

PIXUVRI (dimaleinian piksantronu).

SKŁAD: Jedna fiołka zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu. Po rozpuszczeniu każdy mililitr koncentratu zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 5,8 mg piksantronu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna fiołka zawiera 39 mg sodu. Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, ten produkt leczniczy zawiera około 1 g (43 mmol) sodu na dawkę, co odpowiada 50% zalecanej, według WHO, maksymalnej dawki dobowej 2 g sodu dla dorosłego.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Ciemnoniebieski liofilizowany proszek.

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

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: Produkt Pixuvri powinien podawać lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych przy zapewnionym dostępie do aparatury umożliwiającej regularne monitorowanie parametrów klinicznych, hematologicznych i biochemicznych w trakcie leczenia i po leczeniu. **Dawkowanie:** Zalecana dawka wynosi 50 mg/m² piksantronu w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli. Uwaga: W UE zalecana dawka odnosi się do substancji czynnej - zasady (piksantronu). Obliczenie indywidualnej dawki, którą należy podać pacjentowi należy wykonać na podstawie mocy roztworu po rekonstytucji zawierającego 5,8 mg/ml piksantronu oraz zalecanej dawki 50 mg/m². W niektórych testach klinicznych i publikacjach zalecaną dawkę oparto na formie soli (dimaleinianu piksantronu). Jednakże przed rozpoczęciem każdego cyklu dawkę można dostosować na podstawie najniższych wartości parametrów hematologicznych lub maksymalnej toksyczności obserwowanych w trakcie poprzedzającego cyklu leczenia. Ilość produktu Pixuvri w miligramach, którą należy podać ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Wielkość powierzchni ciała pacjenta ustala się za pomocą standardowo stosowanych metod obliczania powierzchni ciała z wykorzystaniem masy ciała mierzonej w pierwszym dniu każdego cyklu. Należy zachować ostrożność u otyłych pacjentów jako, że dane dotyczące dawkowania w oparciu o wielkość powierzchni ciała w tej grupie pacjentów są bardzo ograniczone.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki: Dostosowanie dawki i czas podawania kolejnych dawek należy ustalać w oparciu o ocenę kliniczną w zależności od stopnia i czasu trwania supresji szpiku kostnego. W kolejnych cyklach leczenia można zazwyczaj stosować wcześniej podawaną dawkę, jeśli liczby krwinek białych i płytek krwi powróciły do poziomów możliwych do zaakceptowania. Jeśli w pierwszym dniu któregośkolwiek cyklu bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC) wynosi < 1,0 x 10⁹/l lub liczba płytek krwi wynosi < 75 x 10⁹/l, zaleca się odroczenie leczenia do momentu, kiedy ANC powróci do wielkości ≥ 1,0 x 10⁹/l, a liczba płytek krwi do wielkości ≥ 75 x 10⁹/l.

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

Stopień	Liczba płytek krwi	Bezwzględna liczba neutrofilów	Modyfikacja dawki
1-2	DGN* – 50 x 10 ⁹ /l	DGN – 1,0 x 10 ⁹ /l	Bez zmiany dawki i schematu dawkowania
3	< 50 – 25 x 10 ⁹ /l	< 1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /l	Odroczenie leczenia do momentu powrotu liczby płytek krwi ≥ 50 x 10 ⁹ /l i ANC** ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l.
4	< 25 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l	Odroczenie leczenia do momentu powrotu liczby płytek krwi ≥ 50 x 10 ⁹ /l i ANC** ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l. Zmniejszenie dawki o 20%.
* DGN: dolna granica normy			
** ANC: ang. Absolute Neutrophil Count - bezwzględna liczba neutrofilów			

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w osoczu przekraczającym ponad > 2 -krotnie górną granicę normy byli wykluczeni z badań z randomizacją. Dlatego podczas stosowania produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w złym stanie ogólnym

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

Sposób podawania

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

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

PRZECIWWSKAZANIA:

- Nadwrażliwość na dimaleinian piksantronu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- uodpornienie żywą szczepionką wirusową,
- głęboka supresja szpiku kostnego,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:

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

Supresja szpiku kostnego

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

podaniu leku w dniach 1., 8. i 15. i zazwyczaj ustępuje do 28. dnia cyklu.

