

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pixuvri 29 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži količinu piksantrondimaleata koja odgovara 29 mg piksantrona.

Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži količinu piksantrondimaleata koja odgovara 5,8 mg piksantrona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 39 mg natrija.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, ovaj lijek sadrži otprilike 1 g (43 mmol) natrija po dozi, što odgovara 50% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Liofilizirani prašak tamnoplave boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pixuvri je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s višekratno relapsirajućim ili refraktornim agresivnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomima (NHL). Korist od liječenja piksantronom nije utvrđena u bolesnika kod kojih se on koristio kao peta ili kasnija linija kemoterapije a koji su bili refraktorni na prethodnu terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Pixuvri smiju primjenjivati samo liječnici koji su iskusni u korištenju antineoplastičkih tvari i rade u uvjetima u kojima postoji mogućnost redovitog praćenja kliničkih, hematoloških i biokemijskih parametara za vrijeme i nakon terapije (vidjeti dio 6.6).

Doziranje

Preporučena doza iznosi 50 mg/m² piksantrona 1., 8., i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja, do ukupno 6 ciklusa.

Napomena:

U EU se preporučena doza odnosi na djelatnu tvar (piksantron) u obliku baze. Izračun pojedinačne doze koju treba primijeniti pojedinom bolesniku mora se temeljiti na jačini rekonstituirane otopine koja sadrži 5,8 mg/ml piksantrona i preporučenoj dozi od 50 mg/m². U nekim ispitivanjima i objavljenim radovima preporučena doza se temelji na djelatnoj tvari u obliku soli (piksantrondimaleatu).

Dozu ipak treba prilagoditi prije početka svakog ciklusa liječenja na temelju najlošijih nalaza krvne slike ili maksimalne toksičnosti zabilježenih tijekom prethodnog ciklusa liječenja. Količinu Pixuvri u miligramima koju treba primijeniti na bolesniku treba odrediti na temelju njegove tjelesne površine (BSA, engl. *body surface area*). Za određivanje BSA koriste se standardne tablice za izračun BSA pri čemu u izračunu treba koristiti tjelesnu težinu bolesnika izmjerenu prvog dana svakog ciklusa.

Savjetuje se oprezno doziranje u pretilih bolesnika, budući da su podaci o korištenju BSA u doziranju lijekova kod ove skupine ograničeni.

Smjernice za prilagođavanje doze

Prilagodbu doze i vrijeme primjene sljedeće doze treba odrediti na temelju kliničke prosudbe, ovisno o stupnju i trajanju mijelosupresije. Kod sljedećih ciklusa liječenja prethodna doza obično može biti ponovljena ako se broj leukocita i trombocita obnovio na zadovoljavajuću razinu.

Ako je na 1. dan bilo kojeg ciklusa liječenja apsolutni broj neutrofila (ABN) $< 1,0 \times 10^9/l$, ili je broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$ preporučuje se liječenje odgoditi dok se apsolutni broj neutrofila ne popravi do $\geq 1,0 \times 10^9/l$, a broj trombocita do $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tablica 1 i Tablica 2 preporučene su smjernice za prilagodbu doze 8. i 15. dana 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Tablica 1			
Prilagodba doze zbog hematološke toksičnosti 8. i 15. dana bilo kojeg ciklusa liječenja			
Stupanj	Broj trombocita	Broj neutrofila (ABN)	Prilagodba doze
1-2	DGN* – $50 \times 10^9/l$	DGN* – $1,0 \times 10^9/l$	Bez promjene doze ili rasporeda primjene
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Odgoditi primjenu do oporavka broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ i ABN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Odgoditi primjenu do oporavka broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ i ABN** $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Smanjiti dozu za 20%.
* DGN: Donja granica normalnih referentnih vrijednosti			
** ABN: Apsolutni broj neutrofila			

Tablica 2	
Prilagodbe doze zbog nehematološke toksičnosti	
Toksičnost	Prilagodba
Svaka lijekom izazvana nekardijalna toksičnost stupnja 3 ili 4, osim mučnine i povraćanja	Odgoditi terapiju do oporavka na stupanj 1. Smanjiti dozu za 20%.
Svaka kardiovaskularna toksičnost stupnja 3 ili 4 prema NYHA* ili trajno smanjena LVEF**	Odgoditi terapiju i pratiti do oporavka. Razmotriti prekid terapije zbog trajnog smanjenja LVEF** za $\geq 15\%$ od početnih vrijednosti.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pixuvri u djece u dobi < 18 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebno posebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (starosti ≥ 65 godina).

Oštećena funkcija bubrega

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pixuvri u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nisu ustanovljene. Bolesnici s razinom serumskog kreatinina $> 2 \times$ gornje granice referentnih vrijednosti isključeni su iz randomiziranih ispitivanja. Stoga Pixuvri treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pixuvri u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nisu ustanovljene. Pixuvri treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. Pixuvri se ne preporučuje primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem ekskrecijske funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici lošeg funkcionalnog stanja

Trenutno nema podataka o sigurnoj i djelotvornoj primjeni ovog lijeka u bolesnika lošeg funkcionalnog stanja (prema ECOG > 2) Potreban je oprez pri liječenju ovih bolesnika.

Način primjene

Pixuvri je namijenjen isključivo za intravensku primjenu. Sigurnost intratekalne primjene još nije ustanovljena.

