МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004439-010917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Пиксуври®

Регистрационный номер:

Торговое название: Пиксуври®

Международное непатентованное название: пиксантрон

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

Действующие вещества: пиксантрона дималеата 50,0 мг, в пересчете на пиксантрон 29,0 мг,

Вспомогательные вещества: натрия хлорид 92,5 мг, лактозы моногидрат 300 мг, натрия гидроксид 1Н 0,135 мл, кислота соляная 1Н 0,135 мл, вода для инъекций q.s., азот q.s.

Описание

Лекарственный препарат

Темно-синий спрессованный порошок, без каких-либо внешних признаков изменения консистенции (без разрушений, оплавления или видимых чужеродных частиц).

Разведенный раствор: раствор темно-синего цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты, антрациклины и связанные с ними вещества

Код АТХ: L01DB11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Действующим веществом лекарственного препарата Пиксуври® является пиксантрон, цитотоксический аза-антраценедион.

В отличие от антрациклинов (доксорубицин и другие) и антраценедионов (митоксантрон), пиксантрон является слабым ингибитором топоизомеразы II. Кроме того, в отличие от антрациклинов или антраценедионов, пиксантрон непосредственно алкилирует ДНК, формируя стабильные ДНК-аддукты и межцепочечные разрывы. Также, поскольку пиксантрон включает гетероатом азота в кольцевую структуру и не имеет кетоновых групп, он имеет меньший потенциал для генерирования активных форм кислорода,

связывания железа и формирования спиртовых производных, которые, как известно, вызывают кардиологическую токсичность у антрациклинов. Благодаря этой уникальной структуре, пиксантрон вызывает минимальную кардиотоксичность в экспериментах на животных, в сравнении с доксорубицином или митоксантроном.

Комплексный ретроспективный популяционный фармакокинетический/ фармакодинамический анализ исследований фазы 1 и комбинированных исследований (фаза 1/2) продемонстрировал, что показатель выживаемости без признаков прогрессии и развития нейтропении 2 и 3 степени тяжести были связаны с воздействием лекарственного препарата Пиксуври®.

Педиатрическая группа пациентов

Неходжкинские В-клеточные лимфомы не встречаются в педиатрической группе от рождения до 6 месяцев. Данные о применении лекарственного препарата у детей отсутствуют.

Фармакокинетика

Абсорбция

После внутривенного введения концентрации пиксантрона в плазме крови достигали максимального значения в конце инфузии, а затем снижались полиэкспоненциально. Фармакокинетика лекарственного препарата Пиксуври® не зависела от дозы в диапазоне от 3 мг/м^2 до 105 мг/м^2, причем, не было отмечено значительных различий при введении лекарственного препарата в монотерапии или при комбинированной терапии. Средняя экспозиция при применении в качестве монотерапии составляла:

Доза Пиксуври® (мг/м^2)	Количество пациентов	Площадь под кривой «концентрация-время» AUC (0 -24 ч) (нг.ч/мл)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

На основе анализа данных фармакокинетики при целевой дозе пиксантрона 50 мг/м^2 было установлено, что медиана экспозиции в течение 28-дневного цикла составила 6320 нг.ч/мл, для цикла 3 дозы/4 недели.

Распределение

Лекарственный препарат Пиксуври® имеет большой объем распределения на уровне 25,8 л и приблизительно на 50% связан с белками плазмы.

Биотрансформация

Ацетилированные метаболиты являются основными продуктами биотрансформации пиксантрона. Однако *in vitro* превращение пиксантрона в ацетилированные метаболиты с помощью N-ацетилтрасфераз NAT_1 и NAT_2, было очень ограниченным. У человека в моче препарат в основном определялся в неизмененном виде, и были обнаружены очень незначительные количества ацетилированных метаболитов фазы I и фазы II. Поэтому биотрансформация не представляется важным путем выведения пиксантрона. Ацетилированные метаболиты были фармакологически неактивны и метаболически стабильны.

