu, suun kuivuminen, dyspepsia
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ruokatorvitulehdus, suun tuntoharhat, veristä vuotoa peräaukosta

Taulukko 3 Pixuvrin käyttöön liittyvät haittavaikutukset päättäneistä Pixuvri-tutkimuksista yleisyyden mukaisesti		
Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Maksa ja sappi	<i>Melko harvinaiset</i>	Hyperbilirubinemia, maksatoksisuus
Iho ja ihonalainen kudus*	<i>Hyvin yleiset</i>	Ihon värimuutokset, hiustenlähtö
	<i>Yleiset</i>	Punoitus, kynsisairaus, kutina
	<i>Melko harvinaiset</i>	Yöhikoilu, petekiat, makulaarinen ihottuma, ihon haavauma
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleiset</i>	Luusärky
	<i>Melko harvinaiset</i>	Nivelkipu, niveltulehdus, selkäsärky, lihasheikkous, luu-lihaskipu rinnassa, luuston ja lihaksiston jäykkyys, niskakipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Hyvin yleiset</i>	Kromaturia
	<i>Yleiset</i>	Proteinuria, hematuria
	<i>Melko harvinaiset</i>	Oliguria
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Melko harvinaiset</i>	Spontaani erektio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset</i>	Voimattomuus
	<i>Yleiset</i>	Väsytys, limakalvotulehdus, kuume, rintakipu, turvotus
	<i>Melko harvinaiset</i>	Vilunväreet, injektiokohdan kylmyys, paikallinen reaktio
Tutkimukset	<i>Yleiset</i>	Alaniiniaminotransferaasi koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla, veren alkalinen fosfataasi koholla, veren kreatiniini koholla
	<i>Melko harvinaiset</i>	Bilirubiinia virtsassa, veren fosfori koholla, veren urea koholla, gammaglutamyylitransferaasi koholla, neutrofiilimäärä koholla, painon aleneminen

* Alla lisätietoja haittavaikutuksesta

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologinen toksisuus ja neutropenian komplikaatiot

Hematologinen toksisuus oli useimmin havaittu toksisuus, mutta se on ollut yleensä helppo hallita tarpeen mukaan immunostimulanteilla ja verensiirroilla. Vaikka 3. ja 4. asteen neutropeniaa tavattiin satunnaistetussa tutkimuksessa useammin Pixuvria saaneilla, se oli useimmissa tapauksissa komplisoitumatonta eikä kumulatiivista, ja siihen liittyvän kuumeisen neutropenian tai infektioiden ilmaantuvuus oli pieni. Mikä tärkeää, kasvutekijätukea ei tarvittu rutiinomaisesti, ja punasolujen ja verihiutaleiden transfuusiot olivat harvinaisia. (katso kohta 4.4).

Kardiotoksisuus

PIX 301 -tutkimuksessa alentunut ejektiofraktio havaittiin 13 potilaalla (19,1 %) Pixuvri-ryhmässä. Yhdellätoista Pixuvri-valmisteella hoidetuista potilaista nämä olivat 1. tai 2. asteen tapahtumia, kahdella potilaalla astetta 3. Tapahtumat olivat ohimeneviä eivätkä riippuneet Pixuvri-annoksesta. Sydämen vajaatoimintatapahtumia (MedDRA-termit sydämen vajaatoiminta ja kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta) havaittiin kuudella (8,8 %) Pixuvri-hoitoa saaneella potilaalla (1. tai 2. astetta kahdella potilaalla, 3. astetta yhdellä potilaalla ja 5. astetta kolmella potilaalla). Kolmella Pixuvri-potilaalla (4,4 %) oli takykardia, arytmia, sinustakykardia tai bradykardia.

Sydämen lähtötason toiminnan arviointia isotooppiventrikulografiolla (MUGA) tai kaikukardiografiolla (ECHO) suositellaan, erityisesti, jos potilaalla on kasvaneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Toistuvia LVEF:n isotooppiventrikulografia- tai kaikukardiogramäärityksiä on

harkittava potilailla, joilla on sellaisia riskitekijöitä kuin aiempi suuri altistuminen antrasykliineille tai merkitsevä ennalta esiintyvä sydäntauti. (katso kohta 4.4).