Pixuvri je namijenjen za primjenu u obliku spore intravenske infuzije (kroz najmanje 60 minuta) uz korištenje infuzijskog filtra, ali tek nakon što je prethodno rekonstituiran dodavanjem 5 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekcije (fiziološkom otopinom) te naknadno dodatno razrijeđen 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida za injekcije (fiziološkom otopinom) do konačnog volumena od 250 ml.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na piksantrondimaleat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Imunizacija živim virusnim cjepivima
- Jaka supresija koštane srži
- Teški poremećaj jetrene funkcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije svake prve primjene lijeka Pixuvri potrebno je učiniti i pažljivo procijeniti novi nalaz kompletne krvne slike, serumske razine ukupnog bilirubina, serumske razine ukupnog kreatinina i provjeru srčane funkcije mjerenjem ejskijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF).

Mijelosupresija

Može nastupiti teška mijelosupresija. Bolesnici koji su primali Pixuvri skloni su razviti mijelosupresiju (neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija i limfopenija) koja se prvenstveno manifestira neutropenijom. Uz preporučene doze i raspored primjene, neutropenija je obično prolazna, dostižući najniže vrijednosti između 15. i 22. dana od primjene 1., 8. i 15. dana ciklusa, i obično se oporavlja do 28. dana.

Potrebno je pažljivo pratiti broj krvnih stanica, uključujući leukocite, eritrocite, trombocite i apsolutni broj neutrofila. Rekombinantni hematopoetski faktor rasta može se primijeniti prema važećim smjernicama ustanove u kojoj se terapija provodi ili ESMO-a (*European Society for Medical Oncology*). Treba razmotriti i potrebu prilagodbe doze (vidjeti dio 4.2).

Kardiotoksičnost

Za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Pixuvri mogu nastupiti promjene srčane funkcije uključujući sniženje LVEF ili fatalno kongestivno zatajenje srca.

Aktivna ili pritajena kardiovaskularna bolest, ranija terapija antraciklinima ili antracendionima, ranija ili istovremena terapija zračenjem medijastinalnog područja ili istovremena primjena drugih kardiotoksičnih lijekova mogu povećati rizik za kardiotoksičnost. Kardiotoksičnost lijeka Pixuvri može nastupiti bez obzira postoje li faktori kardiološkog rizika ili ne.

Kod bolesnika sa srčanom bolešću ili s postojećim kardiološkim faktorom rizika, kao što je početna vrijednost LVEF < 45% utvrđena pomoću MUGA-snimanja radionuklidima (engl. *MULTIGATED radionuclide*), klinički značajnim kardiovaskularnim poremećajem (stupnja 3 ili 4 prema New York Heart Association [NYHA]), infarktom miokarda u zadnjih 6 mjeseci, teškom aritmijom, nekontroliranom hipertenzijom, nekontroliranom anginom pektoris ili ranijom terapijom kumulativnim dozama doksorubicina ili njegovog ekvivalenta koje prelaze 450 mg/m², potrebno je pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi od terapije prije samog započinjanja liječenja lijekom Pixuvri.

Potrebno je pratiti srčanu funkciju prije početka i tijekom liječenja lijekom Pixuvri. Ako se tijekom liječenja pojave znakovi kardiotoksičnosti, prije nastavka terapije mora se odvagnuti odnos koristi i rizika.

Sekundarni malignitet

Razvoj hematoloških maligniteta, kao što su sekundarna akutna mijeloična leukemija (AML) ili mijelodisplastični sindrom (MDS), poznat je rizik povezan s liječenjem antraciklinima i drugim inhibitorima topoizomerase II. Pojava sekundarnih maligniteta, uključujući AML i MDS, može se javiti za vrijeme ili poslije liječenja lijekom Pixuvri.

Infekcija

Infekcije, uključujući pneumoniju, celulitis, bronhitis i sepsu zabilježene su tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8). Infekcije su bile povezane s hospitalizacijom, septičkim šokom i smrću. Bolesnici s neutropenijom osjetljiviji su na infekcije, iako u kliničkim ispitivanjima nije bilo porasta incidencije atipičnih infekcija teških za liječenje, kao što su sistemske gljivične infekcije ili oportunističke infekcije mikroorganizmima poput *Pneumocystis jirovecii*.

Pixuvri se ne smije primijeniti u bolesnika s aktivnom, teškom infekcijom ili u pacijenata s recidivirajućim ili kroničnim infekcijama u anamnezi ili koji su u takvom zdravstvenom stanju koje može pogodovati nastanku ozbiljnih infekcija.

Sindrom lize tumora

Piksantron može inducirati nastanak hiperuricemije kao posljedicu brzog katabolizma purina koji prati brzu lizu tumorskih stanica (sindrom lize tumora) izazvanu lijekovima i može dovesti do disbalansa elektrolita, koji pak može uzrokovati oštećenje bubrega. U bolesnika s visokim rizikom za pojavu lize tumora (povišeni LDH, tumor velikog volumena, visoka početna vrijednost mokraćne kiseline ili fosfata u serumu) potrebno je nakon terapije provjeriti razinu mokraćne kiseline, kalija, kalcija, fosfata i kreatinina u krvi. Hidracija, alkalizacija urina i profilaktička primjena alopurinola ili drugih spojeva za sprječavanje hiperuricemije mogu smanjiti potencijalne komplikacije sindroma lize tumora.

Imunizacija

Imunizacija provedena za vrijeme terapije lijekom Pixuvri može biti neučinkovita. Imunizacija cjepivima sa živim virusima je kontraindicirana zbog imunosupresije povezane s primjenom lijeka Pixuvri (vidjeti dio 4.3).

Ekstravazacija

U slučaju ekstravazacije davanje lijeka treba odmah prekinuti i nastaviti ga u drugoj veni. Budući da Pixuvri nema svojstva iritansa, rizik za pojavu lokalne reakcije nakon ekstravazacije je nizak.

Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Potencijalni rizik za pojavu fotosenzitivnih reakcija utemeljen je na podacima dobivenim *in vitro* i *in vivo* pretkliničkim ispitivanjima. U programu kliničkih ispitivanja opisan je jedan slučaj fotosenzitivne reakcije, koji se smatrao ne-ozbiljnim te je ishod nuspojave bio oporavak. Iz predostrožnosti bolesnike bi trebalo ipak savjetovati da koriste mjere zaštite od sunca, uključujući nošenje zaštitne odjeće i korištenje krema za sunčanje. Budući da većina fotosenzitivnih reakcija uzrokovanih lijekovima nastaje djelovanjem svjetlosnih zraka valnih duljina koje pripadaju rasponu UV-A, preporučuju se kreme za sunčanje s visokim UV-A zaštitnim faktorom.

Bolesnici na dijeti s ograničenjem unosa soli

Ovaj lijek, nakon razrjeđenja, sadrži oko 1000 mg (43 mmol) natrija po dozi. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenjem unosa soli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod ljudi nisu zabilježene interakcije s drugim lijekovima i nisu provedena ispitivanja interakcija.

In vitro ispitivanja inhibicije

In vitro ispitivanja s najčešćim izoenzimima citokroma P450 u ljudi (uključujući CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, i 3A4), pokazala su moguću inhibiciju miješanog tipa s CYP1A2 i CYP2C8 koja može biti od kliničkog značaja. Druge klinički značajne interakcije s enzimima skupine CYP450 nisu primijećene.

Teofilin: kada se istovremeno primjenjuje teofilin, lijek uskog terapijskog indeksa, a koji se prvenstveno metabolizira pomoću CYP1A2, postoji teoretska mogućnost porasta koncentracije teofilina i njegove posljedične toksičnosti. Razinu teofilina treba pažljivo pratiti u tjednima neposredno nakon početka njegove istovremene primjene s lijekom Pixuvri.

Varfarin se djelomično metabolizira pomoću CYP1A2, zbog toga kod istovremene primjene postoji teoretska mogućnost učinka inhibicije njegovog metabolizma na očekivano djelovanje. Potrebno je pratiti koagulacijske parametre, posebice INR (engl. *international normalised ratio*), već prvih dana nakon započetog istovremenog liječenja lijekom Pixuvri i varfarinom.

Amitriptilin, *haloperidol*, *klozapin*, *ondansetron* i *propranolol* metaboliziraju se pomoću CYP1A2, stoga postoji teoretska mogućnost da istovremena primjena lijeka Pixuvri može povećati koncentracije ovih lijekova u krvi.

Iako se rizik od inhibicije CYP2C8 piksantronom ne može sa sigurnošću utvrditi, potreban je oprez kod istovremene primjene s tvarima koje se prvenstveno metaboliziraju pomoću CYP2C8, kao što su *repaglinid*, *rozigitazon* ili *paklitaksel*, uz pažljivo praćenje pojave nuspojava.

Na temelju *in vitro* ispitivanja utvrđeno je da je piksantron supstrat proteina P-gp/BCRP i OCT1 koji sudjeluju u membranskom transportu, a tvari koje inhibiraju ove transportne proteine imaju sposobnost smanjiti preuzimanje (engl. *uptake*) piksantrona u jetru i učinkovitost njegovog izlučivanja. Potrebno je pažljivo pratiti kompletnu krvnu sliku kada se piksantron istovremeno primjenjuje s tvarima koje inhibiraju ove transportere, kao što su ciklosporin A ili takrolimus, koji se obično koriste kod kontrole kronične bolesti transplantata protiv domaćina (GvHD) ili anti-HIV lijekovima ritonavrirom, sakvinavirom ili nelfinavirom.

Nadalje, oprez je potreban i kad se piksantron kontinuirano primjenjuje zajedno s induktorima efluksnih transportera, kao što su rifampicin, karbamazepin i glukokortikoidi, budući da izlučivanje piksantrona može biti povećano s posljedičnim smanjenjem sistemske ekspozicije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi i njihovim partnerima treba savjetovati izbjegavanje trudnoće.

I žene i muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni piksantrona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Pixuvri tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se Pixuvri/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Pixuvri.