Выведение

Плазменный клиренс пиксантрона варьируется от умеренного до высокого (72,7 л/ч), а степень экскреции препарата почками низкая - менее 10% от введенной дозы в интервале от 0 до 24 часов. Конечный период полувыведения составлял от 14,5 до 44,8 часов со средним значением 23,3 ± 8,0 ч (n=14, коэффициент вариации 34%) и медианой 21,2 ч. В связи с ограниченной почечной экскрецией, плазменный клиренс в основном не связан с функцией почек. Лекарственный препарат Пиксуври® может подвергаться метаболизму в печени и/или выводиться с желчью. Так как метаболизм представляется ограниченным, выделение пиксантрона в неизмененном виде с желчью может быть основным путем выведения. Печеночный клиренс приблизительно равен печеночному плазмотоку, что указывает на высокую долю печеночной экстракции и эффективное выведение исходного активного вещества. Печеночное поглощение пиксантрона, вероятно, происходит с помощью активных транспортеров органических катионов (OCT1), а выделение с желчью - с участием Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Пиксантрон не ингибирует или слабо ингибирует транспортный механизм Р-гликопротеина, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP) *in vitro*.

Было показано ингибирование пиксантроном опосредованного OCT1 транспорта метформина *in vitro*, но нет оснований полагать, что он будет ингибировать OCT1 в терапевтических концентрациях *in vivo*.

Было показано, что пиксантрон является слабым ингибитором захвата транспортного полипептида органических анионов OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика пиксантрона была линейной в широком диапазоне доз, от 3 мг/м^2 до 105 мг/м^2.

Фармакокинетические/фармакодинамические связи

Наблюдалась связь между концентрацией пиксантрона в плазме и количеством нейтрофилов.

Показания к применению

Лекарственный препарат Пиксуври® показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с многократно рецидивирующими или устойчивыми к лечению агрессивными неходжкинскими В-клеточными лимфомами. На пятой или более поздней линии преимущество от применения Пиксуври у пациентов с резистентностью к предшествующей терапии не установлено.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к пиксантрона дималеату или любому из вспомогательных веществ
- Иммунизация живыми вирусными вакцинами
- Выраженное подавление функции костного мозга
- Тяжелые нарушения функции печени
- Беременность, период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С осторожностью

При нарушениях функции почек, нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести, при общем состоянии пациентов, оцениваемом по шкале ВОЗ >2, при одновременном применении препарата с субстратами и индукторами изофермента CYP2C8.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины, способные к деторождению

Женщины, способные к деторождению, и их партнеры должны соблюдать меры контрацепции.

Женщины и мужчины должны пользоваться эффективной контрацепцией во время лечения и в течение 6 месяцев после него.

Беременность

Нет данных об использовании пиксантрона у беременных женщин. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Лекарственный препарат Пиксуври® противопоказан к применению во время беременности и для женщин, способных к деторождению, не пользующихся контрацепцией.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли лекарственный препарат Пиксуври® или его метаболиты с грудным молоком у человека.

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключить.

Во время лечения лекарственным препаратом Пиксуври® грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

После многократного введения лекарственного препарата Пиксуври® в дозах 0,1 мг/кг/день у собак была выявлена дозозависимая атрофия тестикул. Этот эффект не был изучен у людей. Как и другие препараты, относящиеся к классу повреждающих дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), лекарственный препарат Пиксуври® может вызывать нарушения фертильности. Хотя воздействие на фертильность не было доказано, в качестве меры предосторожности пациентам мужского пола рекомендуется использовать методы контрацепции (желательно барьерные) во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания лечения, чтобы выработалась новая сперма. Ввиду риска долговременного бесплодия, следует рассмотреть возможность предварительной сдачи спермы на хранение.

Способ применения и дозы

Лечение лекарственным препаратом Пиксуври® должен проводить врач, имеющий опыт в использовании противоопухолевых препаратов, и имеющий возможность регулярно проводить мониторинг клинических, гематологических и биохимических показателей во время и после лечения (См. раздел «Особые группы пациентов»).

Дозы

Рекомендуемая доза составляет 50 мг/м^2 пиксантрона в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла в течение до 6 циклов.

