

I PIELIKUMS ZĀJ

APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pixuvri 29 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur piksantrona dimaleātu, kas atbilst 29 mg piksantrona (pixantrone).

Pēc izšķīdināšanas viens ml koncentrāta satur piksantrona dimaleātu, kas atbilst 5,8 mg piksantrona.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

vienā flakonā ir 39 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Tumši zils liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pixuvri ir indicēts kā monoterapija vairākkārt recidivējošas vai rezistentas agresīvas ne-Hodžkina B šūnu limfomas (NHL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Piksantrona terapijas ieguvums pacientiem, lietojot to kā piektās vai vēlākas izvēles ķīmijterapiju pacientiem, kuri ir rezistenti pret pēdējo izmantoto terapiju, nav pierādīts.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pixuvri drīkst lietot ārsti, kuri pārzina pretaudzēju līdzekļu lietošanu un kuriem ir pieejams aprīkojums, lai ārstēšanas laikā un pēc tās regulāri kontrolētu klīniskos, hematoloģiskos un bioķīmiskos rādītājus (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā deva ir 50 mg/m² piksantrona 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā līdz pat sešiem cikliem ilgi.

Lūdzu, ievērojiet:

ES ieteicamā deva atbilst aktīvās vielas (piksantrona) bāzei. Aprēķinot pacientam ievadāmo individuālo devu, ir jāaprēķina šķīduma daudzums, kas satur 5,8 mg/ml piksantrona, ņemot vērā rekomendēto devu 50 mg/m².

Dažos pētījumos un publikācijās ieteicamā deva ir sāls formai (piksantrona dimaleātam).

Taču deva jāpielāgo pirms katra cikla sākšanas, ņemot vērā zemākos hematoloģiskos rādītājus vai maksimālo toksicitāti kopš iepriekšējā terapijas cikla. Pacientam lietojamais Pixuvri

daudzums miligramos jānosaka, ņemot vērā pacienta ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL). ĶVL

nosaka, izmantojot iestādē apstiprināto standartu ĶVL aprēķināšanai, aprēķinot pēc ķermeņa masas, kas noteikta katra cikla pirmajā dienā.

Pacientiem ar lieko svaru ieteicams ievērot piesardzību, jo dati par devām, kas pamatojas uz ĶVL, šai grupai ir ļoti ierobežoti.

Norādījumi par devas pielāgošanu

Deva jāpielāgo un nākamo devu lietošanas laiks jānosaka, veicot klīnisku novērtējumu atkarībā no mielosupresijas pakāpes un ilguma. Turpmākajosursos parasti var atkārtoti lietot iepriekšējo devu, ja

leikocītu un trombocītu skaits ir atjaunojies pieņemamā līmenī.

Ja kāda cikla pirmajā dienā absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 75 \times 10^9/l$, ārstēšanu ieteicams atlikt, līdz ANS atjaunojas līdz $\geq 1,0 \times 10^9/l$, bet trombocītu skaits – līdz $\geq 75 \times 10^9/l$.

1. un 2. tabulu ieteicams izmantot kā norādes devas pielāgošanai 28 dienu ciklu 8. un 15. dienā.

1. tabula.			
Devas pielāgošana hematoloģiskas toksicitātes gadījumā jebkura cikla 8. un 15. dienā			
Pakāpe	Trombocītu skaits	ANS skaits	Devas pielāgošana
1-2	ApNR* – $50 \times 10^9/l$	ApNR* – $1,0 \times 10^9/l$	Deva vai lietošanas shēma nav jāmaina.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Atlikt ārstēšanu, līdz trombocītu skaits atjaunojies un ir $\geq 50 \times 10^9/l$, un ANS** ir $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Atlikt ārstēšanu, līdz trombocītu skaits atjaunojies un ir $\geq 50 \times 10^9/l$, un ANS** ir $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Samazināt devu par 20 %.
* ApNR: apakšējā normas robeža.			
** ANS: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits.			

2. tabula.	
Terapijas pielāgošana nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā	
Toksicitāte	Pielāgošana
Jebkāda 3. vai 4. pakāpes ar zālēm saistīta nekardiāla toksicitāte, izņemot sliktu dūšu vai vemšanu	Atlikt ārstēšanu, līdz stāvoklis uzlabojies līdz 1. pakāpei. Samazināt devu par 20 %.
Jebkāda 3. vai 4. pakāpes kardiovaskulāra toksicitāte pēc NYHA klasifikācijas vai pastāvīga KKIF** samazināšanās	Atlikt ārstēšanu un uzraudzīt pacientu līdz atlabšanai. Apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu, ja vērojams pastāvīgs KKIF** samazinājums par $\geq 15 \%$ no sākotnējās vērtības.
* NYHA: Ņujorkas Sirds slimību asociācija (<i>New York Heart Association</i>).	
** KKIF: Kreisā kambara izviedes frakcija.	

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Pixuvri drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pixuvri drošība un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pierādīta. Pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā ir $> 1,5 \times$ virs augšējās normas robežas (ANR), tika izslēgti no nejaušinātā pētījuma. Tādējādi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, lietojot Pixuvri.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pixuvri drošība un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pierādīta. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, lietojot Pixuvri. Pixuvri nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem ekskretoriem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar sliktu vispārējo stāvokli

Pašlaik nav informācijas par drošību un efektivitāti pacientiem ar sliktu vispārējo stāvokli (ECOG > 2). Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Lietošanas veids

Pixuvri paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Intratekālas lietošanas drošums nav pierādīts.

Pixuvri paredzēts ievadīšanai lēnas, intravenozas infūzijas veidā, izmantojot sistēmā iebūvētu filtru (vismaz 60 minūšu laikā), tikai pēc izšķīdināšanas ar 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām un pēc turpmākas atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām līdz galīgām tilpumam 250 ml.

Ieteikumus par zāļu šķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret piksantrona dimaleātu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Imunizācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām.
- Dziļš kaulu smadzeņu nomākums.
- Smagi aknu darbības traucējumi.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms sākotnējas ārstēšanas ar Pixuvri vienmēr jāveic rūpīga sākotnējā asins šūnu skaita, bilirubīna līmeņa serumā, kopējā kreatinīna līmeņa serumā un sirds funkcijas (nosakot kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF)) novērtēšana.

Mielosupresija

Var rasties smaga mielosupresija. Ar Pixuvri ārstētiem pacientiem var rasties mielosupresija (neitropēnija, leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un limfopēnija), kuras galvenā izpausme ir neitropēnija. Izmantojot ieteicamo devu un lietošanas shēmu, neitropēnija parasti ir pārejoša, zemāko līmeni sasniedzot 15. – 22. dienā pēc zāļu lietošanas 1., 8. un 15. dienā, bet atlabšana parasti notiek līdz 28. dienai.

Rūpīgi jākontrolē asins šūnu skaits, tostarp jānosaka leikocītu, eritrocītu, trombocītu un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits. Var lietot rekombinantus asinsrades augšanas faktorus saskaņā ar apstiprinātajām iestādes vai Eiropas Medicīniskās onkoloģijas biedrības (*European Society for Medical Oncology; ESMO*) vadlīnijām. Jāapsver devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kardiotoksicitāte

Ārstēšanas laikā ar Pixuvri vai pēc tās var rasties sirds darbības pārmaiņas, tostarp samazināta KKIF vai letāla sastrēguma sirds mazspēja (SSM).

Aktīva vai bezsimptomu kardiovaskulāra slimība, iepriekš veikta ārstēšana ar antraciklīniem vai antracēndioniem, iepriekš vai vienlaikus veikta vidēnes apvidus staru terapija vai vienlaikus kardiotoksisku līdzekļu lietošana var paaugstināt kardiotoksicitātes risku. Kardiotoksicitāte, lietojot Pixuvri, iespējama neatkarīgi no tā, vai pacientam ir kardiāli riska faktori.

Pacientiem ar sirds slimību vai tādiem riska faktoriem kā sākotnējā KKIF vērtība < 45 %, nosakot ar radionuklīdo (*MUGA*) skenēšanu, klīniski nozīmīgas kardiovaskulāras patoloģijas (atbilst 3. vai 4. pakāpei pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas [NYHA] klasifikācijas), miokarda infarkts pēdējo sešu mēnešu laikā, smaga aritmija, nekontrolēta hipertensija, nekontrolēta stenokardija vai iepriekš lietotas doksorubicīna vai ekvivalenta līdzekļa kumulatīvās devas, kas pārsniedz 450 mg/m², pirms ārstēšanas ar Pixuvri rūpīgi jānovērtē ieguvumu un riska attiecība.

Sirds darbība jākontrolē pirms ārstēšanas sākšanas ar Pixuvri un periodiski pēc tam. Ja ārstēšanas laikā pierādīta toksiska ietekme uz sirdi, jānovērtē Pixuvri terapijas turpināšanas ieguvums un risks.

Sekundārs ļaundabīgs audzējs

Tādu ļaundabīgu hematoloģisku audzēju kā sekundāra akūta mieloleikoze (AML) un mielodisplastiskais sindroms (MDS) attīstība ir atzīts ar antraciklīna un citu topoizomerāzes II inhibitoru lietošanu saistīts risks. Sekundārie audzēji, ieskaitot AML un MDS, var attīstīties Pixuvri terapijas laikā vai pēc tās.

Infekcija

Klīniskajos pētījumos ziņots par infekcijām, tostarp pneimoniju, celulītu, bronhītu un sepsi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Infekcijas ir saistītas ar hospitalizāciju, septisku šoku un nāvi. Pacienti ar neitropēniju ir uzņēmīgāki pret infekcijām, lai gan klīniskajos pētījumos atipisku, grūti ārstējamu infekciju, piemēram, sistēmisku sēnīšu infekciju vai tādu oportūnistisku mikroorganismu kā *Pneumocystis jiroveci* izraisītu infekciju, sastopamība nepalielinājās.

Pixuvri nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir aktīva, smaga infekcija, vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai tādas pamatslimības, kas vēl vairāk var palielināt noslieci uz nopietnu infekciju.

Audzēja līzes sindroms

Piksantrons var izraisīt hiperurikēmiju plaša purīnu katabolisma rezultātā, kas pavada zāļu ierosinātu strauju audzēja šūnu līzi (audzēja līzes sindromu), un elektrolītu līdzsvara traucējumus, kas savukārt var izraisīt nieru bojājumu. Pacientiem ar augstu audzēja līzes sindroma risku (paaugstināts LDH līmenis, liels audzēja tilpums, augsts sākotnējais urīnskābes vai fosfātu līmenis serumā) pēc ārstēšanas jānovērtē urīnskābes, kālija, kalcija fosfāta un kreatinīna līmenis asinīs. Hidratācija, urīna alkalizācija un profilakse ar allopurinolu vai citiem hiperurikēmijas novēršanas līdzekļiem var samazināt iespējamās audzēja līzes sindroma komplikācijas.

Imunizācija

Imunizācija Pixuvri terapijas laikā var būt neefektīva. Ar Pixuvri terapiju saistītās imūnsupresijas dēļ imunizācija ar dzīvju vīrusu vakcīnām ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ekstravazācija

Ekstravazācijas gadījumā zāļu ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāatsāk citā vēnā. Pixuvri nepiemīt pūslīšu veidošanos izraisošas īpašības, kas mazina lokālu reakciju risku pēc ekstravazācijas.

Fotosensibilizācijas reakciju profilakse

Pamatojoties uz *in vitro* un neklīniskiem *in vivo* datiem, fotosensibilizācija ir potenciāli iespējams risks, bet klīnisko pētījumu programmā par apstiprinātiem gadījumiem ziņojumi nav saņemti. Piesardzības nolūkā pacientiem jāiesaka ievērot aizsardzības stratēģiju pret saules iedarbību, tostarp valkāt aizsargapģērbu pret sauli un izmantot aizsarglīdzekļus pret saules iedarbību. Tā kā lielāko daļu zāļu izraisītu fotosensibilizācijas reakciju ierosina UV-A diapazonam atbilstoša garuma viļņi, ieteicams izmantot aizsarglīdzekli pret sauli, kas ļoti labi absorbē UV-A starojumu.

Pacienti, kas ievēro diētu ar ierobežotu nātrija daudzumu

Šīs zāles pēc atšķaidīšanas satur aptuveni 1000 mg (43 mmol) nātrija vienā devā. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav ziņojumu par zāļu mijiedarbību cilvēkiem, un zāļu savstarpējas mijiedarbības pētījumi, iesaistot cilvēkus, nav veikti.

In vitro inhibīcijas pētījumi

In vitro pētījumos ar biežāk sastopamajām cilvēka citohroma P450 izoformām (arī CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4) pierādīta iespējama jaukta tipa CYP1A2 un CYP2C8 inhibīcija, kas var būt klīniski nozīmīga. Cita veida nozīmīga, klīniski būtiska mijiedarbība ar CYP450 nav novērota.

Teofilīns: lietojot vienlaikus teofilīnu (zāles ar šauru terapeitisko indeksu), ko metabolizē galvenokārt CYP1A2, pastāv teorētiskas bažas, ka var palielināties šī substrāta koncentrācija, kas teorētiski var izraisīt toksisku teofilīna iedarbību. Pirmajās nedēļās tūlīt pēc vienlaicīgas ārstēšanas sākšanas ar Pixuvri rūpīgi jākontrolē teofilīna līmenis.

Varfarīnu daļēji metabolizē CYP1A2, tādēļ pastāv teorētiskas bažas par šo zāļu vienlaicīgu lietošanu un par ietekmi, kādu šo zāļu metabolisma inhibīcija var atstāt uz to gaidīto iedarbību. Pirmajās dienās uzreiz pēc Pixuvri vienlaikus terapijas uzsākšanas jākontrolē asinsreces rādītāji, jo īpaši Starptautiskais standartizētais koeficients (INR).

Amitriptilīnu, haloperidolu, klozapīnu, ondansetronu un propranololu metabolizē CYP1A2 un tādēļ pastāv teorētiskas bažas, ka Pixuvri vienlaikus lietošana var paaugstināt šo zāļu līmeni asinīs.

Lai gan piksantrona izraisītas CYP2C8 inhibīcijas risks nav konstatēts, jāievēro piesardzība, lietojot vienlaikus vielas, kuras metabolizē galvenokārt CYP2C8, piemēram, *repaglinīdu, rosiglitazonu vai paklitakselu*, piemēram, rūpīgi uzraugot blakusparādības.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, konstatēja, ka piksantrons ir membrānu transportolbaltumvielu P-gp/BRCP un OCT1 substrāts, un līdzekļi, kas nomāc šīs transportvielas, var samazināt piksantrona uzņemšanas un izdalīšanas efektivitāti no aknām. Lietojot vienlaikus ar zālēm, kuras inhibē šādas transportvielas, piemēram, ciklosporīnu A vai takrolīmu, ko parasti lieto, lai kontrolētu hronisku transplantāta reakciju pret saimniekorganismu, un pretHIV līdzekļus ritonavīru, sakvīnavīru vai nelfīnavīru, rūpīgi jākontrolē asinsaina.

Turklāt jāievēro piesardzība ilgstoši lietojot piksantronu vienlaikus ar izplūdes transporta induktoriem, piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, un glikokortikosteroīdiem, jo piksantrona izvadīšana var pastiprināties, kā rezultātā samazinās sistēmiskā iedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm un viņu partneriem jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Sievietēm un vīriešiem ārstēšanas laikā un līdz sešiem mēnešiem pēc tās beigām jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Nav datu par piksantrona lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pixuvri nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Pixuvri/metabolīti izdalās cilvēka mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Ārstēšanas laikā ar Pixuvri barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pēc atkārtotas Pixuvri lietošanas tikai 0,1 mg/kg lielā dienas devā suņiem konstatēja no devas atkarīgu sēklinieku atrofiju. Šī ietekme cilvēkiem nav novērtēta. Tāpat kā citi dezoksiribonukleīnskābi (DNS) negatīvi ietekmējošo līdzekļu vispārējās grupas līdzekļi, Pixuvri var būt saistīts ar fertilitātes traucējumiem. Lai gan ietekme uz fertilitāti nav konstatēta, piesardzības nolūkā vīriešu dzimuma pacientiem būtu jāiesaka izmantot kontracepcijas līdzekļus (īpaši barjermetodi) ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc ārstēšanas, lai ļautu nobriest jauniem spermatozoīdiem. Lai izvairītos no ilgtermiņa neauglības riska, jāapsver iespēja izmantot spermas bankas pakalpojumus.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav zināms, vai Pixuvri ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Pixuvri drošumu novērtēja 407 pacientiem.

Visbiežāk sastopamā toksicitāte ir kaulu smadzeņu, īpaši neitrofilo leukocītu līnijas nomākums. Lai gan smaga kaulu smadzeņu nomākuma ar klīniskām sekām sastopamība ir salīdzinoši maza, ar Pixuvri ārstētos pacientus rūpīgi uzraudzīja, bieži pārbaudot asinsainu, jo īpaši neitrofilo leukocītu skaitu. Smagu infekciju sastopamība bija maza, un ar imunitātes nomākumu saistītas oportūnistiskas infekcijas nenovēroja. Lai gan kardiālas toksicitātes, kas izpaužas ar SSM, sastopamība ir mazāka, nekā būtu sagaidāms, lietojot līdzīgas zāles, piemēram, antraciklīnus, ieteicams uzraudzīt KKIF, veicot *MUGA* skenēšanu, vai *ECHO*, lai novērtētu subklīnisko kardiotoksicitāti. Pieredze par piksantrona lietošanu ir iegūta tikai pacientiem ar KKIF $\geq 45\%$, bet lielākajai daļai pacientu šis rādītājs bija $\geq 50\%$. Pieredze par Pixuvri lietošanu pacientiem ar nozīmīgāku sirds bojājumu ir ierobežota un to drīkst lietot tikai klīniskā pētījuma kontekstā. Cita veida toksicitāti, piemēram, sliktu dūšu, vemšanu un caureju, parasti novēroja reti, šīs izpausmes bija vieglas, atgriezeniskas, ārstējamas un prognozējamas ar citotoksiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem. Ietekme uz aknu vai nieru darbību bija minimāla vai tās nebija vispār.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Informācija par Pixuvri blakusparādībām (BP) iegūta, izmantojot visu pabeigto pētījumu galīgos datus. BP tālāk 3. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula.
Ar Pixuvri saistītās blakusparādības, par kurām ziņots pabeigtajos
Pixuvri pētījumos, atbilstoši sastopamības biežumam

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	<i>Bieži</i>	Neitropēniska infekcija, elpceļu infekcija, infekcija
	<i>Retāk</i>	Bronhīts, kandidoze, celulīts, <i>herpes zoster</i> , meningīts, nagu infekcija, mutes dobuma sēnīšu infekcija, mutes dobuma herpes infekcija, pneimonija, salmonellu izraisīts gastroenterīts, septisks šoks
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	<i>Retāk</i>	Audzēja progresēšana Sekundārs ļaundabīgs audzējs (ieskaitot ziņojumus par AML un MDS)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	<i>Ļoti bieži</i>	Neitropēnija, leikopēnija, limfopēnija, anēmija, trombocitopēnija
	<i>Bieži</i>	Febrila neitropēnija, asins sastāva pārmaiņas
	<i>Retāk</i>	Kaulu smadzeņu mazspēja, eozinofīlija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i>	Paaugstināta jutība pret zālēm
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Bieži</i>	Anoreksija, hipofosfatēmija
	<i>Retāk</i>	Hiperurikēmija, hipokalcēmija, hiponatriēmija
Psihiskie traucējumi	<i>Retāk</i>	Trauksme, bezmiegs, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži</i>	Garšas sajūtas traucējumi, parestēzijas, galvassāpes, miegainība
	<i>Retāk</i>	Reibonis, letarģija
Acu bojājumi	<i>Bieži</i>	Konjunktivīts
	<i>Retāk</i>	Sausas acis, keratīts
Ausu un labirinta bojājumi	<i>Retāk</i>	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	<i>Bieži</i>	Kreisā kambara disfunkcija, sirdsdarbības traucējumi, sastrēguma sirds mazspēja, Hisa kūlīša zara blokāde, tahikardija
	<i>Retāk</i>	Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Bieži</i>	Bālums, vēnu krāsas pārmaiņas, hipotensija
	<i>Retāk</i>	Vēnu bojājumi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	<i>Bieži</i>	Dispnoja, klepus
	<i>Retāk</i>	Izsvīdums pleiras dobumā, pneimonīts, iesnas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Ļoti bieži</i>	Slikta dūša, vemšana
	<i>Bieži</i>	Stomatīts, caureja, aizcietējums, vēdersāpes, sausa mute, dispepsija
	<i>Retāk</i>	Ezofagīts, mutes parestēzija, asiņošana no taisnās zarnas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i>	Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audubojājumi*	<i>Ļoti bieži</i>	Ādas krāsas pārmaiņas, alopēcija
	<i>Bieži</i>	Eritēma, nagu bojājumi, nieze

3. tabula.
Ar Pixuvri saistītās blakusparādības, par kurām ziņots pabeigtajos
Pixuvri pētījumos, atbilstoši sastopamības biežumam

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
	<i>Retāk</i>	Svišana naktī, petēhijas, makulāri izsitumi, ādas čūlas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Bieži</i>	Kaulu sāpes
	<i>Retāk</i>	Artralģija, artrīts, muguras sāpes, muskuļu vājums, krūškurvja skeleta muskuļu sāpes, skeleta muskuļu stīvums, kakla sāpes, sāpes ekstremitātēs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži</i>	Hromatūrija
	<i>Bieži</i>	Proteinūrija, hematūrija
	<i>Retāk</i>	Oligūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<i>Retāk</i>	Spontāna dzimumlocekļa erekcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	<i>Ļoti bieži</i>	Astēnija
	<i>Bieži</i>	Nespēks, gļotādas iekaisums, pireksija, sāpes krūškurvī, tūska
	<i>Retāk</i>	Drebuļi, aukstuma sajūta injekcijas vietā, lokāla reakcija
Izmeklējumi	<i>Bieži</i>	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
	<i>Retāk</i>	Bilirubīns urīnā, paaugstināts fosfora līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, palielināts neitrofilo leikocītu skaits, samazināta ķermeņa masa

* tālāk aprakstītas BP.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Hematoloģiskā toksicitāte un neitropēnijas komplikācijas

Hematoloģiskā toksicitāte ir biežākā novērotā toksicitāte, bet to parasti bija viegli novērst ar imunitāti stimulējošiem līdzekļiem un transfūzijām pēc nepieciešamības. Lai gan 3.–4. pakāpes neitropēnija nejausinātā, klīniskā pētījumā Pixuvri lietotājiem radās biežāk, vairāmā gadījumā tā bija nekomplīcēta, nekumulatīva un saistīta ar nelielu febrilas neitropēnijas vai infekciju sastopamību. Svarīgi, ka augšanas faktoru atbalsts standarta gadījumos nebija nepieciešams, un eritrocītu un trombocītu transfūzijas tika veiktas retāk. (Skatīt 4.4. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz sirdi

Pētījumā PIX 301 samazinātu izsviedes frakciju Pixuvri grupā konstatēja 13 pacientiem (19,1 %). 11 ar Pixuvri ārstētiem pacientiem šie traucējumi bija 1.–2. pakāpes, bet diviem pacientiem tie bija 3. pakāpes; šie traucējumi bija pārejoši un nesaistīti ar Pixuvri devu. Sirds mazspēja (*MedDRA* termini sirds mazspēja un sastrēguma sirds mazspēja) radās sešiem ar Pixuvri ārstētiem pacientiem (8,8 %) (diviem pacientiem 1.–2. pakāpe, vienam pacientam 3. pakāpe un trim pacientiem 5. pakāpe). Trim ar Pixuvri ārstētiem pacientiem (4,4 %) bija tahikardija, aritmija, sinusa tahikardija vai bradikardija.

Ieteicams sākotnēji novērtēt sirdsdarbību ar *MUGA* skenēšanu vai *ECHO*, jo īpaši pacientiem, kam ir palielinātas kardiotoksicitātes riska faktori. Atkārtota *MUGA* skenēšana vai *KKIF* noteikšana ar *ECHO* jāapsver pacientiem, kam ir tādi riska faktori kā iepriekš liela kumulatīva antraciklīnu iedarbība vai nozīmīga esoša sirds slimība. (Skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas bieži novērotas toksicitātes

Ādas krāsas pārmaiņas un hromatūrija ir zināmas ar Pixuvri lietošanu saistītas reakcijas savienojuma (zilās) krāsas dēļ. Ādas krāsas pārmaiņas parasti izzūd dažu dienu vai nedēļu laikā, kad zāles tiek izvadītas no organisma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumi par Pixuvri pārdozēšanu nav saņemti.

Devas palielināšanas klīniskajos pētījumos bez pierādījumiem par devas atkarīgu toksicitāti lietotas vienreizējas piksantrona devas līdz 158 mg/m².

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antraciklīni un radniecīgas vielas. ATĶ kods: L01DB11

Darbības mehānisms

Pixuvri aktīvā viela ir piksantrona citotoksisks aza-antracēndions.

Atšķirībā no reģistrētiem antraciklīniem (doksorubicīna un citiem) un atracēndioniem (mitoksantrona), piksantrons ir vājš topoizomerāzes II inhibitori. Turklāt atšķirībā no antraciklīniem vai antracēndioniem piksantrons tieši alkilē DNS, veidojot stabilus DNS savienojumus un dubultu pavedienu atstarpes. Tā kā piksantrons satur slāpekļa heteroatomu gredzena struktūrā un tam nav ketongrupu, tam piemīt vājāka spēja radīt reaktīvus skābekļa paveidus, saistīt dzelzi un veidot etilspirta metabolītus, kurus uzskata par antraciklīnu kardiotoxicitātes izraisītājiem. Šīs unikālās struktūras dēļ piksantrons dzīvniekiem izraisa minimālu kardiotoxicitāti salīdzinājumā ar doksorubicīnu vai mitoksantronu.

Visaptveroša retrospektīva 1. fāzes pētījumu un kombinētu shēmu (1./2. fāze) populācijas FK/FD analīze pierādīja, ka dzīvildze bez slimības progresēšanas un 2.–3. pakāpes neitropēnija bija saistīta ar Pixuvri iedarbību.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Pixuvri kā monoterapijas drošību un efektivitāti novērtēja daudzcentru, nejaušinātā, aktīvi kontrolētā pētījumā pacientiem ar recidivējošu vai rezistentu agresīvu NHL pēc tam, kad iepriekš saņemtas vismaz divas terapijas (PIX301). Šajā pētījumā 140 pacienti tika nejaušināti iedalīti (1:1) ārstēšanai ar Pixuvri vai ar pētnieka izvēlētu monoķīmijterapiju salīdzinājuma grupā. Pacientu demogrāfiskais un sākotnējais slimības raksturojums terapijas grupās bija ļoti līdzsvarots, un statistiski nozīmīgas atšķirības nekonstatēja. Pētījumā kopumā pacientu vidējais vecums bija 59 gadi; 61 % bija vīrieši, 64 % bija baltās rases pārstāvji, 76 % pētījuma sākumā bija Ann Arbor III/IV stadijas slimība, 74 % sākotnējais Starptautiskais prognostiskais indekss (*International Prognostic Index*; IPI) bija ≥ 2 , un 60 % iepriekš bija saņēmuši ≥ 3 ķīmijterapijas kursus. Mazo šķeltšūnu limfomas pacientus pivotālā pētījumā neiekļāva. Pētījumā PIX 301 iekļautajiem pacientiem bija jābūt jutīgiem uz iepriekš veiktu antraciklīnu terapiju (apstiprināta vai neapstiprināta CR vai PR).

Dati par pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar rituksimabu (38 pacienti Pixuvri grupā un 39 pacienti salīdzinājuma grupā), ir ierobežoti.

Audzēju atbildes reakciju vērtēja maskēta, neatkarīga, centrāla pārskata grupa saskaņā ar starptautiskas darba grupas darbības principiem, lai standartizētu NHL atbildes reakcijas kritērijus. Ar Pixuvri ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgi lielāku pilnīgas atbildes reakcijas un neapstiprinātas pilnīgas atbildes reakcijas (*complete response/unconfirmed complete response; CR/CRu*) rādītāju, kā arī lielāku objektīvas atbildes reakcijas (*objective response rate; ORR*) rādītāju nekā salīdzinājuma grupā (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Kopsavilkums par atbildes reakciju saskaņā ar neatkarīgas grupas vērtējumu (ITT populācija)						
	Terapijas beigas			Pētījuma beigas		
	Pixuvri (n=70)	Salīdzinājuma preparāts (n =70)	P vērtība	Pixuvri (n=70)	Salīdzinājuma preparāts (n=70)	P vērtība
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 un PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001

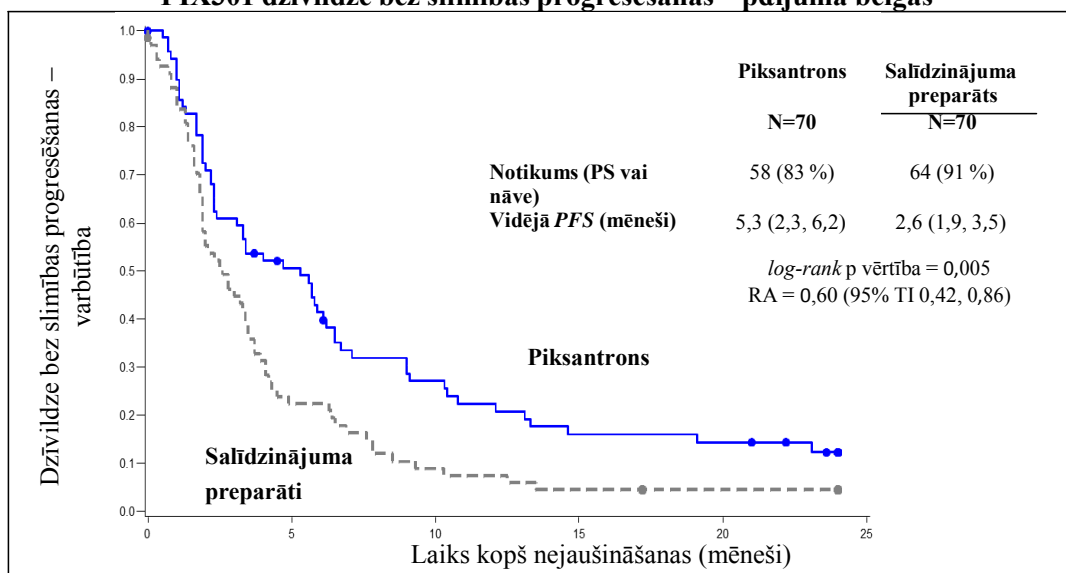
Lai salīdzinātu proporcijas Pixuvri un salīdzināšanā ķīmijterapijas grupās, izmantoja Fišera testu.

Ar Pixuvri ārstētiem pacientiem konstatēja dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabošanu par 40 %, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar salīdzinājuma preparātiem, un vidējā PFS (*progression-free-survival*) bija par 2,7 mēnešiem ilgāka (riska attiecība (RA)=0,60, *log-rank* p=0,005) (skatīt 1. attēlu tālāk).

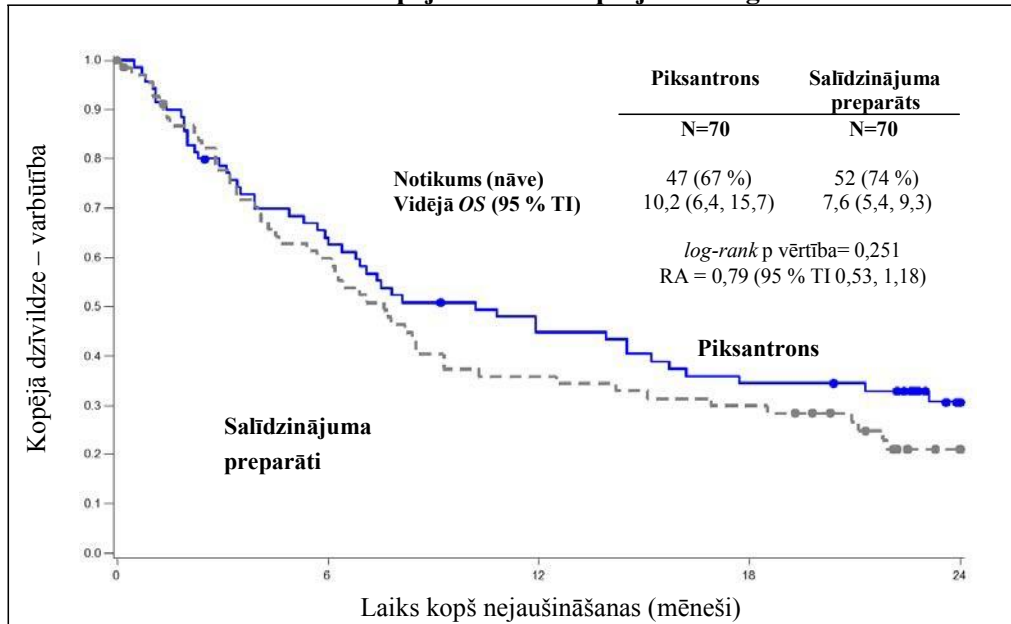
Vidējā kopējā dzīvildze ar Pixuvri ārstētiem pacientiem bija par 2,6 mēnešiem ilgāka nekā pacientiem, kas ārstēti ar salīdzinājuma preparātu (RA=0,79, *log-rank* p=0,25) (skatīt 2. attēlu tālāk).

1. attēls.

PIX301 dzīvildze bez slimības progresēšanas – pētījuma beigas



2. atts.
PIX 301 Kopējā dzīvildze – pētījuma beigas



Rezultāti iepriekš ar rituksimabu ārstētiem pacientiem, lietojot Pixuvri, joprojām liecināja par lielāku terapijas ieguvumu nekā lietojot salīdzinājuma preparātu, gan attiecībā uz kopējo atbildes reakcijas biežumu (31,6 % ar Pixuvri un 17,9 % ar salīdzinājuma preparātu) un vidējo dzīvildzi bez slimības progresēšanas (3,3 mēneši, lietojot Pixuvri, salīdzinājumā ar 2,5 mēnešiem, lietojot salīdzinājuma preparātu). Taču, lietojot kā 5. vai vēlākas izvēles līdzekli pacientiem, kas bijuši rezistenti pret pēdējo veikto terapiju, Pixuvri ieguvums nav pierādīts, un dati par šo pacientu grupu ir ļoti ierobežoti.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojsi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Pixuvri zīdaiņiem no dzimšanas līdz sešu mēnešu vecumam, jo NHL nerodas šajā pediatriiskajā apakšgrupā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Pixuvri NHL pacientiem no sešu mēnešu līdz 18 gadu vecumam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas saskaņā ar tā dēvēto “apstiprinājumu ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbauda jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas piksantrona maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta infūzijas beigās un pēc tam mazinājās polieksponeciālā veidā. Pixuvri farmakokinētika devas robežās no 3 mg/m² līdz 105 mg/m² nebija atkarīga no devas un, lietojot zāles monoterapijas vai kombinētas terapijas pētījumos, būtiskas atšķirības nenovēroja. Vidējā iedarbība, lietojot monoterapijā, bija šāda:

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

Populācijas farmakokinētikas datu analīze liecināja, ka reģistrētai mērķa devai 50 mg/m² piksantrona vidējā 28 dienu cikla iedarbība bija 6320 ng.hr/ml (90 % TI, 5990-6800 ng.hr/ml) 3 devu/4 nedēļu ciklam.

Izkliede

Pixuvri sadalījuma tilpums ir liels – 25,8 l, un aptuveni 50 % ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Acetilētie metabolīti ir galvenie piksantrona biotransformācijas produkti. Tomēr *in vitro* piksantrona pārveidošanās par acetilētiem metabolītiem NAT1 vai NAT2 ietekmē bija ļoti ierobežota. Cilvēka urīnā savienojums izdalījās galvenokārt nemainītā veidā un tika konstatēts ļoti neliels I un II fāzes acetilētu metabolītu daudzums. Tādēļ metabolisms nav nozīmīgs piksantrona eliminācijas ceļš. Acetilētie metabolīti bija farmakoloģiski neaktīvi un metaboliski stabili.

Eliminācija

Piksantrona kopējais plazmas klīrenss ir vidēji liels vai liels – 72,7 l/h, un caur nierēm 0 – 24 stundu laikā izdalās mazāk nekā 10% lietotās devas. Terminālais eliminācijas pusperiods bija robežās no

14,5 līdz 44,8 h, vidēji 23,3 ± 8,0 (n=14, VK=34%), mediāna 21,2 h. Tā kā nieru klīrensa nozīme ir ierobežota, klīrenss no plazmas ir galvenokārt nelineārs. Pixuvri var tikt metabolizēti aknās un/vai izvadīti ar žulti. Tā kā metabolisms ir ierobežots, neizmainīta piksantrona izvadīšana ar žulti var būt galvenais eliminācijas ceļš. Klīrenss caur aknām aptuveni atbilst plazmas plūsmi caur aknām, kas liecina par lielu aknu ekstrakcijas attiecību un līdz ar to arī par efektīvu pamata aktīvās vielas elimināciju. Piksantrona uzņemšanu aknās, iespējams, mediē OCT1 aktīvās transportvielas, bet izvadīšanu ar žulti – P-gp un BCRP.

Piksantrona spēja inhibēt P-gp, BCRP un BSEP transportmehānismu *in vitro* bija vāja vai tās nebija vispār.

Piksantrons neinhibēja OCT1-mediētu metformīna transportu *in vitro*, bet nav paredzams, ka tas *in vivo* inhibēs OCT1 klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

Piksantrons bija vājš OATP1B1 un OATP1B3 saistīšanas transportvielu inhibitors *in*

in vitro. Linearitāte/nelinearitāte

Piksantrona farmakokinētika bija lineāra plašā devu diapazonā no 3 mg/m² līdz 105 mg/m².

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Novērota saistība starp piksantrona iedarbību plazmā un neitrofilo leikocītu skaitu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pēc vienreizējas intravenozas Pixuvri ievadīšanas 29 mg/kg un 38 mg/kg devā pelēm novēroja tūlītēju nāvi (114 mg/m², LD10). Novēroja leikocītu un eritrocītu skaita samazināšanos un izmaiņas kaulu smadzenēs, liesā, nierēs un sēkliniekos. Līdzīgas atrades novēroja žurkām un suņiem, lietojot devu 116 mg/m². Suņiem uzreiz pēc ārstēšanas radās tahikardija un elektrokardiogrāfiskas (EKG) pārmaiņas.

Atkārtotu devu pētījumos ar pelēm, žurkām un suņiem galvenā atrade bija miotoksicitāte, nefrotoksicitāte (izņemot suņus) un sēklinieku bojājums.

Suņiem Pixuvri, lietojot 0,5–0,9 mg/kg devā sešus ciklus, neizraisīja nāvi vai smagas klīniskas pazīmes, tostarp EKG vai ķermeņa masas pārmaiņas. Tēviņi pret ārstēšanu bija jutīgāki, vērtējot leukocītu un trombocītu skaita (atgriezenisku) samazināšanos un limfocītu audu (liesas un aizkrūts dziedzera) samazināšanos, kā arī citotoksiskam līdzeklim paredzamo izteikto toksisko ietekmi uz reproduktīviem orgāniem. Izņemot īslaicīgu iedarbības palielināšanos mātītēm pēc trešā cikla, būtiskas farmakokinētikas rādītāju atšķirības nekonstatēja. Tomēr tēviņiem konstatēja nedaudz lielāku iedarbību nekā mātītēm.

Suņiem terapija sirdi neietekmēja, jo dažādos ārstēšanas posmos EKG pārmaiņas netika konstatētas; sirds pārmaiņas nekonstatēja ne makroskopiskā, ne histoloģiskā izmeklēšanā. Tāpat četrus un divdesmit sešu nedēļu pētījumos nekonstatēja ietekmi uz nieru funkciju un histoloģiju.

Pixuvri kardiotoxicitāti novērtēja salīdzinājumā ar vienlīdz aktīvām doksorubicīna un mitoksantrona devām iepriekš neārstētām un iepriekš ar doksorubicīnu ārstētām pelēm. Piksantrona dimaleāts devā līdz 27 mg/kg, ievadot divreiz nedēļā četras nedēļas, neradīja kardiotoksisku ietekmi, bet mitoksantrons, kā paredzams, bija kardiotoksisks visās pārbaudītajās devās (0,6, 1,6 un 1,5 mg/kg). Pixuvri izraisīja nelielu nefropātiju. Minimālu Pixuvri kardiotoxicitāti konstatēja arī atkārtotos terapijas ciklos, lietojot tādas pašas devas.

Genotoksicitātes pētījumos apstiprināja iespējamu klastogēnu ietekmi uz zīdītāju šūnām *in vitro* un *in vivo*. Pixuvri bija mutagēns Eimsa testā, palielināja hromosomu aberāciju skaitu cilvēka limfocītos un mikrohodoliņu veidošanās biežumu *in vivo*.

Pixuvri izraisīja toksisku ietekmi uz mātīti un augli žurkām un trušiem, lietojot pat tikai 1,8 mg/kg lielu devu 9.–11. grūsnības dienā, lielākas devas izraisīja abortus un pilnīgu embrija rezorbciju. Embriotoksicitātei bija raksturīgs samazināts vidējais augļa svars, augļa anomālijas un nepilnīga vai aizkavēta augļa kaulu pārkaulošanās. Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu Pixuvri kancerogenitāti, nav veikti. Lokālas panesamības pētījums nav veikts.

Pierādīts, ka Pixuvri *in vitro* fototoksiski ietekmē 3T3 šūnas.

Koloniju veidojošo vienību pētījumā pelēm LD10 devā lietota Pixuvri un mitoksantrona (piksantrona dimaleāts 38 mg/kg un mitoksantrons 6,1 mg/kg) miēlotoksicitāte bija līdzīga.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Laktozes monohidrāts
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi

Sagatavots un atšķaidīts šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pierādīta 24 stundas istabas temperatūrā (15°C – 25°C) un dienas gaismas apstākļos polietilēna (PE) standarta infūziju maisos.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt

24 stundas temperatūrā 2°C – 8 °C, ja šķīdināšana un atšķaidīšana veikta kontrolētos un aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I hidrolītiskās klases stikla flakons ar 50 mg piksantrona dimaleāta, kas atbilst 29 mg piksantrona, noslēgts ar pelēku butilgumijas aizbāzni, alumīnija aizdari un sarkanu plastmasas vāciņu. Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdināšana un atšķaidīšana

Ievērojot aseptikas noteikumus, izšķīdiniet katra 29 mg flakona saturu ar 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Kratot liofilizētajam pulverim vajadzētu pilnībā izšķīst 60 sekunžu laikā. Tā rezultātā tiek iegūts tumši zils šķīdums ar piksantrona koncentrāciju 5,8 mg/ml.

Ievērojot aseptikas noteikumus, ievelciet devai nepieciešamo tilpumu (ņemot vērā, ka koncentrācija ir 5,8 mg/ml) un pārsniet to uz 250 ml infūziju maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. Ņemot vērā pievienoto izšķīdinātā preparāta daudzumu, piksantrona galīgā koncentrācija infūziju maisā nedrīkst pārsniegt 580 mikrogramus/ml. Saderība ar citiem šķīdinātājiem nav noteikta. Pēc pārneses rūpīgi samaisiet infūzijas maisa saturu. Maisījumam jābūt dzidram un tumši zilam šķīdumam.

Atšķaidītā Pixuvri šķīduma ievadīšanas laikā jāizmanto sistēmā iebūvēti poliētersulfona filtri ar poru izmēru 0,2 μm.

Pixuvri ir citotoksisks līdzeklis. Izvairieties no tā saskares ar acīm un ādu. Rīkojoties ar Pixuvri, un dekontaminācijas procedūru laikā valkājiet cimdus, maskas un acu aizsarglīdzekļus.

Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pixuvri ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli, arī materiāli, kas izmantoti šķīdināšanai, atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām attiecībā uz citotoksiskiem līdzekļiem.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/764/001

9. PIRMŠ REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 10. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 22. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Plašāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kurš atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Lielbritānija

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas varētu būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI PABEIGTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Paredzētais beigu datums
Veikt nejaušinātu, kontrolētu 3. fāzes pētījumu (PIX306), salīdzinot piksantronu-rituksimabu ar gencitabīnu-rituksimabu pacientiem ar agresīvu B šūnu NHL, kuriem ir bijusi neveiksmīga sākotnēja terapija ar CHOP-R, kuri nav piemēroti autologu cilmes šūnu transplantācijai (ACŠT) (2. rinda) vai kuriem ACŠT bijusi neveiksmīga (3. vai 4. rinda). Jāiesniedz klīniskā pētījuma ziņojums.	2018. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pixuvri 29 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pixantrone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā flakonā ir piksantrona dimaleāts, kura daudzums ir ekvivalents 29 mg piksantrona. Pēc izšķīdināšanas viens ml koncentrāta satur piksantrona dimaleātu, kura daudzums ir ekvivalents 5,8 mg piksantrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts, nātrijs hlorīds, sāļsskābe, nātrijs hidroksīds. Satur nātriju, plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Iepakojumā ir viens flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izšķīdināt un atšķaidīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties uzmanīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/764/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pixuvri 29 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pixantrone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā flakonā ir 29 mg piksantrona (dimaleāta veidā). Pēc izšķīdināšanas viens ml koncentrāta satur 5,8 mg piksantrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts, nātrijs hlorīds, sāļsskābe, nātrijs hidroksīds. Satur nātriju, plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izšķīdināt un atšķaidīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties uzmanīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/764/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pixuvri 29 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *pixantrone*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pixuvri un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Pixuvri lietošanas
3. Kā lietot Pixuvri
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pixuvri
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pixuvri un kādam nolūkam tās/to lieto

Pixuvri pieder zāļu farmakoterapeitiskai grupai, ko dēvē par “pretaudzēju līdzekļiem”. Tās lieto vēža ārstēšanai.

Pixuvri lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kam ir vairākkārt recidivējoša vai rezistenta agresīva ne-Hodžkina limfoma. Pixuvri nonāvē vēža šūnas, piesaistoties pie DNS, kā rezultātā šūnas iet bojā. Tās lieto pacientiem, kad vēzis nereaģē uz citiem izmantotajiem ķīmijterapijas līdzekļiem vai pēc to lietošanas ir atjaunojies.

2. Kas Jums jāzina pirms Pixuvri lietošanas

Nelietojiet Pixuvri šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret piksantrona dimaleātu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja nesen esat vakcinēts;
- ja Jums ir teikts, ka Jums pastāvīgi un ilgstoši ir mazs eritrocītu, leikocītu un trombocītu skaits;
- ja Jums ir ļoti smagi aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pixuvri lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir teikts, ka Jums ir ļoti mazs leikocītu skaits;
- ja Jums ir sirds slimība vai nekontrolēts paaugstināts asinsspiediens, īpaši, ja Jums jebkad ir teikts, ka Jums ir bijusi sirds mazspēja, vai ja Jums pēdējo sešu mēnešu laikā ir bijusi sirdslēkme;
- ja Jums ir infekcija;
- ja Jums kādreiz ir ārstēts vēzis;
- ja Jūs ievērojat īpašu diētu ar ierobežotu nātrija daudzumu;
- ja Jūs lietojat citas zāles, kas var mijiedarboties ar Pixuvri (skatīt tālāk „Citu zāļu lietošana”).

Ādas jutība pret saules gaismu

Ārstēšanas laikā ar piksantronu Jums jāsamazina dabīgās vai mākslīgās saules gaismas iedarbība (solārija apmeklējumi vai UVA/B terapija) vai jāizvairās no tās. Ja Jums jāatrodas saules gaismā, valkājiet aizsargapģērbu un izmantojiet aizsarglīdzekli pret sauli, kas labi absorbē UV-A.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par Pixuvri lietošanu bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Pixuvri

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir ļoti svarīgi, jo vairāk nekā vienu zāļu vienlaicīga lietošana var pastiprināt vai pavājināt to iedarbību. Pixuvri

nedrīkst lietot vienlaikus ar citām zālēm, izņemot gadījumus, kad Jūsu ārsts ir teicis, ka to darīt ir droši. Īpaši pastāstiet ārstam, ja Jūs pašlaik lietojat vai nesen lietojāt kādas no šīm zālēm.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- varfarīnu, lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- teofilīnu, lai ārstētu tādus plaušu darbības traucējumus kā emfizēma vai astma;
- amitriptilīnu depresijas ārstēšanai;
- olanzapīnu, klozapīnu šizofrēnijas vai maniakālas depresijas ārstēšanai;
- haloperidolu trauksmes un bezmiega ārstēšanai;
- ondansetronu sliktas dūšas un vemšanas novēršanai ķīmijterapijas laikā;
- propranololu paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Pixuvri kopā ar uzturu un dzērienu

Jums nav jāmaina diēta pēc ārstēšanas ar Pixuvri, izņemot gadījumus, kad to darīt liek Jūsu ārsts.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pixuvri nedrīkst lietot grūtnieces, jo tas var izraisīt kaitējumu nedzimušiem bērniem. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Lietojot Pixuvri un līdz sešiem mēnešiem pēc ārstēšanas jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi. Tas attiecas uz sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, un uz vīriešiem, kuri saņem Pixuvri un kuri var kļūt par bērna tēvu.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Pixuvri.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, vai Pixuvri ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Informācija pacientiem, kuri ievēro diētu ar mazu sāls saturu

Šīs zāles pēc atšķaidīšanas satur aptuveni 1000 mg (43 mmol) nātrija vienā devā. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

3. Kā lietot Pixuvri

Kādu Pixuvri devu lieto

Pixuvri daudzums (deva), kādu Jums ievadīs, būs atkarīga no Jūsu ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetros (m²). To nosaka, ņemot vērā Jūsu augumu un ķermeņa masu. Ņems vērā arī asins

analīžu rezultātus un Jūsu medicīnisko stāvokli. Ieteicamā deva ir 50 mg/m². Ja nepieciešams, Jūsu ārsts pielāgos devu ārstēšanas laikā.

Jūsu ārsts pirms Pixuvri lietošanas veiks dažas pārbaudes.

Cik bieži lieto Pixuvri

Pixuvri lieto katrā 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā līdz sešiem cikliem ilgi.

Pirms infūzijas ievadīšanas Jums var dot zāles, kas novērš vai mazina iespējamās reakcijas uz Pixuvri, piemēram, zāles pret sliktu dūšu.

Kā Pixuvri ievada

Pixuvri ievada pilienveidā vēnā (intravenozas infūzijas veidā). To veic medicīnas māsa vai ārsts.

Cik ilga būs infūzija

Tā ilgs aptuveni vienu stundu, izņemot gadījumus, kad norādīts savādāk.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Infūzijas izraisītas reakcijas

Pixuvri infūzijas laikā retos gadījumos var rasties sāpes/apsārtums injekcijas vietā. Ja Jums rodas sāpes vai injekcijas vietas apsārtums, nekavējoties pastāstiet to cilvēkam, kurš Jums veic infūziju. Infūzija var būt jāpalēnina vai jāaptur. Kad šie simptomi izzūd vai mazinās, infūziju var turpināt.

Pixuvri ir tumši zilā krāsā un vairākas dienas pēc Pixuvri ievadīšanas Jūsu āda un acis var iekrāsoties zilganā krāsā, kā arī urīnam var būt zilgana nokrāsa. Ādas krāsas pārmaiņas parasti izzūd dažu dienu vai nedēļu laikā, kad zāles tiek izvadītas no organisma.

Infekcijas

Pastāstiet ārstam, ja pēc ārstēšanas ar Pixuvri Jums rodas kādi infekcijas simptomi (piemēram, drudzis, drebuļi, elpošanas traucējumi, klepus, nelielas čūliņas mutē, apgrūtināta rīšana vai smaga caureja). Pēc Pixuvri lietošanas Jums daudz vieglāk var rasties infekcijas.

Sirds

Iespējams, ka ārstēšanas rezultātā Jums var pavājināties sirds sūkņēšanas funkcija vai pat rasties nopietns traucējums, ko dēvē par sirds mazspēju, īpaši, ja Jūsu sirds darbība bija traucēta jau ārstēšanas sākumā ar Pixuvri. Ārsts uzraudzīs Jūsu sirds darbību, vai Jums nav kāda pazīme vai simptoms, kas liecina, ka ir skarta sirds.

Pastāstiet ārstam, ja Jums šķiet, ka Jums ir radusies kāda no šīm reakcijām.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša, vemšana;
- ādas krāsas pārmaiņas;
- plānāki mati vai matu izkrišana;
- patoloģiska urīna krāsa;
- fizisks vājums;
- mazs leukocītu skaits, mazs eritrocītu skaits (anēmija) un mazs trombocītu skaits asinīs (var būt nepieciešama asins pārliešana).

Biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- tādas infekcijas kā plaušu infekcija, ādas infekcijas, infekcijas ar mazu leukocītu skaitu, piena sēnīte;
- drudzis;

- garšas sajūtas traucējumi;
- patoloģiskas sajūtas ādā, piemēram, nejutīgums, durstīšanas sajūta, skudriņu skraidīšanas sajūta (parestēzijas);
- galvassāpes;
- miegainība;
- nogurums;
- acu iekaisums (konjunktivīts);
- caureja;
- vēdersāpes;
- rīkles un mutes iekaisums un/vai čūlas;
- sausa mute, aizcietējums, gremošanas traucējumi, ēstgribas zudums;
- ādas pārmaiņas, piemēram, apsārtums, un ādas nieze, nagu pārmaiņas;
- sirds bojājums, samazināta sirds spēja sūknēt asinis, sirds elektrisko signālu blokāde, neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens;
- vēnas krāsas pārmaiņas, bāla āda;
- elpas trūkums, klepus;
- asinis urīnā;
- ļoti liels olbaltumvielu daudzums urīnā;
- kāju vai potīšu vai citu ķermeņa daļu pietūkums;
- kaulu sāpes;
- sāpes krūškurvī;
- zems fosfātu līmenis asinīs;
- patoloģiski aknu vai nieru funkciju asins analīžu rezultāti.

Retākas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):

- smagas infekcijas, piemēram, septisks šoks, bronhīts, pneimonija, kandidoze, celulīts, meningīts, gastroenterīts;
- vīrusu infekcijas, piemēram, jostas rozes vai citu vīrusu infekciju, piemēram, mutes dobuma herpes, reaktivācija;
- nervozitāte, bezmiegs;
- enerģijas zudums;
- reibonis, vertigo;
- acu sausums;
- mutes nejutīgums;
- radzenes infekcija;
- zāļu izraisīta alerģija;
- pazemināts kalcija un nātrija līmenis asinīs, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- iekaisums un šķidrums uzkrāšanās ap plaušām;
- izdalījumi no deguna;
- asiņošana, piemēram, zarnu asiņošana, sarkani plankumi uz ķermeņa plīsušu asinsvadu dēļ;
- vēnas kairinājums;
- svīšana naktī;
- neregulāra sirdsdarbība;
- spontāna erekcija;
- izsitumi uz ādas un/vai čūlu veidošanās;
- locītavu vai muskuļu sāpes, pietūkums, vājums, stīvums;
- samazināts izdalītā urīna daudzums;
- ķermeņa masas zudums;
- palielināts bilirubīna līmenis asinīs vai urīnā;
- barības vada iekaisums;
- kakla, muguras, ekstremitāšu sāpes;
- nagu infekcija;
- jaunveidojuma (audzēja) progresēšana;
- jauni ļaundabīgi kaulu smadzeņu un asins audzēji, piemēram, akūta mieloleikoze (AML) un mielodisplastiskais sindroms (MDS);
- kaulu smadzeņu mazspēja;
- palielināts eozinofilo leikocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu

5. Kā uzglabāt Pixuvri

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pixuvri nesatur neko, kas novērstu baktēriju augšanu, tādēļ to ieteicams lietot tūlīt pēc sagatavošanas lietošanai. Ja tas netiek lietots tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C – 8°C.

Sagatavots piksantrona šķīdums ir stabils 24 stundas istabas (15°C – 25°C) temperatūrā standarta infūzijas maisos.

Pixuvri ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli, arī materiāli, kas izmantoti šķīdināšanai, atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pixuvri satur

- Aktīvā viela ir piksantrons. Vienā flakonā ir 50 mg piksantrona dimaleāta (atbilst 29 mg piksantrona). Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, nātrijs hidroksīds, sālsskābe un nātrijs hlorīds.

Pixuvri ārējais izskats un iepakojums

Pixuvri ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Tas ir tumši zils pulveris, kas pieejams flakonos ar 29 mg piksantrona. Iepakojuma lielums: 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs(-i)

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Lielbritānija

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 (06) 669081

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Κύπρος
CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige
Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

United Kingdom
Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Detalizēti norādījumi lietotājiem

PIRMS PREPARĀTA ŠĶĪDINĀŠANAS IZLASIET VISUS NORĀDĪJUMUS

Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Pixuvri ir pretvēža līdzeklis, kas ir kaitīgs šūnām; ar preparātu jārīkojas uzmanīgi. Izvairieties no tā saskares ar acīm un ādu. Rīkojoties ar preparātu, un dekontaminācijas procedūru laikā valkājiet cimdus, maskas un acu aizsarglīdzekļus. Ja Pixuvri (liofilizētais pulveris vai sagatavotais šķīdums) saskaras ar ādu, nekavējoties nomazgājiet ādu un rūpīgi noskalojiet gļotādas ar ūdeni.

Šķīdināšana/sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Katrs vienreizējās lietošanas Pixuvri flakons satur piksantrona dimaleātu, kas atbilst 29 mg piksantrona. Pēc izšķīdināšanas ar 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām katrs koncentrāta ml satur piksantrona dimaleātu, kura daudzums ir ekvivalents 5,8 mg piksantrona.

Ievērojot aseptikas noteikumus, izšķīdiniet katra 29 mg flakona saturu ar 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Kratot pulverim vajadzētu pilnībā izšķīst 60 sekunžu laikā. Tā rezultātā tiek iegūts tumši zils šķīdums ar piksantrona koncentrāciju 5,8 mg/ml.

Ievērojot aseptikas noteikumus, ievelciet devai nepieciešamo tilpumu (ņemot vērā, ka koncentrācija ir 5,8 mg/ml) un pārnesiet to uz 250 ml infūziju maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. Saderība ar citiem šķīdinātājiem nav noteikta. Pēc pārneses rūpīgi samaisiet infūzijas maisa saturu. Maisījumam jābūt tumši zilam šķīdumam.

Atšķaidītā Pixuvri šķīduma ievadīšanas laikā jāizmanto sistēmā iebūvēti poliētersulfona filtri ar poru izmēru 0,2 μm.

Uzglabāšanas apstākļi lietošanas laikā

Pixuvri nesatur neko, kas novērstu baktēriju augšanu, tādēļ to ieteicams lietot tūlīt pēc sagatavošanas lietošanai. Ja tas netiek lietots tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C – 8°C.

Sagatavotais un atšķaidītais šķīdums ir stabils līdz 24 stundām istabas (15°C – 25°C) temperatūrā un ir noturīgs pret dienas gaismas iedarbību standarta polietilēna (PE) infūzijas maisos.

Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par rīkošanos

Pixuvri ir citotoksisks līdzeklis. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ierīces vai virsmas, kas nejauši notraipītas ar Pixuvri, jāapstrādā ar nātrija hipohlorīta šķīdumu (100 µl ūdens un 20 µl nātrija hipohlorīta [7 ± 2 % pieejamā hlora] uz 0,58 mg Pixuvri).

Ar aprīkojumu, piemēram, flakoniem, adatām un šļircēm, kas izmantots Pixuvri ievadīšanai, jārīkojas kā ar toksiskiem atkritumiem.