Plodnost

Nakon ponovljenih primjena lijeka Pixuvri već u niskim dozama od 0,1 mg/kg/dan, zabilježena je atrofija testisa u pasa, ovisna o dozi. Ovaj učinak nije ispitan kod ljudi. Kao i drugi lijekovi iz skupine tvari koje oštećuju deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK), Pixuvri može biti povezan s oštećenjem plodnosti. Iako ovaj učinak na plodnost još nije provjeren, radi opreza se muškim bolesnicima savjetuje koristiti metode kontracepcije (po mogućnosti u obliku barijere) za vrijeme liječenja i u razdoblju od 6 mjeseci nakon liječenja, kako bi se omogućilo sazrijevanje novih spermatozoida. Da bi se izbjegao rizik dugotrajne neplodnosti treba razmotriti mogućnost pohrane sperme u banku sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije poznato utječe li Pixuvri na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešća toksična reakcija je supresija koštane srži, posebno njene neutrofilne loze. Iako je incidencija teške supresije koštane srži s kliničkim posljedicama relativno rijetka, bolesnici koji su liječeni lijekom Pixuvri pažljivo su praćeni čestim provjerama krvne slike, naročito na pojavu znakova neutropenije. Incidencija teških infekcija bila je niska, a oportunističke infekcije povezane s kompromitiranim imunološkim odgovorom nisu zabilježene. Iako se čini da je pojava kardijalne toksičnosti, koja se manifestira kroničnim zatajenjem srca, manja nego bi se to moglo očekivati sa srodnim lijekovima kao što su to antraciklini, preporučuje se praćenje LVEF pomoću MUGA-snimki ili UZV-a radi ocjene subkliničkih znakova kardiotoksičnosti. Iskustva s piksantronom u bolesnika čija je vrijednost LVEF $\geq 45\%$ su ograničena; većina je bolesnika imala vrijednosti $\geq 50\%$. Iskustva s primjenom lijeka Pixuvri u bolesnika sa značajnije kompromitiranom srčanom funkcijom su ograničena te ga kod takvih bolesnika treba primjenjivati samo u kontekstu kliničkog ispitivanja. Drugi znakovi toksičnosti poput mučnine, povraćanja i proljeva bili su općenito neučestali, blagi i prolazni, podnošljivi i očekivani za bolesnike koji se liječe citotoksičnim lijekovima. Učinak na jetrenu i bubrežnu funkciju bio je minimalan.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene uz primjenu lijeka Pixuvri potječu iz konačnih rezultata svih dovršenih ispitivanja s jednim lijekom ($n = 197$). Nuspojave su navedene u Tablici 3 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave povezane s primjenom lijeka Pixuvri zabilježene u dovršenim ispitivanjima lijeka Pixuvri kao jedinog lijeka, prema učestalosti		
Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	<i>Često</i>	Infekcija zbog neutropenije, infekcija dišnih puteva, infekcija, sepsa
	<i>Manje često</i>	Bronhitis, kandidijaza, celulitis, herpes zoster, meningitis, infekcija noktiju, gljivična infekcija usne šupljine, herpes usne šupljine, upala pluća, gastroenteritis uzrokovan salmonelom, septički šok
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<i>Manje često</i>	Progresija neoplazme Sekundarni malignitet (uključujući izvješća o AML-u i MDS-u)
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	<i>Vrlo često</i>	Neutropenija, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija
	<i>Često</i>	Febrilna neutropenija, poremećaj krvi
	<i>Manje često</i>	Zatajenje koštane srži, eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često</i>	Preosjetljivost na lijek
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Često</i>	Anoreksija, hipofosfatemija
	<i>Manje često</i>	Hiperuricemija, hipokalcemija, hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Manje često</i>	Anksioznost, nesаница, poremećaj spavanja
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često</i>	Poremećaji osjeta okusa, parestezija, glavobolja, somnolencija
	<i>Manje često</i>	Omaglica, letargija
Poremećaji oka	<i>Često</i>	Konjunktivitis
	<i>Manje često</i>	Suho oko, keratitis
Poremećaji uha i labirinta	<i>Manje često</i>	Vrtoglavica
Srčani poremećaji*	<i>Često</i>	Poremećaj rada lijeve klijetke, srčani poremećaj, kongestivno zatajenje srca, blok grane srčanog snopa, tahikardija
	<i>Manje često</i>	Aritmija
Krvožilni poremećaji	<i>Često</i>	Bljedoća, promjena boje vena, hipotenzija
	<i>Manje često</i>	Poremećaj vena
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Često</i>	Dispneja, kašalj
	<i>Manje često</i>	Pleuralni izljev, pneumonitis, curenje iz nosa
Poremećaji probavnog sustava	<i>Vrlo često</i>	Mučnina, povraćanje
	<i>Često</i>	Stomatitis, proljev, konstipacija, abdominalna bol, suha usta, dispepsija
	<i>Manje često</i>	Ezofagitis, oralna parestezija, krvarenje iz rektuma
Poremećaji jetre i žuči	<i>Manje često</i>	Hiperbilirubinemija, hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	<i>Vrlo često</i>	Promjena boje kože, alopecija
	<i>Često</i>	Eritem, poremećaj noktiju, svrbež
	<i>Manje često</i>	Noćno znojenje, petehije, makularni osip, kožni vrijedovi
Poremećaji mišićno-koštanog	<i>Često</i>	Koštana bol

Tablica 3 Nuspojave povezane s primjenom lijeka Pixuvri zabilježene u dovršenim ispitivanjima lijeka Pixuvri kao jedinog lijeka, prema učestalosti		
Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
sustava i vezivnog tkiva	<i>Manje često</i>	Artralgija, artritis, bol u leđima, mišićna slabost, mišićno-koštana bol u prsnom košu, mišićno-koštana ukočenost, bol u vratu, bol u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Vrlo često</i>	Kromaturija
	<i>Često</i>	Proteinurija, hematurija
	<i>Manje često</i>	Oligurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<i>Manje često</i>	Spontana erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često</i>	Astenija
	<i>Često</i>	Umor, upala sluznica, pireksija, bol u prsnom košu, edem
	<i>Manje često</i>	Zimica, osjećaj hladnoće na mjestu injekcije, lokalna reakcija
Pretrage	<i>Često</i>	Povišena alanin-aminotransferaza, povišena aspartat-aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen kreatinin u krvi
	<i>Manje često</i>	Bilirubin u urinu, povišen fosfor u krvi, povišena urea u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza, povišen broj neutrofila, pad tjelesne težine

* rasprava o nuspojavama u nastavku

Opis odabranih nuspojava

Hematološka toksičnost i komplikacije neutropenije

Hematološka toksičnost je najčešća primijećena toksičnost, ali općenito govoreći, može se lako kontrolirati primjenom čimbenika stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i transfuzijom prema potrebi. U randomiziranim ispitivanjima, neutropenija stupnja 3-4 bila je češća u skupinama koje su primale Pixuvri. U većini slučajeva bila je nekomplikirana, nekumulativna i povezana s niskom incidencijom febrilne neutropenije ili infekcija, bez smrtnog ishoda. Važno je napomenuti da nije rutinski zahtijevala potpuno liječenje faktorom rasta, a transfuzije eritrocita i trombocita nisu bile česte. (Vidjeti dio 4.4)

Kardijalna toksičnost

U ispitivanju PIX 301, u skupini koja je primala Pixuvri smanjena ejijska frakcija pojavila se u 13 bolesnika (19,1%). U 11 bolesnika liječenih lijekom Pixuvri ovi su događaji bili stupnja 1-2, a u 2 bolesnika stupnja 3. Događaji su bili prolazni i nisu ovisili o primijenjenoj dozi lijeka Pixuvri. Zatajenje srca (prema MedDRA terminologiji zatajenje srca, akutno zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) pojavilo se u 6 bolesnika (8,8%) liječenih lijekom Pixuvri (2 bolesnika stupnja 1-2, 1 bolesnik stupnja 3 i 3 bolesnika stupnja 5, od čega se za 2 smatralo da nije povezano). Tri bolesnika u skupini lijeka Pixuvri (4,4%) imala su tahikardiju, supraventrikularnu tahikardiju, aritmiju, sinusnu tahikardiju ili bradikardiju. Većina bolesnika su primili doksorubicin ili ekvivalent u dozi do 450 mg/m².

Preporučuje se procjena osnovnog polaznog kardiološkog stanja pomoću MUGA-snimki ili UZV-a, posebno u bolesnika s faktorima povećanog rizika za kardijalnu toksičnost. U bolesnika s faktorima rizika kao što su kumulativna ekspozicija ranijim primjenama antraciklina ili postojanje klinički značajne srčane bolesti, potrebno je razmotriti potrebu ponovnog utvrđivanja stanja LVEF-a pomoću MUGA-snimki ili UZV-a (vidjeti dio 4.4).

Ostale česte toksičnosti

Promjena boje kože i kromaturija poznati su učinci povezani s primjenom lijeka Pixuvri koji nastaju zbog boje same tvari (plava). Promjena boje kože obično nestaje za nekoliko dana ili tjedana nakon što se lijek ukloni iz organizma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

U programu kliničkih ispitivanja opisan je jedan slučaj predoziranja lijekom Pixuvri, bez zabilježenih štetnih događaja.

U kliničkim ispitivanjima povećavanja doze, primjenjivane su pojedinačne doze piksantrona do 158 mg/m² bez znakova toksičnosti ovisne o dozi.

Dogodi li se predoziranje preporučuje se primjena potpunog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici (citostatici), antraciklini, i srodne tvari.
ATK oznaka: L01DB11

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar lijeka Pixuvri je piksantron koji je citotoksični aza-antracendion.

Za razliku od odobrenih antraciklina (doksorubicin i ostali) i antracendiona (mitoksantron), piksantron je samo slab inhibitor topoizomeraze II. Osim toga, za razliku od antraciklina ili antracendiona, piksantron izravno alkilira DNK tvoreći stabilne DNK adukte i dvolančane lomove. Budući da u svojoj prstenastoj strukturi sadrži heteroatom dušika, a ne sadrži ketonske skupine, ima manji potencijal stvaranja reaktivnih spojeva kisika, vezivanja željeza i tvorbe alkoholnih metabolita za koje se smatra da su uzrok kardiotoksičnosti antraciklina. Zbog svoje jedinstvene strukture piksantron je minimalno kardiotoksičan u životinjskim modelima u usporedbi s doksorubicinom ili mitoksantronom.

Sveobuhvatna retrospektivna analiza populacijske farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD) u ispitivanjima faze I i s kombiniranim režimima (faza I/2) pokazala je da su preživljenje bez progresije tumora i neutropenija stupnja 2-3 bili povezani s izloženosti lijeku Pixuvri.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pixuvri kao monoterapijskog lijeka procjenjivana je u multicentričnom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju u bolesnika s relapsnim ili refraktornim agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL), nakon što su već primili najmanje dvije prethodne terapije. U ovom randomiziranom ispitivanju 140 bolesnika (1:1) liječeno je ili lijekom Pixuvri ili jednim po izboru voditelja ispitivanja izabranim kemoterapeutikom u kontrolnoj skupini, u obliku monoterapije. Demografski podaci bolesnika i polazne karakteristike bolesti bile su podjednake između dviju ispitivanih skupina, bez statistički značajnih razlika. Medijan dobi bolesnika bio je 59 godina, 61% su bili muškarci, 64% bijelci, 76% bolesnika je prema polaznim karakteristikama bolesti prema Ann Arbor-klasifikaciji pripadalo stadiju III/IV, 74% je imalo polaznu vrijednost prema rezultatu

internacionalnog prognostičkog indeksa (IPI – engl. *international prognostic index*) ≥ 2 boda, a 60% je ranije primilo ≥ 3 kemoterapije. Bolesnici s limfomom plaštene zone (engl. *mantle cell lymphoma - MCL*) nisu bili uključeni u ovo ključno ispitivanje. Za bolesnike uključene u ispitivanje PIX 301 traženo je da budu osjetljivi na prethodnu terapiju antraciklinom (s potvrđenim ili nepotvrđenim potpunim [CR – engl. *complete response*] ili djelomičnim [PR – engl. *partial response*] odgovorom).