Важно:

Рекомендованная доза определяется в пересчете на основание активной субстанции (пиксантрон). Расчет индивидуальной дозы для введения пациенту должен основываться на содержании активной субстанции в восстановленном растворе, который содержит 5,8 мг/мл пиксантрона, и рекомендованной дозе 50 мг/м^2. В некоторых исследованиях и публикациях рекомендованная доза приведена в расчете на соль (пиксантрона дималеат).

Однако доза должна быть скорректирована до начала каждого цикла на основании максимального снижения значений гематологических показателей или максимальной токсичности в течение предыдущего цикла терапии. Количество лекарственного препарата Пиксуври® в миллиграммах, которое должно быть введено пациенту, должно определяться на основе площади поверхности тела пациента (ППТ). ППТ должна

определяться с помощью институционального стандарта для расчета ППТ, причем должен использоваться вес, измеренный в первый день каждого цикла.

Рекомендуется соблюдать осторожность для пациентов с ожирением, т.к. данные определения дозы на основе ППТ очень ограничены для этой группы пациентов.

Руководство по коррекции дозы

Изменение дозы и время введения последующих доз должны определяться на основе клинического состояния, а также в зависимости от степени и длительности миелосупрессии. Для последующих курсов в обычных случаях можно использовать предыдущую дозировку, если показатели содержания лейкоцитов и тромбоцитов в крови вернулись к приемлемому уровню.

Если в первый день любого цикла абсолютное число нейтрофилов (АЧН) составляет < 1,0 х 10^9/л или число тромбоцитов составляет < 75 х 10^9/л, рекомендуется отложить лечение, пока АЧН не восстановится на уровне ≥ 1,0 х 10^9/л, а число тромбоцитов составит ≥ 75 х 10^9/л.

Таблица 1 и Таблица 2 рекомендуются как руководство по коррекции дозы в 8 и 15 день в рамках 28-дневного цикла.

Таблица 1

Изменения дозы в зависимости от гематологической токсичности в дни 8 и 15 любого цикла

Степень	**Число тромбоцитов**	**Показатель АЧН**	**Изменение дозы**
1-2	НГН* - 50 х 10^9/л	НГН – 1,0 х 10^9/л	Изменений дозы или режима дозирования не требуется.
3	< 50 – 25 х 10^9/л	< 1,0 – 0,5 х 10^9/л	Отсрочить лечение до восстановления числа тромбоцитов ≥50 х 10^9/л и АЧН≥ 1,0 х 10^9/л.
4	<25 х 10^9/л	<0,5 х 10^9/л	Отсрочить лечение до восстановления числа тромбоцитов ≥50 х 10^9/л и АЧН≥ 1,0 х 10^9/л. Снизить дозу на 20%

* НГН: нижняя граница нормального диапазона

Таблица 2 **Изменения лечения для негематологической токсичности**	
Токсичность	**Изменение**
Любое проявление некардиальной токсичности 3 или 4 степени, кроме тошноты или рвоты	Отсрочить лечение до восстановления до 1 степени токсичности. Снизить дозу на 20%.
Любое проявление кардиотоксичности степени 3 или 4 по критериям NYHA* или стойкое снижение ФВЛЖ**	Отсрочить лечение и проводить мониторинг до восстановления. Рассмотреть возможность прекращения лечения в случае стойкого снижения ФВЛЖ** на ≥ 15% от исходного значения.
* NYHA: Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация **ФВЛЖ: фракция выброса левого желудочка	

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения лекарственного препарата Пиксуври® у детей в возрасте младше 18 лет до настоящего времени не установлена. Данных нет.

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) не требуется специальной коррекции дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность и эффективность применения лекарственного препарата Пиксуври® не была установлена у пациентов с нарушением функции почек. Пациенты с показателями сывороточного креатинина, превышающими в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН), были исключены из рандомизированного исследования. Поэтому лекарственный препарат Пиксуври® следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность применения лекарственного препарата Пиксуври® не была установлена у пациентов с нарушением функции печени. Лекарственный препарат Пиксуври® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Лекарственный препарат Пиксуври® противопоказан к применению у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (См. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с плохим общим состоянием

В настоящее время нет информации о безопасности и эффективности применения препарата для пациентов с плохим общим состоянием (показатель шкалы ECOG-ВОЗ > 2). При лечении таких пациентов необходимо соблюдать осторожность.