Muita yleisiä toksisuuksia

Ihon värimuutokset ja kromaturia ovat tunnettuja Pixuvrin antamiseen liittyviä vaikutuksia, jotka johtuvat yhdisteen väristä (sininen). Ihon värimuutokset häviävät yleensä muutaman päivän kuluessa, kun lääkevalmiste poistuu kehosta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Pixuvrin yliannostuksesta ei ole raportteja.

Yksittäisiä piksantroniannoksia aina 158 mg:aan/m² asti annettiin suurenevin annoksin tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilman, että havaittiin annoksesta riippuvaa toksisuutta.

Yliannostustapauksessa suositellaan tukihoidotoimenpiteitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, antrasykliinit ja vastaavat aineet
ATC-koodi L01DB11

Vaikutusmekanismi

Pixuvrin vaikuttava aine on piksantroni, joka on sytotoksinen atsa-antraseenidioni.

Toisin kuin hyväksytyt antrasykliinit (doksorubisiini ym.) ja antraseenidionit (mitoksantroni), piksantroni on vain heikko topoisomeraasi II:n estäjä. Myös toisin kuin antrasykliinit tai antraseenidionit, piksantroni alkyloi DNA:ta suoraan muodostaen stabiileja DNA-addukteja ja aiheuttaen kaksoissäikeen katkeamia. Lisäksi, koska piksantronin rengasrakenteessa on mukana tyypiheteroatomi eikä siinä ole ketoniryhmiä, piksantronilla on vähemmän taipumusta tuottaa reaktiivisia happilajeja, sitoa rautaa ja muodostaa alkoholimetaboliitteja, joiden ajatellaan olevan antrasykliinien sydäntoksisuuden syy. Ainutlaatuisen rakenteensa vuoksi piksantroni aiheutti erittäin vähän sydäntoksisuutta doksorubisiiniin tai mitoksantroniin verrattuna koe-eläinmalleissa.

Vaiheen 1 tutkimusten ja yhdistelmähoitojen (vaihe 1/2) kattava retrospektiivinen farmakokineettinen/farmakodynaaminen populaatioanalyysi osoitti, että aika ilman taudin etenemistä ja 2. tai 3. asteen neutropenia liittyivät Pixuvri-altistukseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pixuvrin turvallisuutta ja tehoa yksittäishoitona arvioitiin satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli uusiutunut tai refraktorinen, aggressiivinen NHL. Nämä potilaat olivat saaneet hoitoja aiemmin ainakin kahdesti (PIX 301). Tutkimuksessa satunnaistettiin 140 potilasta (1:1) saamaan joko Pixuvri-hoitoa tai tutkijan valitsemaa yksittäistä kemoterapia-ainetta verrokkihaarassa. Potilaiden demografia ja lähtötilanteen tautiominaisuudet olivat hoitoryhmien välillä hyvin tasapainossa, eikä tilastollisesti merkitseviä eroja havaittu. Tutkimukseen osallistuneiden mediaani-ikä oli 59 vuotta, heistä 61 % oli miehiä, 64 % valkoihoisia, 76 %:lla oli lähtötilanteessa Ann Arbor -luokituksen vaiheen III/IV NHL, 74 %:lla oli IPI-pisteet ≥ 2 (IPI: International Prognostic Index) ja 60 % oli saanut ≥ 3 aiempaa kemoterapiaa.

Avaintutkimukseen ei otettu mukaan manttelisolulyymfoomaa sairastavia potilaita. PIX 301 -tutkimukseen osallistuvien potilaiden oli täytynyt olla herkkiä aiemmalle antrasykliinihoidolle (varmistettu tai varmistamaton täydellinen vaste [CR] tai osittainen vaste [PR]).

Aiemmin rituksimabilla hoidetuista potilaista on rajoitetusti tietoa (38 potilasta Pixuvri-haarassa ja 39 potilasta verrokkihaarassa).

Tuumorivasteen arvioi sokkoutettu, keskitetty, itsenäinen arviointiryhmä niiden standardoitujen kriteerien mukaisesti, joista oli päätetty NHL:lle kansainvälisessä työryhmässä. Pixuvrilla hoidetuilla potilailla havaittiin verrokkiryhmään nähden merkittävästi enemmän täydellisiä vasteita ja varmistamattomia täydellisiä vasteita (CR/CRu) ja korkeampi objektiivisten vasteiden määrä (ORR) (ks. taulukko 4).

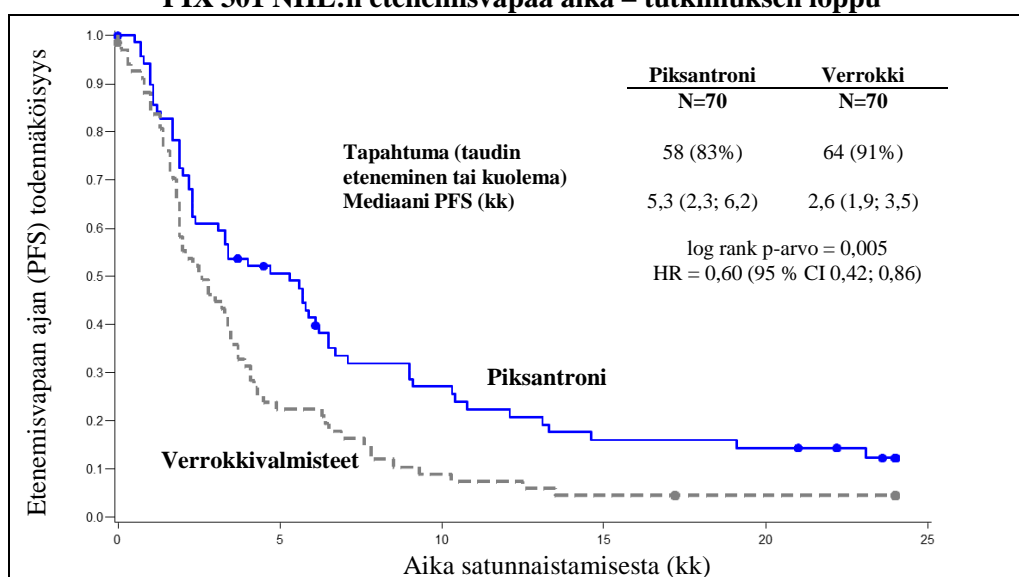
Taulukko 4						
Yhteenveto itsenäisen arviointiryhmän määrittämistä hoitovasteista (Intend-to-treat-populaatio)						
	Hoidon lopussa			Tutkimuksen lopussa		
	Pixuvri (n=70)	Verrokki (n=70)	p-arvo	Pixuvri (n = 70)	Verrokki (n = 70)	p-arvo
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
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 ja PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001

Fisherin testiä käytettiin vertaamaan osuuksia Pixuvri- ja verrokkikemoterapiaryhmissä.

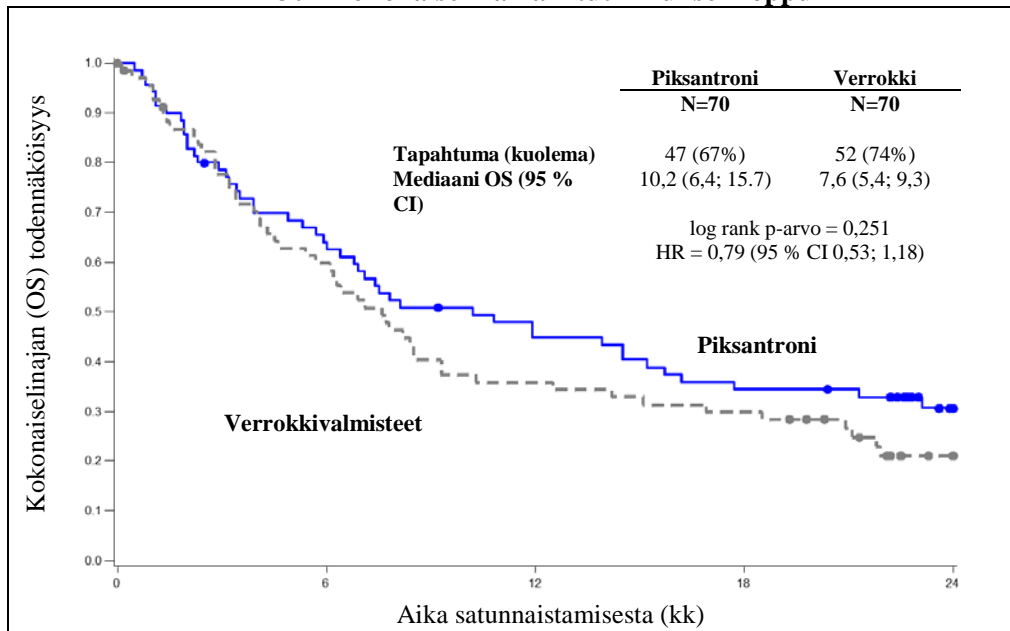
Pixuvri-valmisteella hoidetuilla potilailla osoitettiin verrokkivalmisteilla hoidettuihin potilaisiin verrattuna 40 %:n paraneminen taudin etenemisvapaassa ajassa (PFS); mediaaniaika taudin etenemiseen oli 2,7 kuukautta pitempi (riskitiheysuhde (HR) = 0,60; log-rank p-arvo = 0,005) (ks. kuva 1 alla).