Podaci o bolesnicima ranije liječenim rituksimabom ograničeni su (38 bolesnika u skupini liječenoj lijekom Pixuvri i 39 u skupini s usporednim lijekom).

Tumorski odgovor ocjenjivala je središnja neovisna grupa stručnjaka (slijepom metodom) prema smjernicama međunarodne radionice za standardizaciju kriterija odgovora NHL. Bolesnici liječeni lijekom Pixuvri pokazali su značajno višu stopu potpunog odgovora i nepotvrđenog potpunog odgovora na terapiju (CR/CRu) i višu objektivnu stopu odgovora na terapiju (ORR – engl. *objective response rate*), u usporedbi s kontrolnom skupinom (vidjeti Tablicu 4).

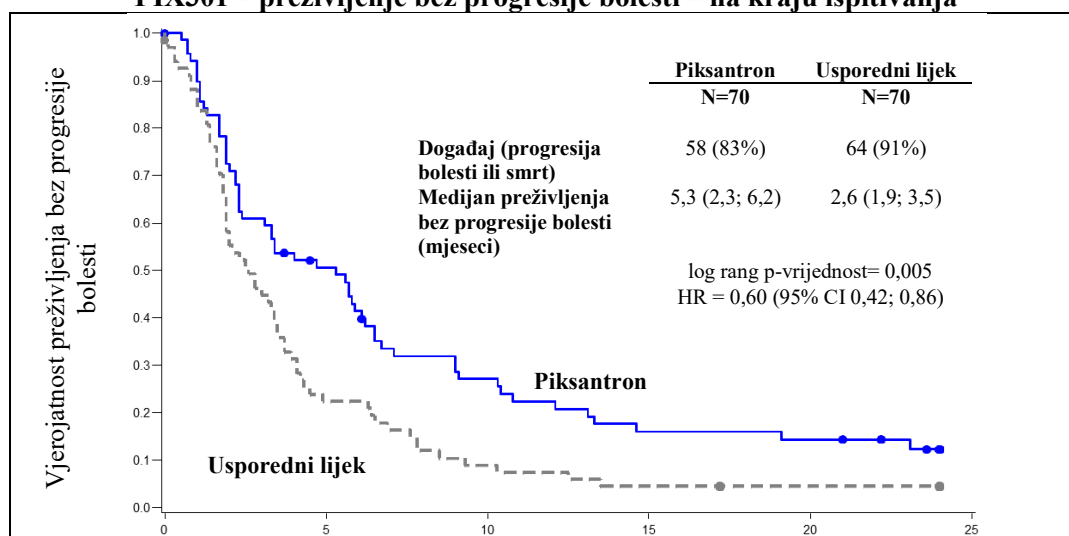
Tablica 4 Sažetak odgovora na terapiju prema procjeni nezavisne skupine stručnjaka (populacija ITT)						
	Na kraju liječenja			Na kraju ispitivanja		
	Pixuvri (n=70)	Kontrolna skupina (n=70)	P- vrijednost	Pixuvri (n=70)	Kontrolna skupina (n=70)	P- vrijednost
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	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

Za usporedbu odnosa u skupini liječenih lijekom Pixuvri i kontrolnoj skupini liječenih drugim kemoterapeutikom korišten je Fischerov egzaktni test.

Bolesnici liječeni lijekom Pixuvri pokazali su 40% bolje preživljenje bez progresije bolesti, u usporedbi s bolesnicima liječenim kontrolnim lijekom, s medijanom vremena preživljenja do progresije bolesti dužim za 2,7 mjeseci (omjer hazarda [engl. *hazard ratio -HR*]=0,60, log rang p=0,005) (vidjeti Sliku 1 u nastavku).

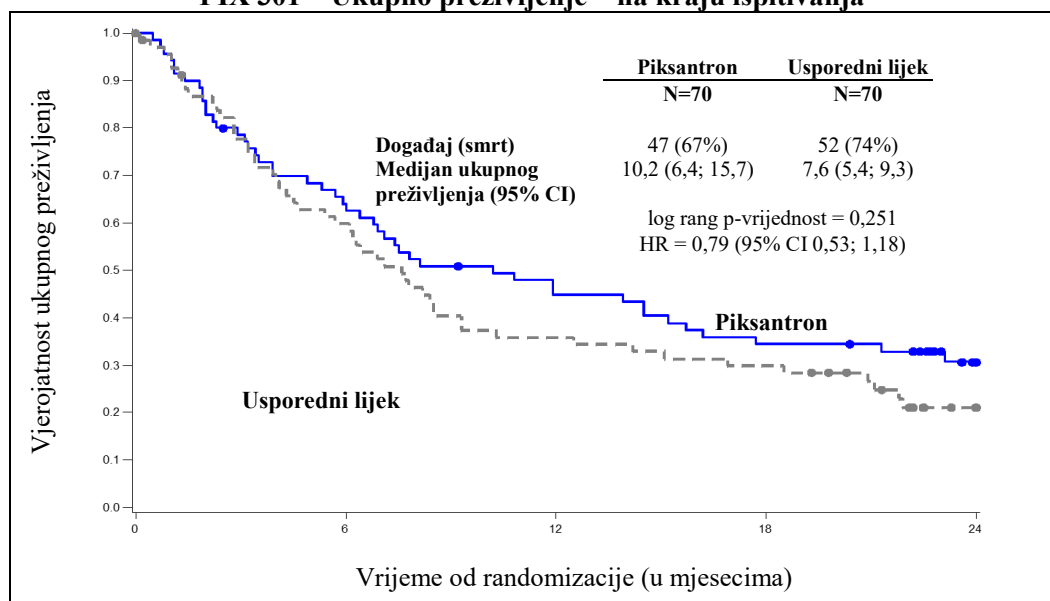
Medijan ukupnog preživljenja za bolesnike liječene lijekom Pixuvri bio je 2,6 mjeseca duži u usporedbi s bolesnicima iz kontrolne skupine (omjer hazarda=0,79, log rang p=0,25) (vidjeti Sliku 2 u nastavku).