Способ применения

Лекарственный препарат Пиксуври® предназначен только для внутривенного применения. Безопасность интратекального применения не установлена.

Лекарственный препарат Пиксуври® вводится только внутривенно медленно с использованием фильтра (в течение как минимум 60 минут), только после восстановления с помощью 5 мл изотонического раствора хлорида натрия (0,9%) для инъекций, и после дальнейшего разведения изотоническим раствором хлорида натрия (0,9%) для инъекций до окончательного объема 250 мл.

Применение

Восстановление и разведение

Препарат не должен смешиваться с какими-либо лекарственными средствами кроме тех, которые указаны в данном разделе ниже.

В каждый флакон, содержащий 29 мг пиксантрона, ввести 5 мл раствора для инъекций хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%) в асептических условиях. Порошок должен полностью раствориться за 60 секунд при встряхивании. В результате должен получиться темно-синий раствор с концентрацией пиксантрона 5,8 мг/мл.

Разведение: В асептических условиях отобрать объем, необходимый для требуемой дозы (на основе концентрации 5,8 мг/мл) и перенести в инфузионный пакет емкостью 250 мл с изотоническим раствором хлорида натрия (0,9%) для инъекций. Окончательная концентрация пиксантрона в инфузионном пакете должна составлять менее 580 мкг/мл после добавления восстановленного лекарственного препарата. Совместимость с другими растворами для разбавления не установлена. После переливания тщательно перемешать содержимое инфузионного пакета. Смесь должна представлять собой прозрачный темно-синий раствор.

При введении разведенного раствора лекарственного препарата Пиксуври® должны использоваться полиэфирсульфоновые фильтры с размером пор 0,2 мкм.

Лекарственный препарат Пиксуври® является цитотоксическим препаратом. Не допускается контакт с глазами и кожей. Необходимо пользоваться перчатками, масками и защитными очками при проведении процедур с лекарственным препаратом Пиксуври®, а также процедур деконтаминации.

Особые предосторожности при утилизации

Лекарственный препарат Пиксуври® предназначен только для единоразового использования. Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы, включая материалы, использованные для восстановления, разбавления и введения, должны утилизироваться в соответствии с местными требованиями в отношении цитотоксических препаратов.

Побочное действие

Общий профиль безопасности

Безопасность лекарственного препарата Пиксуври® была оценена для 407 пациентов. Наиболее частым проявлением токсичности было подавление функции костного мозга, в частности клеточной линии нейтрофилов. Хотя частота тяжелой миелосупрессии с клиническими последствиями была относительно низкой, пациенты, получавшие лекарственный препарат Пиксуври®, находились под постоянным наблюдением с частым контролем показателей крови, в частности для выявления нейтропении. Частота тяжелых инфекций была низкой, и инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами на фоне иммунной недостаточности, не встречались. Хотя частота кардиотоксичности, проявлявшейся в форме застойной сердечной недостаточности (ЗСН), представляется более низкой, чем ожидалось бы при приеме родственных лекарственных препаратов, таких как антрациклины, мониторинг ФВЛЖ с помощью многопроекционного радиоизотопного исследования сердца или Эхо-КГ рекомендуется для оценки субклинической кардиотоксичности. Опыт применения пиксантрона ограничен пациентами с ФВЛЖ ≥ 45%, причем у большинства пациентов эти значения составляли ≥ 50%. Опыт назначения лекарственного препарата Пиксуври® пациентам с более тяжелой степенью сердечной недостаточности ограничен, и такие назначения возможно делать только в рамках клинического исследования. Другие проявления токсичности, такие как тошнота, рвота и диарея обычно были не частыми, легкой степени выраженности, обратимыми, поддающимися коррекции и ожидаемыми у пациентов, проходящих лечение цитотоксическими препаратами. Воздействия на функцию печени или почек были минимальными или не наблюдались.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), выявленные при приеме лекарственного препарата Пиксуври® , взяты из окончательных данных всех завершенных исследований. НЛР приведены в списке в Таблице 3 ниже, по системно-органным классам MedDRA и по частоте: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1.000 до < 1/100),