Kokonaiselinajan (OS) mediaani oli Pixuvri-hoitoa saaneilla 2,6 kuukautta pitempi kuin verrokkihoitoa saaneilla (HR = 0,79; log-rank p = 0,25) (ks. kuva 2 alla).

Kuva 1
PIX 301 NHL:n etenemisvapaa aika – tutkimuksen loppu



Kuva 2
PIX 301 Kokonaiselinaika – tutkimuksen loppu



Rituksimabilla esihoidetuilla potilailla oli Pixuvrilla hoidettaessa edelleen verrokkivalmisteeseen nähden parempi kokonaishoitovaste (31,6 % Pixuvrilla vs. 17,9 % verrokilla) ja mediaaniaika taudin etenemiseen (3,3 kuukautta Pixuvrilla vs. 2,5 kuukautta verrokilla). Pixuvrin hyötyä ei kuitenkaan ole varmistettu käytettäessä 5:nen tai myöhemmän linjan hoitona potilaille, joiden edellinen hoito ei ole tehonnut, ja tästä potilasryhmästä on hyvin vähän tietoa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pixuvri-
valmisteen käytöstä lapsille, joiden ikä on alle 6 kuukautta, sillä perusteella, että NHL:ää ei esiinny
tässä pediatrisessa potilasryhmässä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Pixuvrin
käytöstä sellaisten NHL:ää sairastavien potilaiden hoidossa, joiden ikä on vähintään 6 kuukautta mutta
alle 18 vuotta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta
odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta
koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen piksantronin plasmakonsentraatiot olivat korkeimmillaan infuusion
lopussa ja laskivat sitten polyeksponentiaalisesti. Pixuvrin farmakokinetiikka oli annoksesta
riippumatonta välillä 3 mg/m² - 105 mg/m², eikä siinä havaittu oleellisia muutoksia, annettiinpa lääke
monoterapiana tai yhdistelmähoitotutkimuksissa. Keskimääräiset altistukset yksittäishoitona olivat
seuraavanlaiset:

Pixuvri-annos (mg/m ²)	Potilasmäärä	AUC (0-24h) (ng.h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Farmakokineettisten tietojen populaatioanalyysissä kohdeannokselle 50 mg/m² piksantronia saatiin 28 päivän hoitajakson mediaanialtistukseksi 6320 ng.h/ml (90 %:n luottamusväli, 5990–6800 ng.h/ml), kun potilaat saivat 3 annosta 4 viikon jakson aikana.

Jakautuminen

Pixuvrilla on suuri jakautumistilavuus, 25,8 l, ja se sitoutuu plasmaproteiineihin noin 50-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Asetyloidut metaboliitit ovat piksantronin pääasiallisia biotransformaatiotuotteita. Piksantronin konversio asetyloiduksi metaboliiteiksi joko NAT1- tai NAT2-entsyymien kautta oli kuitenkin hyvin vähäistä *in vitro*. Yhdiste erittyi ihmisen virtsaan etupäässä muuttumattomana. Virtsaasta löydettiin vain hyvin pieniä määriä faasin I ja faasin II asetyloituja metaboliitteja. Näin ollen metaboloituminen ei näytä olevan tärkeä eliminaatioreitti piksantronille. Asetyloidut metaboliitit olivat farmakologisesti epäaktiivisia ja metabolisesti stabiileja.