Slika 1
PIX301 – preživljenje bez progresije bolesti – na kraju ispitivanja



Vrijeme od randomizacije (u mjesecima)

Slika 2
PIX 301 – Ukupno preživljenje – na kraju ispitivanja



Rezultati za bolesnike prethodno liječene rituksimabom još uvijek pokazuju veću korist od liječenja lijekom Pixuvri u usporedbi s usporednim lijekom u smislu stope sveukupnog odgovora (31,6% u skupini liječenoj lijekom Pixuvri u odnosu na 17,9% u skupini liječenoj usporednim lijekom) i medijana vremena preživljenja do progresije bolesti (3,3 mjeseca u skupini liječenoj lijekom Pixuvri u usporedbi s 2,5 mjeseca u skupini liječenoj usporednim lijekom). Ipak, korist od liječenja lijekom Pixuvri nije utvrđena kada se koristio kao lijek pete ili kasnije linije liječenja u bolesnika refraktornih na posljednje liječenje, i u toj skupini bolesnika podaci su vrlo ograničeni.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pixuvri u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju ne-Hodgkinovog limfoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene koncentracija piksantrona u plazmi doseže svoj maksimum na kraju infuzije i zatim postepeno opada poliekspencijalno. Farmakokinetička svojstva lijeka Pixuvri ovise o dozi u rasponu od 3 mg/m² do 105 mg/m² i nisu primijećene bitne razlike u ispitivanjima u kojima se lijek koristio kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Prosječne ekspozicije kada se primjenjuje kao monoterapija:

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

Prema analizi populacijskih farmakokinetičkih podataka za ciljnu zabilježenu dozu od 50 mg/m²

piksantrona, medijan ekspozicije tijekom 28-dnevnog ciklusa bio je 6320 ng.hr/ml (90% CI, 5990-6800 ng.hr/ml), za ciklus od 3 doze / 4 tjedna.

Distribucija

Pixuvri ima veliki volumen distribucije od 25,8 l a oko 50% se veže za proteine plazme.

Biotransformacija

Acetilirani metaboliti su najznačajniji produkti biotransformacije piksantrona. Međutim, *in vitro*, konverzija piksantrona u acetilirane metabolite pomoću NAT1 ili NAT2 bila je vrlo ograničena. Urinom se kod ljudi ovaj spoj uglavnom izlučuje nepromijenjen i u njemu su utvrđene vrlo male količine acetiliranih metabolita faze I i faze II. Stoga izgleda da metabolizacija nije bitan put eliminacije piksantrona. Acetilirani metaboliti bili su farmakološki inaktivni i metabolički stabilni.

Eliminacija

Ukupni klirens piksantrona iz plazme je umjeren do velik i iznosi 72,7 l/h, a izlučivanje putem bubrega je manje od 10% primijenjene doze unutar 0-24 sata. Terminalni poluvijek se kreće od 14,5 do 44,8 h sa srednjom vrijednošću od $23,3 \pm 8,0$ (n=14, CV=34%) i medijanom od 21,2 h. Zbog ograničene uloge bubrežnog klirensa, klirens iz plazme je uglavnom nerenalni. Pixuvri se može metabolizirati u jetri i/ili izlučiti u žuč. Budući da izgleda da mu je metabolizam ograničen, izlučivanje putem žuči nepromijenjenog piksantrona može predstavljati glavni put eliminacije. Jetreni klirens odgovara protoku plazme kroz jetru, ukazujući na visoku stopu izlučivanja putem jetre, dakle učinkoviti put eliminacije ishodišnog spoja. U preuzimanju (engl. *uptake*) piksantrona u jetru vjerojatno sudjeluju aktivni transporteri OCT1, a u izlučivanju u žuč P-gp i BCRP.

Piksantron ima slabu ili nikakvu sposobnost inhibicije transportnih mehanizama P-gp, BCRP, i BSEP *in vitro*.

In vitro piksantron je inhibirao transport metformina pomoću OCT1, ali se ne očekuje da će inhibirati OCT1 *in vivo* u klinički relevantnim koncentracijama.

In vitro piksantron je bio slab inhibitor preuzimanja transportera OATP1B1 i OATP1B3.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika piksantrona pokazuje linearnost u širokom rasponu doza, od 3 mg/m² do 105 mg/m².

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Primijećena je povezanost između ekspozicije plazme piksantronu i broja neutrofila.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijećena je trenutačna smrt u miševa nakon pojedinačne intravenske primjene lijeka Pixuvri u dozama od 29 mg/kg i 38 mg/kg (114 mg/m², LD10). Primijećen je pad broja leukocita i eritrocita i promjene u koštanoj srži, slezeni, bubrezima i testisima. Slični nalazi nađeni su u štakora i pasa pri dozi od 116 mg/m². U pasa se pojavila tahikardija i promjene u elektrokardiogramu (EKG) odmah nakon primjene lijeka.