редко (от ≥1/10.000 до < 1/1.000); очень редко (<1/10.000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). В каждой группе частоты нежелательные эффекты представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 3

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с применением Пиксуври® , о которых сообщалось в завершенных исследованиях с Пиксуври®, по частоте

Классы и системы органов	**Частота**	**Нежелательный эффект**
Инфекционные и паразитарные заболевания	*Часто*	Нейтропеническая инфекция, инфекция дыхательных путей, инфекция
	Нечасто	Бронхит, кандидоз, воспаление подкожной клетчатки, herpes zoster (опоясывающий лишай), менингит, инфекция ногтя, грибковая инфекция полости рта, герпес полости рта, пневмония, сальмонеллезный гастроэнтерит, септический шок.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	*Нечасто*	Прогрессирование новообразования. Вторичные новообразования (включая острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	*Очень часто*	Нейтропения, лейкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения
	Часто	Фебрильная нейтропения, нарушение со стороны крови
	Нечасто	Недостаточность функции костного мозга, эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нечасто*	Повышенная чувствительность к лекарственному препарату
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*Часто*	Анорексия, гипофосфатемия
	Нечасто	Гиперурикемия, гипокальциемия, гипонатриемия.
Нарушения психики	*Нечасто*	Тревожность, бессонница, расстройства сна

Нарушения со стороны нервной системы	*Часто*	Нарушения вкусовых ощущений, парестезия, головная боль, сонливость
	Нечасто	Головокружение, вялость
Нарушения со стороны органов зрения	*Часто*	Конъюнктивит
	Нечасто	Сухость слизистых оболочек глаз, кератит
Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения	*Нечасто*	Вертиго
Нарушения со стороны сердца*	*Часто*	Дисфункция левого желудочка, нарушение сердечной деятельности, застойная сердечная недостаточность, блокада ножек пучка Гиса, тахикардия
	Нечасто	Аритмия
Нарушения со стороны сосудов	*Часто*	Бледность, изменение цвета вен, гипотензия
	Нечасто	Венозное расстройство
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Часто*	Одышка, кашель
	Нечасто	Плевральный выпот, пневмонит, ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Очень часто*	Тошнота, рвота
	Часто	Стоматит, диарея, запор, боль в животе, сухость во рту, диспепсия
	Нечасто	Эзофагит, оральная парестезия, ректальное кровотечение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Нечасто*	Гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*	*Очень часто*	Изменение цвета кожи, алопеция
	Часто	Эритема, изменения со стороны ногтей, зуд
	Нечасто	Ночная потливость, петехиальные кровоизлияния, макулярная сыпь, язвы на

		коже
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	*Часто*	Боль в костях
	Нечасто	Артралгия, артрит, боль в спине, мышечная слабость, мышечно-скелетная боль в области груди, мышечно-скелетная тугоподвижность, боль в шее, боль в конечности
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Очень часто*	Хроматурия (изменение цвета мочи)
	Часто	Протеинурия, гематурия
	Нечасто	Олигурия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	*Нечасто*	Спонтанная эрекция пениса
Общие симптомы и расстройства, нарушения в месте введения	*Очень часто*	Астения
	Часто	Утомляемость, воспаление слизистых оболочек, повышенная температура, боль в груди, отеки
	Нечасто	Озноб, холод в месте введения, местная реакция
Лабораторные и инструментальные данные	*Часто*	Повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации креатинина в крови
	Нечасто	Билирубинурия, повышение концентрации фосфора в крови, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы, повышение числа нейтрофилов, снижение массы тела

* *НЛР, описанные ниже*

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологическая токсичность и осложнения нейтропении

Гематологическая токсичность была наиболее часто наблюдаемым проявлением токсичности, но обычно это состояние легко контролировалось с помощью иммуностимуляторов и переливания компонентов крови, при необходимости. Хотя в рандомизированном исследовании нейтропения 3 и 4 степени наблюдалась чаще у лиц, получавших лекарственный препарат Пиксуври®, в большинстве случаев она протекала без осложнений, не была кумулятивной, и редко сопровождалась фебрильной нейтропенией или инфекцией. Важно, что поддержка фактора роста, как правило, не требовалась, и переливание эритроцитарной и тромбоцитарной массы проводились редко (См. раздел «С осторожностью»).

Кардиотоксичность

В клиническом исследовании снижение фракции выброса наблюдалось у 13 пациентов (19,1%) в группе лекарственного препарата Пиксуври®. У 11 пациентов, получавших лекарственный препарат Пиксуври®, эти явления имели степень 1-2, а у 2 пациентов - степень 3; эти явления были преходящими и не связанными с дозой Пиксуври®. Случаи сердечной недостаточности (термины MedDRA: сердечная недостаточность и застойная сердечная недостаточность) наблюдались у 6 пациентов (8,8%), получавших лекарственный препарат Пиксуври® (2 пациента со степенью 1-2, 1 пациент со степенью 3 и 3 пациента со степенью 5). У трех пациентов, получавших лекарственный препарат Пиксуври® (4,4%), отмечалась тахикардия, аритмия, синусовая тахикардия или брадикардия.

Рекомендуется исходное обследование сердечной деятельности с помощью многопроекционного радиоизотопного исследования сердца или Эхо-КГ, особенно для пациентов с факторами риска развития выраженной сердечной токсичности. Следует рассмотреть возможность повторного многопроекционного радиоизотопного исследования сердца или Эхо-КГ для определения ФВЛЖ для пациентов с такими факторами риска, как высокое кумулятивное воздействие ранее полученных антрациклинов или наличие в анамнезе тяжелого заболевания сердца (См. раздел «С осторожностью»).

Другие часто встречающиеся виды токсичности

Изменение цвета кожи и хроматурия являются известными эффектами, связанными с приемом лекарственного препарата Пиксуври®, из-за цвета препарата (синий). Изменение

цвета кожи обычно исчезает в течение нескольких дней или недель, по мере того как лекарственный препарат выводится из организма.

Передозировка

О передозировке лекарственным препаратом Пиксуври® не сообщалось.

Единичные дозы пиксантрона до 158 мг/м^2 вводились в клинических исследованиях с эскалацией дозы, без признаков дозозависимой токсичности.

В случае передозировки, рекомендуется поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

О взаимодействиях с другими лекарственными препаратами у людей не сообщалось, и также не проводились исследования взаимодействия с другими лекарственными препаратами с участием людей.

Исследования ингибирования *in vitro*

Исследования *in vitro* с наиболее распространенными изоформами человеческого цитохрома P450 (включая CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) показали возможное ингибирование смешанного типа изоферментов CYP1A2 и CYP2C8, которое может иметь клиническое значение. Других значимых клинических взаимодействий с цитохромом P450s выявлено не было.

Теофиллин: при одновременном применении лекарственного препарата теофиллин с узким терапевтическим индексом, который метаболизируется прежде всего изоферментом CYP1A2, существует теоретическая опасность, что может повыситься концентрация теофиллина с последующим проявлением его токсических эффектов. Уровень теофиллина следует тщательно контролировать в первые недели после начала совместной терапии с лекарственным препаратом Пиксуври®.

Варфарин частично метаболизируется изоферментом CYP1A2, поэтому при одновременном назначении имеются теоретические опасения в отношении влияния, которое может оказать ингибирование метаболизма варфарина на его ожидаемое действие. Параметры коагуляции, особенно международное нормализованное отношение (МНО), должны контролироваться в первые дни после начала одновременной терапии лекарственным препаратом Пиксуври®.

Амитриптилин, галоперидол, клозапин, ондансетрон и пропранолол метаболизируются изоферментом CYP1A2, поэтому существует теоретическая опасность, что при одновременной терапии лекарственным препаратом Пиксуври® содержание этих лекарственных препаратов в крови может повыситься.

Хотя риск ингибирования изофермента CYP2C8 пиксантроном не был доказан, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении субстанций, которые первично метаболизируются с помощью CYP2C8, таких как *репаглинид, росиглитазон или паклитаксел*, например, посредством тщательного мониторинга побочных эффектов.