Eliminaatio

Piksantronin kokonaispuhdistuma plasmasta, 72,7 l/h, on kohtalainen tai nopea. Hidas munuaiseryitys vastasi vain kymmentä prosenttia annetusta annoksesta 0–24 tunnissa. Terminaalinen puoliintumisaika vaihteli 14,5 tunnista 44,8 tuntiin, ja keskiarvo oli 23,3 ± 8,0 (n = 14, CV = 34 %) ja mediaani 21,2 tuntia. Munuaispuhdistuman vähäisestä osuudesta johtuen puhdistuma plasmasta tapahtuu etupäässä munuaisten ulkopuolella. Pixuvri saattaa metaboloitua maksassa ja/tai erittyä sappeen. Koska piksantronin metabolia vaikuttaa olevan vähäistä, muuttumattoman piksantronin sappieritys saattaa olla pääasiallinen eliminoitumisreitti. Maksapuhdistuma on suunnilleen samaa luokkaa kuin maksan plasmavirtaus, mikä viittaa korkeaan ekstrahointisuhteeseen maksassa ja siten tehokkaaseen kanta-aineen (vaikuttavan aineen) eliminointiin. Piksantronin aktiivinen soluunotto maksassa välittyy mahdollisesti OCT1-kuljettimien kautta, ja erityistä sappeen välittävät mahdollisesti P-gp ja BCRP.

Piksantronilla on vain heikko tai olematon kyky inhiboida P-gp:n, BCRP:n ja BSEP:n kuljetusmekanismeja *in vitro*.

Piksantroni inhiboi OCT1-välitteistä metformiinkuljetusta *in vitro*, mutta sen ei uskota inhiboivan OCT1:a *in vivo* kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Piksantroni oli huono OATP1B1:n ja OATP1B3:n soluunottokuljettimien estäjä *in vitro*.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Piksantronin farmakokinetiikka osoittautui lineaariseksi laajalla annosalueella, 3 mg/m² - 105 mg/m².

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Plasman piksantronialtistuksen ja neutrofiilimäärien välillä on havaittu yhteys.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun hiirille annettiin laskimonsisäisesti 29 mg/kg ja 38 mg/kg Pixuvria yksittäisannoksena, seurasi välitön kuolema (114 mg/m², LD10). Veren valko- ja punasolujen määrissä havaittiin laskua, ja luuytimessä, pernassa, munuaisissa ja kiveksissä havaittiin muutoksia. Samantapaisia tuloksia saatiin

rotilla, sekä koirilla 116 mg/m²:n annoksilla. Koirilla havaittiin takykardiaa ja EKG- muutoksia heti hoidon jälkeen.

Hiirien, rottien ja koirien toistetuilla annoksilla suoritetuissa tutkimuksissa päälöydökset olivat myelotoksisuus, munuaistoksisuus (paitsi koirilla) ja kivesvauriot.

Kun Pixuvria annettiin koirille 0,5–0,9 mg/kg kuuden hoitosyklin ajan, se ei aiheuttanut kuolemaa eikä vakavia kliinisiä löydöksiä, mukaan lukien EKG-muutokset tai muutokset kehon painossa. Urokset olivat herkempiä hoidolle mitä tuli veren valkosolu- ja verihiutalemäärien pienemiseen (ohimenevä) ja imusoluvajeeseen (pernassa ja kateenkorvassa) sekä sytotoksiselta aineelta odotettavaan ilmeiseen toksisuuteen lisääntymiselimissä. Farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu huomattavia eroja urosten ja naaraiden välillä lukuun ottamatta naaraiden ohimenevää kasvanutta altistumista kolmannen hoitosyklin jälkeen. Uroksilla altistuminen oli kuitenkin jonkin verran suurempaa kuin naarailla.

Koirilla hoito ei vaikuttanut sydämeen; EKG-muutoksia ei havaittu hoidon missään vaiheessa, eikä makropatologiassa tai histopatologiassa havaittu muutoksia sydämessä. Munuaisten toiminta ja histologia eivät myöskään muuttuneet 4 viikon tai 26 viikon tutkimuksissa.

Pixuvrin sydäntoksisuutta verrattiin aktiivisuudeltaan vastaaviin doksorubisiini- ja mitoksantroniannoksiin ennalta hoitamattomissa ja aikaisemmin doksorubisiinillä hoidetuissa hiirissä. Pikantronidimaleaatin anto korkeintaan 27 mg/kg:n annoksena kahdesti viikossa neljän viikon ajan ei aiheuttanut sydäntoksisia vaikutuksia, kun mitoksantroni taas oli odotetusti sydäntoksinen kaikilla testatuilla annoksilla (0,6, 1,6 ja 1,5 mg/kg). Pixuvri aiheutti vähäistä nefropatiaa. Pixuvrin havaittiin myös olevan hyvin lievästi sydäntoksinen käytettäessä toistuvia hoitosyklejä samoilla annoksilla.

Genotoksisuustutkimukset vahvistivat klastogeenisten vaikutusten mahdollisuuden nisäkässoluissa *in vitro* ja *in vivo*. Pixuvri oli mutageeninen Amesin testissä, lisäsi kromosomipoikkeavuuksien määrää ihmisen lymfosyyteissä ja lisäsi mikrotumia sisältävien solujen esiintymistäajuutta *in vivo*.

Rotilla ja kaneilla Pixuvri aiheutti toksisuutta emolle ja sikiölle niinkin alhaisilla pitoisuuksilla kuin 1,8 mg/kg, joka annettiin tiineyden päivinä 9–11; suuremmat annokset johtivat raskauden keskeytymiseen ja alkion täydelliseen resorptioon. Alkiotoksisuuden piirteitä olivat sikiön alentunut paino, sikiön epämuodostumat ja epätäydellinen tai viivästynyt sikiön luutuminen. Pixuvrilla ei suoritettu pitkäkestoisia eläintutkimuksia valmisteen karsinogeenisen potentiaalin määrittämiseksi. Paikallista siedettävyyttä ei tutkittu.

Pixuvrin on osoitettu aiheuttavan fototoksisia vaikutuksia 3T3-soluissa *in vitro*.

Hiirillä tehdyssä kantasoluryhmien muodostumisen yksiköitä mittaavassa tutkimuksessa Pixuvrin ja mitoksantronin myelotoksisuudet olivat samankaltaiset, kun niitä annettiin LD10-annoksina (pikantronidimaleaatti 38 mg/kg ja mitoksantroni 6,1 mg/kg).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Laktoosimonohydraatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Suolahappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

5 vuotta

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos

Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajalle huoneenlämmössä (15 °C - 25°C) alttiina päivänvalolle, polyeteenistä (PE) valmistetuissa, infuusionesteille tarkoitetuissa standardipusseissa.

Mikrobiologiselta kannalta liuos tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttöliuoksen säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tule normaalisti ylittää 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa, paitsi jos käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen on tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

I-typin lasista valmistettu injektio pullo, jossa on harmaa butyylikumitulppa, alumiinisinetti ja punainen muovikorkki ja joka sisältää 50 mg piksantronidimaleaattia vastaten 29 mg:aa piksantronia. Pakkauskoko: 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen

Saata kukin 29 mg:n injektio pullo käyttökuntoon aseptisesti 5 ml:lla injektointiin tarkoitettua 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta. Kylmäkuivatun jauheen pitäisi liueta täysin 60 sekunnissa, kun pulloa ravistetaan. Tuloksena on tummansininen kantaliuos, jossa piksantronin pitoisuus on 5,8 mg/ml.

Vedä injektio pullosta aseptisesti tarvitsemasi tilavuus (eli tilavuus, jolla saat annosta vastaavan milligrammamäärän 5,8 mg/ml:n liuoksesta) ja siirrä vetämäsi kantaliuos infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml injektointiin tarkoitettua 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta. Piksantronin lopullisen pitoisuuden infuusiopussissa tulee olla alle 580 mikrogrammaa/ml, mikä lasketaan pussiin lisätyn käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen määrän pohjalta. Yhteensopivuutta muiden laimentimien kanssa ei ole määritetty. Sekoita infuusiopussin sisältö huolellisesti kantaliuoksen siirron jälkeen. Laimennetun liuoksen tulisi olla kirkas ja tummansininen.

Kun laimennettua Pixuvri-liuosta annetaan potilaalle, tulee laskimolinjaan laittaa huokoskooltaan 0,2 µm:n polyeetterisulfonisuodatin.

Pixuvri on sytotoksinen aine. Vältä sen joutumista silmiin ja iholle. Käytä käsineitä, kasv suojausta ja suojalaseja, kun käsittelet Pixuvria ja kun suoritat dekontaminaatio toimenpiteitä.

Erityiset varotoimet hävittämiselle

Pixuvri on kertakäyttöinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte, kuten käyttökuntoon saattamisessa, laimentamisessa ja lääkkeen antamisessa käytetyt tarvikkeet, on hävitettävä paikallisten, sytotoksisille aineille tarkoitettujen vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CTI Life Sciences Limited
Highlands House
Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire RG7 1NT
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/764/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. toukokuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 28.8.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.