U ispitivanjima ponavljane doze na miševima, štakorima i psima, glavni nalaz bila je mijelotoksičnost, nefrotoksičnost (osim u pasa) i oštećenje testisa.

U pasa, Pixuvri primjenjivan u dozi od 0,5 do 0,9 mg/kg kroz 6 ciklusa nije bio uzrok mortalitetu ili teškim kliničkim simptomima, uključujući promjene u EKG-u i tjelesnoj težini. Mužjaci su bili osjetljiviji na liječenje, posebno radi sniženja broja leukocita i trombocita (reverzibilno) i gubitka limfatičkog tkiva (slezena i timus), kao i naglašene toksičnosti za reproduktivne organe, kako se i očekivalo od citotoksičnih agenasa. S izuzetkom prolaznog porasta u ekspoziciji kod ženki nakon trećeg ciklusa, nije bilo istaknutih razlika u farmakokinetičkim parametrima. Mužjaci su pokazivali nešto višu ekspoziciju od ženki.

U pasa, srce nije bilo pogođeno liječenjem, jer nisu zabilježene promjene u EKG-u snimanom u različitim vremenskim intervalima tijekom liječenja, niti su primijećene makro- i histopatološke promjene na srcu. Slično, nije promijenjena ni funkcija bubrega niti su nastale histološke promjene na bubregu, kako tijekom 4-tjednog, tako i tijekom 26-tjednog ispitivanja.

Ispitan je kardiotskični potencijal lijeka Pixuvri u usporedbi s jednako aktivnim dozama doksorubicina i mitoksantrona u miševa koji nisu prethodno liječeni i onih već liječenih doksorubicinom. Piksantondimaleat, u dozi do 27 mg/kg dva puta tjedno kroz 4 tjedna nije inducirao kardiotskične učinke, dok je mitoksantron, prema očekivanju, bio kardiotskičan u svim ispitivanim dozama (0,6, 1,6 i 1,5 mg/kg). Pixuvri je inducirao laganu nefropatiju. Minimalna kardiotskičnost lijeka Pixuvri također je dokazana u ponavljanim ciklusima liječenja s jednakim dozama.

Ispitivanja genotoksičnosti potvrdila su potencijal za klastogene učinke na stanicama sisavaca *in vitro* i *in vivo*. Pixuvri je bio mutagen u Amesovom testu, povećavajući broj kromosomskih aberacija u humanim limfocitima i uzrokovao porast učestalosti mikronukleusa *in vivo*.

Pixuvri je pokazao toksičnost u majke i fetusa u miševa i kunića, čak i u niskim dozama od 1,8 mg/kg, primijenjenim 9.-11. dan trudnoće. Više doze rezultirale su pobačajem ili potpunom resorpcijom embrija. Embriotoksičnost je bila karakterizirana smanjenom srednjom fetalnom težinom, fetalnim malformacijama i nepotpunom ili zakašnjelom osifikacijom u fetusa. Nisu provedena ispitivanja dugotrajne primjene na životinjama radi utvrđivanja kancerogenog potencijala lijeka Pixuvri. Nisu provedena ispitivanja podnošljivosti lokalne primjene.

Pokazalo se da Pixuvri ima fototoksični učinak na 3T3 stanicama *in vitro*.

U ispitivanju stvaranja kolonija u miševa, mijelotoksičnost lijeka Pixuvri i mitoksantrona primijenjenih u njihovim LD10 dozama (piksantondimaleat 38 mg/kg i mitoksantron 6,1 mg/kg) bila je slična.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
laktoza hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godina

Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 24 sata na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) i uz izlaganje danjem svjetlu u standardnim polietilenskim (PE) vrećicama za infuziju.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako su se rekonstitucija i razrjeđivanje proveli u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Čuvati bočicu u vanjskoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I sa sivim čepom od butilne gume s aluminijskim prstenom i crvenom plastičnom kapicom, koja sadrži 50 mg piksantrondimaleata, što odgovara 29 mg piksantrona.

Veličina pakiranja od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija i razrjeđivanje

Na aseptički način rekonstituirajte svaku bočicu od 29 mg s 5 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekcije. Liofilizirani prašak trebao bi se potpuno otopiti za 60 sekundi uz protresanje. Tako nastaje tamnoplava otopina piksantrona u koncentraciji 5,8 mg/ml.

Aseptički uvucite volumen potreban za željenu dozu (bazirano na koncentraciji od 5,8 mg/ml) i prenesite u vrećicu za infuziju s 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekcije. Konačna koncentracija piksantrona u vrećici za infuziju trebala bi biti niža od 580 mikrograma/ml, temeljeno na unosu rekonstituiranog lijeka. Kompatibilnost s drugim otapalima nije utvrđena. Nakon prijenosa, dobro promiješajte sadržaj vrećice za infuziju. Mješavina mora biti bistra otopina tamnoplave boje.

Za vrijeme primjene razrijeđene otopine lijeka Pixuvri treba koristiti infuzijski filter s veličinom pora od 0,2 µm od polietersulfona.

Pixuvri je citotoksično sredstvo. Izbjegavajte kontakt s očima i kožom. Koristite rukavice, maske i zaštitne naočale kada rukujete lijekom Pixuvri i za vrijeme postupka dekontaminacije.

Posebne mjere za zbrinjavanje

Pixuvri je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal, uključujući materijal korišten u rekonstituciji lijeka, njegovom razrjeđivanju i primjeni, potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima koji se odnose na citotoksične tvari.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/764/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. svibnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01/2020

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>