В исследованиях *in vitro* было обнаружено, что пиксантрон является субстратом мембранного транспорта белков P-gp/BRCP и OCT1, и препараты, которые ингибируют эти белки-транспортеры, возможно, могут снижать эффективность поглощения и выведения пиксантрона печенью. Необходим тщательный мониторинг показателей крови при совместном назначении с препаратами, ингибирующими эти белки-транспортеры, такими как циклоспорин А или такролимус (которые часто используются при хронической реакции «трансплантат против хозяина») и препараты для терапии ВИЧ (ритонавир, саквинавир или нелфинавир).

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата с индукторами (рифампицин, карбамазепин) изофермента CYP2C8.

Особые указания

Перед началом лечения лекарственным препаратом Пиксуври® необходимо провести тщательную исходную проверку показателей крови, концентрации общего билирубина и общего креатинина в сыворотке крови и оценку функции сердца, определяемой по ФВЛЖ.

Миелосупрессия

Возможно развитие тяжелой миелосупрессии. У пациентов, получающих лечение лекарственным препаратом Пиксуври®, может развиться миелосупрессия (нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и лимфопения), с нейтропенией в качестве преобладающего признака. При соблюдении рекомендованной дозировки и режима введения, нейтропения обычно является преходящей и проявляется максимально в промежутке с 15-го по 22-ой день при применении препарата по схеме «день 1, день 8 и день 15», при этом восстановление нормальных показателей обычно происходит к 28-му дню.

Требуется тщательный мониторинг показателей крови, включая количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и абсолютное число нейтрофилов. Рекомбинантные факторы гематопоэтического роста могут использоваться в соответствии с рекомендациями учреждения или Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Следует учитывать возможность изменения доз (см. «Способ применения и дозы»).

Кардиотоксичность

Нарушения функции сердца, включая снижение ФВЛЖ или летальную ЗСН, могут произойти в процессе или после лечения лекарственным препаратом Пиксуври®.

Сердечно-сосудистое заболевание в активной или скрытой форме, предшествующая терапия антрациклинами или антраценедионами, предшествующая или сопутствующая рентгенотерапия области средостения или сопутствующее применение других кардиотоксических лекарственных препаратов может повысить риск кардиотоксичности. Кардиотоксичность на фоне приема лекарственного препарата Пиксуври® может проявиться независимо от наличия кардиологических факторов риска.

Для пациентов с заболеванием сердца или факторами риска, такими как исходный уровень ФВЛЖ < 45% по данным радионуклидной ангиографии (многопроекционного радиоизотопного исследования сердца), клинически значимые сердечно-сосудистые нарушения (соответствующие степени III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]), инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 6 месяцев, тяжелая аритмия, неконтролируемая гипертензия, неконтролируемая стенокардия, или предшествующее введение доксорубицина или эквивалента в кумулятивной дозе более 450 мг/м^2, необходима тщательная оценка соотношения риска и пользы перед назначением лечения лекарственным препаратом Пиксуври®.

Мониторинг функции сердца должен проводиться до начала лечения лекарственным препаратом Пиксуври® и затем периодически. Если во время лечения будет выявлены признаки кардиотоксичности, то необходимо оценить соотношение риска и пользы продолжения терапии Пиксуври®.

Вторичное злокачественное новообразование

Развитие вторичных гематологических онкологических заболеваний, например, вторичного ОМЛ или МДС были описаны как осложнения режимов химиотерапии, содержащих антрациклины и другие ингибиторы топоизомеразы II. Такие вторичные гематологические онкологические заболевания, включая ОМЛ и МДС, могут развиться как во время терапии лекарственным препаратом Пиксуври®, так и после нее.

Инфекция

В ходе клинических исследований сообщалось об инфекциях, включая пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, бронхит и сепсис. Инфекции могли приводить к госпитализации, септическому шоку и смерти. Пациенты с нейтропенией более подвержены инфекциям, хотя в клинических исследованиях не наблюдалось повышения частоты атипичных, трудных для лечения инфекций, таких как системные микозы или

инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, в частности Pneumocystis jiroveci.

Лекарственный препарат Пиксуври® не следует назначать пациентам с инфекцией в активной форме, тяжелой инфекцией, пациентам с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или с состояниями, которые могут предрасполагать к развитию тяжелой инфекции.

Синдром лизиса опухоли

Пиксантрон может вызвать гиперурикемию вследствие массивного катаболизма пуринов, который сопровождает вызванный препаратом быстрый распад опухолевых клеток (синдром лизиса опухоли), и может привести к электролитному дисбалансу, который может вызвать повреждения почек. После лечения необходимо определять концентрацию мочевой кислоты, калия, фосфата кальция и креатинина в крови у пациентов с высоким риском лизиса опухоли (повышенный уровень липопротеинов низкой плотности, большой объем опухоли, высокая исходная концентрация мочевой кислоты или фосфатов в сыворотке). Гидратация, ощелачивание мочи и профилактика аллопуринолом или другими препаратами, предназначенными для предотвращения гиперурикемии, может снизить потенциальные осложнения синдрома лизиса опухоли.

Вакцинация

Вакцинация может быть неэффективной, если проводить ее в процессе терапии лекарственным препаратом Пиксуври®. Прививка живыми вирусными вакцинами противопоказана из-за подавления иммунитета, связанного с терапией Пиксуври® (См. раздел «Противопоказания»).

Экстравазация препарата

Если препарат проникнет из сосуда в окружающие ткани, то его введение необходимо немедленно прекратить и снова начать вводить препарат в другую вену. Лекарственный препарат Пиксуври® не вызывает кожных нарывов, что снижает риск местной реакции после его экстравазации.

Профилактика реакций фотосенсибилизации

Фотосенсибилизация является потенциальным риском, исходя из данных исследований in vitro и доклинических исследований *in vivo*. В ходе программы клинических исследований о подтвержденных случаях не сообщалось. В качестве предосторожности пациентам следует рекомендовать соблюдать меры по защите от солнца, носить защищающую от солнца одежду и пользоваться солнцезащитными средствами. Так как большинство вызванных лекарственными препаратами реакций фотосенсибилизации вызваны светом

длины волны в пределах УФ-А диапазона, рекомендуются солнцезащитные средства, которые эффективно поглощают УФ-А.

Пациенты на диете с низким содержанием натрия

После разведения лекарственного препарата одна доза содержит приблизительно 1000 мг (43 ммоль) натрия. Это необходимо принимать во внимания пациентам на диете с контролируемым содержанием натрия.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Из-за вероятности проявления побочных эффектов при приеме препарата, в частности, таких как сонливость, головокружение, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 29 мг.

Количество препарата, эквивалентное 29 мг пиксантрона, во флакон из боросиликатного стекла (или стекла 1 гидролитического класса) объемом 20 мл с пробкой серого цвета из бутилкаучука и алюминиевым колпачком, покрытым бесцветным лаком, с красным предохранительным колпачком (20 mm Flip-Off ®seal).

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в картонной пачке для защиты от воздействия света.

Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

«Лаборатории Сервье»,

50, ул. Карно 92284 Сюрен Седекс, Франция.

Произведено и расфасовано (первичная упаковка):

«Нерфарма С.Р.Л.», Виале Пастэр, 10, 20014 Нервиано, Италия

1. **Упаковано (вторичная (потребительская) упаковка) и выпущено**:

Каталент ЮК Пэкэджинг Лимитед, Великобритания

Ланкастер Уэй, Уингейтс Индастриал Эстейт, Уэстаутон, Болтон, Ланкашир BL5 3XX, Великобритания

Или

2. **Упаковано (вторичная (потребительская) упаковка:**

Лаборатории Сервье Индастри, Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция.

Выпускающий контроль:

Каталент ЮК Пэкэджинг Лимитед, Великобритания

Ланкастер Уэй, Уингейтс Индастриал Эстейт, Уэстаутон, Болтон, Ланкашир BL5 3XX, Великобритания

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

Представительство АО «Лаборатории Сервье»

115054, Россия, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр. 3

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Менеджер по регистрации Андреева В.В.