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

Kardiotoksyczność

W trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Pixuvri może dojść do zaburzeń czynności serca, takich jak spadek LVEF lub prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF). Czynna lub nieaktywna choroba sercowo-naczyniowa, wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antracenedionami, wcześniej lub jednocześnie stosowana radioterapia okolicy śródpiersia lub jednoczesne stosowanie innych kardiotoksycznych produktów leczniczych mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na serce. Kardiotoksyczność po produkcji Pixuvri może wystąpić niezależnie od tego, czy obecne są sercowe czynniki ryzyka. U pacjentów z chorobą serca lub czynnikami ryzyka, takimi jak wyjściowa wielkość LVEF < 45% w badaniu za pomocą wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA), klinicznie istotne nieprawidłowości sercowo-naczyniowe (odpowiadające klasie 3 i 4 wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca [NYHA]), zawał mięśnia sercowego w okresie ostatnich 6 miesięcy, poważne zaburzenia rytmu serca, nie poddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa lub wcześniejsze leczenie doksorubicyną w dawce skumulowanej powyżej 450 mg/m²pc lub jej równoważnikiem należy przeprowadzić dokładną analizę korzyści do ryzyka przed włączeniem leczenia produktem Pixuvri. Czynność serca należy monitorować przed rozpoczęciem oraz podczas leczenia produktem Pixuvri. Jeśli w trakcie leczenia stwierdzi się toksyczny wpływ na serce, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia produktem Pixuvri.

Wtórny proces nowotworowy

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

Zakażenie

Podczas badań klinicznych zgłaszano zakażenia, takie jak zapalenie płuc, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie oskrzeli i posocznica. Zakażenia wiązały się z hospitalizacją, wstrząsem septycznym i zgonem. Bardziej podatni na zakażenia są pacjenci z neutropenią, jednakże w badaniach klinicznych nie odnotowano zwiększonej częstości występowania atypowych, trudnych do wyleczenia zakażeń, takich jak ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze lub zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak *Pneumocystis jiroveci*. Produktu Pixuvri nie należy podawać pacjentom z trwającymi ciężkimi zakażeniami, u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia i u osób ze współistniejącymi schorzeniami, które mogą dodatkowo zwiększać podatność na występowanie ciężkich zakażeń.

Zespół lizy guza

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

Immunizacja

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

Wynaczynienie

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

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Istnieje ryzyko nadwrażliwości na światło na podstawie danych z badań nieklinicznych *in vitro* oraz *in vivo*. Zgłoszono jeden przypadek reakcji nadwrażliwości na światło w programie badań klinicznych, uznany za niezbyt ciężki, który ustąpił bez następstw. Jako środek ostrożności należy poradzić pacjentom przestrzeganie zasad ochrony przed słońcem, takich jak noszenie odzieży chroniącej przed słońcem i stosowanie filtrów słonecznych. Ponieważ większość reakcji nadwrażliwości na światło wywołanych przez produkty lecznicze jest spowodowanych przez fale o długości w zakresie promieniowania UV-A zaleca się stosowanie filtrów absorbujących promieniowanie UV-A.

Pacjenci stosujący dietę z ograniczeniem sodu

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

INTERAKCJE*: Nie zgłaszano interakcji z innymi produktami leczniczymi u ludzi i nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z udziałem ludzi. W badaniach *in vitro* wykazano, że piksantron jest substratem białek transportowych P-gp/ BCRP i OCT1, zaś czynniki które mają zdolność hamowania tych białek, zmniejszają wychwyty i wydzielanie piksantronu przez wątrobę. Wykazano możliwe hamowanie typu mieszanego CYP1A2 i CYP1C8, które może mieć znaczenie kliniczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania teofiliny, warfaryny, amitryptyliny, haloperidolu, klozapiny, ondansetronu, propranololu, repaglinidu, rozyglitazonu, paklitakselu, środków hamujących białka transportowe (cyklosporyna A, takrolimus, rytonawir, sakwinawir lub nelfinawir) oraz leków pobudzających transport błonowy (efflux), takich jak ryfampicyna, karbamazepina i glikokortykoidy.

WPLYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*: produkt nie jest zalecany.

WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA

MASZYN*: nieznan.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej występującym działaniem toksycznym jest supresja szpiku kostnego, zwłaszcza w linii neutrofilów. Chociaż częstość występowania ciężkiej supresji szpiku z następstwami klinicznymi jest stosunkowo mała, pacjenci leczeni produktem Pixuvri byli uważnie monitorowani za pomocą regularnych badań morfologii krwi, zwłaszcza w kierunku neutropenii. Częstość występowania ciężkich zakażeń była mała i nie obserwowano zakażeń oportunistycznych związanych z osłabieniem odporności. Chociaż częstość występowania kardiotoxyczności z objawami niewydolności serca była mniejsza od zakładanej podczas stosowania pokrewnych produktów leczniczych, takich jak antracykliny, zaleca się monitorowanie LVEF za pomocą badania MUGA lub ECHO serca w celu oceny kardiotoxyczności subklinicznej.

Doświadczenie dotyczące stosowania piksantronu jest ograniczone do pacjentów z LVEF $\geq 45\%$, dla większości chorych wartość tego parametru była $\geq 50\%$. Doświadczenie dotyczące podawania produktu Pixuvri u pacjentów z większego stopnia zaburzeniem czynności serca jest ograniczone i takie leczenie można podjąć wyłącznie w kontekście badania klinicznego. Inne działania toksyczne, takie jak nudności, wymioty i biegunka były ogólnie niezbyt częste, łagodne, odwracalne, możliwe do opanowania i przewidywane u pacjentów leczonych środkami cytotoxycznymi. Wpływ na czynność wątroby i nerek był minimalny lub nie występował.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Polekowe działania niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem produktu Pixuvri pochodzą z końcowych danych wszystkich zakończonych badań obejmujących monoterapię (n=197). W tabeli 3 poniżej wymieniono polekowe działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
---------------------------------	-----------------------	-----------------------

Tabela 3

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

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

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

* Polekowe działania niepożądane omówione poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczne działania hematologiczne i powikłania neutropenii

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

Toksyczny wpływ na serce

W badaniu PIX 301 u 13 pacjentów (19,1%) w grupie produktu Pixuvri doszło do zmniejszenia frakcji wyrzutowej. U 11 pacjentów leczonych produktem Pixuvri te zdarzenia były stopnia 1.- 2., a u 2 pacjentów - stopnia 3. Zdarzenia te były przemijające i niezależne od dawki produktu Pixuvri. Niewydolność serca (w terminologii MedDRA określana jako niewydolność serca, ostra niewydolność serca i zastoinowa niewydolność serca) wystąpiła u 6 pacjentów (8,8%) leczonych produktem Pixuvri (u 2 pacjentów - w stopniu 1.-2., u 1 pacjenta - w stopniu 3. i u 3 pacjentów, 2 przypadki uznano za niepowiązane - w stopniu 5.). U trzech pacjentów leczonych produktem Pixuvri (4,4%) wystąpiły: tachykardia, zaburzenia rytmu

serca, tachykardia zatokowa, tachykardia nadkomorowa lub bradykardia. Większość pacjentów otrzymywała wcześniej dokсорubicynę lub odpowiednik w dawce do 450 mg/m² pc. Zaleca się przeprowadzenie wstępnej ceny za pomocą badania MUGA lub ECHO serca, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiększonej kardi toksyczności. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak duża skumulowana ekspozycja na wcześniej podawane antracykliny lub wcześniej obecna istotna choroba serca należy rozważyć powtarzanie badania MUGA lub ECHO serca w celu oceny frakcji wyrzutowej lewej komory.

Inne często występujące działania toksyczne

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*: Substancją czynną produktu Pixuvri jest piksantron, antracenedion o działaniu cytotoxycznym.

OPAKOWANIE*: Wielkość opakowania - 1 fiolka zawierająca 50 mg dimaleinianu piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu.

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francja

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/764/001

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania .

Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (18.10.2019)

**Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego*