

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pixuvri 29 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab piksantrondimaleaati koguses, mis vastab 29 mg piksantroonile.

Pärast lahustamist sisaldab iga ml kontsentradi piksantrondimaleaati koguses, mis vastab 5,8 mg piksantroonile.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks viaal sisaldab 39 mg naatriumi.

Pärast lahustamist ja lahjendamist sisaldab see ravim ligikaudu 1 g (43 mmol) naatriumi ühe annuse kohta, mis on võrdne 50%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest päevasest kogusest täiskasvanutele, s.o 2 g.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Tumesinine lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pixuvri monoterapia on näidustatud korduvalt retsidiiveeruva või ravile raskesti alluva agressiivse mitte-Hodgkini B-rakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidele. Piksantrooniga ravi kasulikkus viienda või suurema rea kemoterapias ei ole tõestatud patsientidel, kellel puudus ravivastus viimasele ravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pixuvrit peavad manustama arstid, kes on kogenud kasvajatevastaste ainete kasutamises ja kellel on ravi ajal ja järel võimalik regulaarselt jälgida kliinilisi, hematoloogilisi ja biokeemilisi parameetreid (vt lõik 6.6).

Annustamine

Soovitatav piksantrooni annus on 50 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28-päevase tsükli puhul kuni 6 tsükli.

Palun pange tähele:

EL-s tähendab soovitatav annus puhast toimeainet (piksantroon). Patsiendile manustatava individuaalse annuse kalkulasioon peab põhinema manustamiskõlbliku lahuse tugevusel, mis sisaldab piksantrooni 5,8 mg/ml ja soovitataval annusel 50 mg/m². Mõningates uuringutes ja väljaannetes esitatakse soovitatav doos soolana (piksantrondimaleaat).

Siiski tuleb annust kohandada enne iga tsükli algust vastavalt verepildi vähimale näidule või eelneva ravitsükli maksimaalsele toksilisusele. Patsiendile manustatav Pixuvri kogus milligrammides tuleb määratleda vastavalt patsiendi keha pindalale. Keha pindala tuleb määrata selle arvutamiseks ette nähtud ametliku standardi põhjal, võttes aluseks iga tsükli 1. päeval mõõdetud kaalu.

Rasvunud patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik, sest andmed keha pindalale tugineva annustamise kohta on selles patsiendirühmas väga piiratud.

Annuse muutmise juhised

Annuse muutmise ja edasiste annuste ajastamise kliiniline otsus tuleb teha sõltuvalt müelosupressiooni astmest ja kestvusest. Järgnevates tsüklites võib eelnevaid annuseid korrata, kui vere valgeliblede ja trombotsüütide sisaldus on taastunud aktsepteeritavale tasemele.

Kui tsükli 1. päeval on neutrofiilide üldarv (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 75 \times 10^9/l$, on soovitatav ravi edasi lükata, kuni ANC väärtuseni $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arvuni $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tabel 1 ja tabel 2 on annuste kohandamise soovitatavad juhised 28-päevase tsükli 8. ja 15. päeva jaoks.

Tabel 1			
Annuse muutmine vastavalt hematoloogilisele toksilisusele iga tsükli 8. ja 15. päeval			
Aste	Trombotsüütide sisaldus	ANC	Annuse muutmine
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Annust või graafikut ei muudeta.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Lükake ravi edasi, kuni trombotsüütide arv taastub $\geq 50 \times 10^9/l$ ja ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Lükake ravi edasi, kuni trombotsüütide arv taastub $\geq 50 \times 10^9/l$ ja ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Vähendage annust 20%.
* LLN: Normaalse vahemiku alumine piir (<i>Lower Limit of the Normal range</i>)			
** ANC: Neutrofiilide üldsisaldus			

Tabel 2 Ravi muutmine vastavalt mitte-hematoloogilisele toksilisusele	
Toksilisus	Muudatus
Igasugune ravimitega seotud mitte-kardiaalne 3. või 4. astme toksilisus peale iivelduse või oksendamise	Ravi edasilükkamine kuni taastumiseni 1. astmele. Vähendage annust 20%.
Mis tahes NYHA* 3. või 4. astme kardiovaskulaarne toksilisus või püsiv LVEF** vähenemine	Ravi edasilükkamine ja jälgimine kuni taastumiseni. Kaaluge ravi katkestamist, kui LVEF** väheneb jätkuvalt $\geq 15\%$ algväärtusest.
* NYHA: New Yorgi südamearstide assotsiatsioon (<i>New York Heart Association</i>)	
** LVEF: vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)	

Eripopulatsioonid

Lapsed

Pixuvri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) ei ole annuse kohandamine nõutav.

Neerukahjustus

Pixuvri ohutus ja efektiivsus neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus on $> 2 \times$ normi ülempiir (*Upper Limit of the Normal range, ULN*), arvati randomiseeritud uuringutest välja. Seega tuleb Pixuvrit kasutada neerukahjustusega patsientidel ettevaatusega.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Pixuvri ohutust ja efektiivsust ei ole maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel määratud. Pixuvrit tuleb kasutada kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ettevaatusega. Pixuvrit ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Halvas üldseisundis patsiendid

Praegu ei ole ohutuse ja efektiivsuse teavet halvas üldseisundis patsientide (ECOG > 2) kohta. Selliseid patsiente ravides tuleb olla ettevaatlik.

Manustamisviis

Pixuvri on ainult intravenoosseks kasutamiseks. Intratekaalse kasutamise ohutus ei ole tõestatud.

Pixuvri manustatakse alles pärast lahustamist 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja edasist lahendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lõpliku mahuni 250 ml aeglase (minimaalselt 60 minutit) intravenoosse infusioonina kasutades süsteemisest filtrit.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus piksantroondimaleaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Immuniseerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega
- Ulatuslik luuüdi supressioon
- Raske maksatalitlushäire.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Igale esmasele ravile Pixuvriga peab eelnema hoolikas verepildi, seerumi bilirubiinisalduse, seerumi kreatiniinisalduse hindamine ja südame funktsiooni hindamine vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) põhjal.

Müelosupressioon

Võib esineda raske müelosupressioon. Pixuvriga ravitud patsientidel võib tekkida müelosupressioon (neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia ja lümfopeenia), mis väljendub peamiselt neutropeeniana. Soovitava annuse ja annustamisgraafiku korral on neutropeenia tavaliselt mööduv, madalaim näit on tavaliselt 15. kuni 22. päeval pärast manustamist 1., 8. ja 15. päeval ning taastumine toimub tavaliselt 28. päevaks.

Verepilti, sh leukotsüütide, erütrotsüütide, trombotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu tuleb hoolikalt jälgida. Rekombinantseid vereloome kasvufaktoreid võib kasutada vastavalt ametlikele või Euroopa Onkoterapia Ühingu (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) juhiste. Tuleb kaaluda annuse muutmist (vt lõik 4.2).

Kardiotoksilisus

Pixuvriga ravi ajal või pärast ravi võivad esineda südamefunktsiooni muutused, sh vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine ja raske südame paispuudulikkus.

Kardiotoksilisuse riski võivad suurendada aktiivne või diagnoosimata kardiovaskulaarne haigus, eelnev ravi antratsükliinide või antratsenedioonidega, eelnev või samaaegne mediastiinumi kiiritusravi või teiste kardiotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine. Pixuvri võib tekitada kardiotoksilisuse olenemata südame riskitegurite olemasolust.

Kui patsiendil on südamehaigus või selle riskitegurid, nagu algne LVEF väärtus < 45% mitmevärvalise radionukleiidangiograafia (*multigated radionuclide scan*, MUGA) uuringul, kliiniliselt olulised kardiovaskulaarsed kõrvalekalded (NYHA 3. või 4. aste), müokardiinfarkt viimase 6 kuu jooksul, rasked südame rütmihäired, ohjamata hüpertensioon, ravile raskesti alluv stenokardia, või kui patsiendi eelnevad doksorubitsiini või samalaadse ravimi kumulatiivsed annused ületavad 450 mg/m², peab enne Pixuvriga ravi hoolikalt kaaluma riski ja kasulikkuse suhet.

Südame funktsiooni tuleb jälgida enne Pixuvriga ravi algust ja ravi ajal. Kui ravi ajal tekib kardiotoksilisus, tuleb hinnata jätkatava ravi riski ja kasulikkuse suhet.

Sekundaarne maliigsus

Hematoloogiliste pahaloomuliste haiguste, nagu sekundaarse ägeda müeloidleukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) või müelodüsplastilise sündroomi (MDS) tekkimine on antratsükliinravi ja teiste topoisomeraas II inhibiitoritega ravi tuntud risk. Sekundaarsed vähid, sealhulgas AML ja MDS, võivad

ilmneda Pixuvriga ravi ajal või pärast ravi.

Infektsioon

Kliiniliste uuringute käigus on teatatud infektsioonidest, sealhulgas pneumooniast, tselluliidist, bronhiidist ja sepsisest (vt lõik 4.8). Infektsioone on seostatud haiglaravi, septilise šoki ja surmaga. Neutropeeniaga patsiendid on infektsioonidele vastuvõtlikumad, kuigi kliinilistes uuringutes ei esinenud atüüpiliste, raskesti ravitavate infektsioonide, näiteks süsteemsete mükootiliste infektsioonide või oportunistlike organismide, nt *Pneumocystis jiroveci* infektsioonide suurenenud esinemissagedust.

Pixuvrit ei tohi manustada patsientidele, kellel on äge raske infektsioon või kellel on esinenud korduvad või kroonilised infektsioonid või kelle seisund võib ta edaspidi teha raskele infektsioonile vastuvõtlikuks.

Tuumori lüüsi sündroom

Piksantroon võib esile kutsuda hüperurikeemia ulatusliku puriini katabolismi tagajärjel, mis kaasub ravimi poolt tekitatud kiire neoplastiliste rakkude lüüsisga (tuumori lüüsi sündroom) ja võib põhjustada elektrolüütide tasakaalu häireid, mis võivad tekitada neerukahjustuse. Ravi järgselt tuleb hinnata vere kusihappe, kaaliumi, kaltsiumfosfaadi ja kreatiniini sisaldust kõrge tuumori lüüsi riskiga patsientidel (kõrgenenud LDH, suur tuumori mass, kõrge algne kusihappe või seerumi fosfaatide sisaldus). Infusioonravi, uriini alkaliseerimine ja profülaktika allopurinooli või muude ainetega hüperurikeemia ennetamiseks võib vähendada tuumori lüüsi sündroomi võimalikke tüsistusi.

Immuniseerimine

Pixuvriga ravi ajal võib immuniseerimine olla ebaefektiivne. Immuniseerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega on vastunäidustatud, sest Pixuvriga ravi seostatakse immunosupressiooniga (vt lõik 4.3).

Ekstrasvasatsioon

Ekstrasvasatsiooni ilmnemise korral tuleb manustamine kohe lõpetada ja alustada manustamist teise veeni. Pixuvri ville mittetekitavad omadused vähendavad pärast ekstrasvasatsiooni lokaalse reaktsiooni tekke riski.

Fotosensitiivsete reaktsioonide ennetamine

Fotosensitiivsus on potentsiaalne risk, mis põhineb *in vitro* ja *in vivo* mittekliinilistel andmetel. Kliinilise uuringu programmis on teatatud ühest fotosensitiivse reaktsiooni juhtumist, mida peeti mittetõsiseks ning mis paranes täielikult. Ettevaatusabinõuna tuleb patsiente nõustada järgima päikese eest kaitsmise strateegiat, sh päikese eest kaitsvad riided ja päiksekreemi kasutamine. Kuna enamiku ravimite tekitatavatest fotosensitiivsuse reaktsioonidest põhjustab A-tüüpi UV-kiirgus, on soovitatav kasutada seda tüüpi UV-kiirgust tugevalt absorbeerivat päiksekreemi.

Naatriumi piirava dieediga patsiendid

Käesolev ravim sisaldab pärast lahjendamist umbes 1000 mg (43 mmol) naatriumi ühe annuse kohta. Seda peavad arvestama toidus naatriumisaldust kontrollivad patsiendid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole teatatud ühestki ravimite koostoimest ja ravimitevahelise koostoime uuringuid ei ole inimestel läbi viidud.

In vitro uuringud

Inimese kõige sagedamate tsütokroom P450 isovormide (sh CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) *in vitro* uuringud on näidanud võimalikku CYP1A2 ja CYP2C8 segatüüpi pärssimist, millel võib olla kliiniline tähtsus. Teisi märkimisväärsed kliiniliselt olulisi koostoimeid tsütokroom CYP450 süsteemiga ei täheldatud.

Teofülliin: samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise indeksiga ravimiga teofülliin, mis metaboliseeritakse peamiselt CYP1A2 poolt, on teoreetiline võimalus, et selle aine kontsentratsioon võib suurenedada teofülliooni toksilisust põhjustava kontsentratsioonini. Teofülliooni sisaldust tuleb Pixuvriga samaaegse ravi alustamisele vahetult järgnevatel nädalatel hoolikalt jälgida.

Varfariin metaboliseeritakse osaliselt CYP1A2 poolt. Seetõttu on teoreetiline risk, et nende ravimite samaaegsel manustamisel on varfariini metabolism inhibeeritud. Koagulatsiooni parameetreid, eelkõige

rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR), tuleb Pixuvriga samaaegse ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel hoolikalt jälgida.

Amitriptüliin, haloperidool, klosapiin, ondansetron ja propranolool metaboliseeritakse CYP1A2 poolt ja seetõttu on teoreetiline võimalus, et samaaegne Pixuvri manustamine võib põhjustada nende ravimite suuremat sisaldust veres.

Kuigi piksantroni CYP2C8 inhibeerimise riski *in vivo* ei saa kindlaks teha, tuleb olla ettevaatlik, kui samal ajal manustatakse ravimeid, mida metaboliseeritakse peamiselt CYP2C8 kaudu, näiteks *repagliniid, rosiglitason või paklitaksel* st, tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimeid.

Vastavalt *in vitro* uuringutele osutus piksantroni rakumembraani transportvalkude P-gp/BRCP ja OCT1 substraadiks ning neid transportereid inhibeerivad ravimid võivad vähendada piksantroni omandamist ja eritumist maksas. Verepilti tuleb hoolikalt jälgida, kui ravimit manustatakse koos selliseid transportereid inhibeerivate ainetega nagu tsüklosporiin A või takroliimus, mida sageli kasutatakse kroonilise äratõukereaktsiooni raviks, ning HIV-i ravimitega, nagu ritonaviir, sakvinaaviir või nelfinaviir.

Lisaks tuleb olla ettevaatlik juhul, kui piksantroni manustatakse püsivalt koos ravimitega, mis indutseerivad transportereid, nagu rifampitsiin, karbamasepiin ja glükokortikoidid, sest piksantroni eritumine võib suurenedada ja selle tagajärjel plasma kontsentratsioon väheneb.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelisi naisi ja nende partnereid tuleb rasestumise vältimise suhtes nõustada.

Naised ja mehed peavad kasutama ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Piksantroni kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

Pixuvri kasutamine ei ole soovitatav raseduse ajal ja rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutataval rasestumisvõimelistel naistel.

Imetamine

Ei ole teada, kas Pixuvri/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastündinutele/väikelastele ei saa välistada.

Pixuvri ravi ajal tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Pärast korduvat Pixuvri manustamist väikestes annustes 0,1 mg/kg/ööpäevas, tuvastati koertel annusest sõltuv testikulaarne atrofia. Seda toimet ei ole inimestel hinnatud. Nii nagu teiste DNA-d kahjustavate ainete rühma kuuluvate ainete korral, võib Pixuvrit seostada fertiilsuse kahjustamisega. Kuigi mõju fertiilsusele ei ole välja selgitatud, soovatakse ettevaatusabinõuna meessoost patisentidel kasutada rasestumisvastaseid meetodeid (eelistatavalt barjäärmeetodit) ravi ajal ja ravi järgselt 6 kuu pikkusel perioodil, et võimaldada uut spermatosoididel areneda. Et vältida pikaajalise viljatuse riski, tuleks kaaluda sperma konserveerimist spermapangas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole teada, kas Pixuvril on toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedam toksiline toime on luuüdi supressioon, eelkõige neutrofiilide rea supressioon. Kuigi kliiniliselt olulist luuüdi ägedat supressiooni esineb suhteliselt harva, jälgiti Pixuvriga ravitud patsiente hoolikalt, kontrollides sageli nende verepilti eelkõige neutropeenia suhtes. Ägedate infektsioonide esinemissagedus oli väike ja immuunsüsteemi kahjustumisega seostuvaid oportunistlike infektsioone ei täheldatud. Kuigi südame paispuudulikkusena väljenduvat kardiotoksilisust esines harvem kui oleks võinud eeldada seonduvate ravimitega nagu antratsükliinid, on subkliinilise kardiotoksilisuse hindamiseks soovitatav jälgida LVEF-i kas MUGA- skaneeringutega või ehhokardiograafiliselt. Kogemused piksantrooniga on piiratud patsientidel, kelle LVEF $\geq 45\%$, enamikul on väärtused $\geq 50\%$. Pixuvri manustamise kogemus raskemate südamekahjustustega patsientidel on piiratud ja ravimit tohib manustada ainult kliinilise uuringu kontekstis. Muud toksilised toimed, nagu iiveldus, oksendamine ja diarröa, olid üldiselt harvad, möõdukad, pöörduvad, reguleeritavad ja eeldatavad patsientidel, keda oli ravitud tsütotoksiliste ravimitega. Mõju maksa- või neerufunktsioonile oli minimaalne.

Kõrvaltoimete nimekiri tabeli kujul

Pixuvri kohta teatatud kõrvaltoimed pärinevad kõikide üksikravimiga läbiviidud uuringute (n=197) lõppandmetest. Kõrvaltoimed on välja toodud allpool olevas tabelis 3 MedDRA süsteemi organite klassifikatsiooni ja sageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Iga sagedusrühma kohta esitatakse kõrvaltoimed raskusastme kahanemise järjekorras.

Tabel 3		
Pixuvri kohta teatatud ravimi kõrvaltoimed üksikravimiga läbiviidud uuringutes (kõrvaltoimete esinemissagedus)		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Sage</i>	Neutropeeniline infektsioon, hingamisteede infektsioon, infektsioon, sepsis
	<i>Aeg-ajalt</i>	Bronhiit, kandidiaas, tselluliit, vöötohatis, meningiit, küüneinfektsioon, soor, ohatis, kopsupõletik, <i>Salmonella</i> -tekkeline gastroenteriit, septiline šokk
Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<i>Aeg-ajalt</i>	Kasvaja progressioon Sekundaarne pahaloomuline haigus (sealhulgas teatud AML-i ja MDS-i esinemise kohta)
Vere ja lümfisüsteemi häired*	<i>Väga sage</i>	Neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia, aneemia, trombotsütopeenia
	<i>Sage</i>	Febriilne neutropeenia, veresüsteemi häire
	<i>Aeg-ajalt</i>	Luuüdi häire, eosinofiilia
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage</i>	Anoreksia, hüpofosfateemia
	<i>Aeg-ajalt</i>	Hüperurikeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Ärevus, unetus, unehäired
Närvisüsteemi häired	<i>Sage</i>	Maitsmismeelse häired, paresteesia, peavalu, unisus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Pearinglus, letargia
Silma kahjustused	<i>Sage</i>	Konjunktiviit
	<i>Aeg-ajalt</i>	Silmade kuivus, keratiit

Tabel 3
Pixuvri kohta teatatud ravimi
kõrvaltoimed üksikravimiga läbiviidud
uuringutes (kõrvaltoimete
esinemissagedus)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i>	Vertiigo
Südame häired*	<i>Sage</i>	Vasaku vatsakese funktsioonihäire, südame talitlushäire, südame paispuudulikkus, Hisi kimbu blokaad, tahhükardia
	<i>Aeg-ajalt</i>	Südame rütmihäired
Vaskulaarsed häired	<i>Sage</i>	Kahvatus, veenide värvi muutus, hüpotensioon
	<i>Aeg-ajalt</i>	Veenihaigus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Sage</i>	Hingeldus, köha
	<i>Aeg-ajalt</i>	Pleuraefusioon, pneumoniit, ninavoolus
Seedetrakti häired	<i>Väga sage</i>	Iiveldus, oksendamine
	<i>Sage</i>	Stomatiit, diarröa, kõhukinnisus, kõhuvalu, suu kuivus, düspepsia
	<i>Aeg-ajalt</i>	Ösofagiit, suu paresteesia, rektaalne hemorraagia
Maksa ja sapiteede häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Hüperbilirubineemia, hepatotoksilisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused*	<i>Väga sage</i>	Naha värvimuutus, alopeetsia
	<i>Sage</i>	Erüteem, küünte haigused, kihelus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Õine higistamine, petehhiad, makulaarne lööve, nahahaavandid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Sage</i>	Luuvalu
	<i>Aeg-ajalt</i>	Artralgia, artriit, seljavalu, lihasnõrkus, muskuloskeetaalne rinnavalgu, muskuloskeetaalne jäikus, kaelavalu, valu jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired	<i>Väga sage</i>	Kromatuuria
	<i>Sage</i>	Proteinuuria, hematuuria
	<i>Aeg-ajalt</i>	Oliguuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Spontaanne peenise erektsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Väga sage</i>	Asteenia
	<i>Sage</i>	Väsimus, limaskestade põletik, püreeksia, rinnavalgu, turse
	<i>Aeg-ajalt</i>	Külmavärinad, jahedus süstekohas, lokaalne reaktsioon
Uuringud	<i>Sage</i>	Alaniini aminotransferaasi tõus, aspartaadi aminotransferaasi tõus, vere aluselise fosfataasi suurenemine, vere kreatiniini suurenemine
	<i>Aeg-ajalt</i>	Bilirubineemia, fosfori sisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamüültransferaasi suurenemine, neutrofiilide sisalduse suurenemine, kaalu vähenemine

* Kõrvaltoimeid selgitatakse allpool

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogiline toksilisus ja neutropeenia tüsistused

Hematoloogiline toksilisus on olnud kõige sagedasemaks täheldatud toksilisuseks, kuid see on harv ja üldiselt granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja vajadusel vereülekande abiga lihtsalt käsitlev. Kuigi randomiseeritud uuringutes esines 3.kuni 4. astme neutropeeniat märksa sagedamini Pixuvrit kasutatavatel patsientidel, olid need enamikel juhtudel ilma tüsistusteta, mittekumulatiivse ja vähese febrilise neutropeenia või infektsioonide esinemissagedusega, ükski neist ei olnud fataalse lõpuga. Oluline on märkida, et kasvufaktorite tuge tavaliselt ei vajatud ja erütrotsüütide ning trombotsüütide ülekandeid tehti harva. (Vt lõik 4.4)

Kardiotoksilisus

PIX 301 uuringus ilmnis Pixuvri rühmas vähenenud väljutusfraktsioon 13 patsiendil (19,1%). 11-l Pixuvriga ravitud patsiendil olid need juhud 1.kuni 2. astmega ja 2 patsiendil 3. astmega. Need juhud olid möödunud ja Pixuvri annusega mitte seotud. Südame talitlushäired (MedDRA mõistes südamepuudulikkus, äge südamepuudulikkus ja südame paispuudulikkus) esinesid 6-l (8,8%) Pixuvriga ravitud patsiendil (2 patsienti 1.kuni 2. astmega, 1 patsient 3. astmega ja 3 patsienti (neist kahte ei seostatud ravimiga) 5. astmega). Kolmel Pixuvri patsiendil (4,4%) esines tahhükardia, südame rütmihäired, siinustahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia või bradükardia. Enamik patsiente sai eelnevalt doksorubitsiini või samalaadset ravimit annuses kuni 450 mg/m².

Soovitav on algne kardiaalne hindamine MUGA-skaneeringuga või ehokardiograafilisel uuringul, eriti patsientidel, kellel on riskifaktorid kardiotoksilisuse suuremaks esinemiseks. Riskifaktoritega (näiteks kõrge kumulatiivne ekspositsioon eelneva antratsükliinravi tõttu või raske eelnev südamehaigus) patsientidel peaks kaaluma korduvaid LVEF-uuringuid MUGA-skaneeringu või ehokardiograafia abil. (Vt lõik 4.4)

Muud üldised toksilised toimed

Ravimis sisalduva värvi (sinine) tõttu on Pixuvri manustamisega seotud teadaolevad toimed naha värvimuutused ja kromatuuria. Naha värvimuutused kaovad üldiselt mõne päeva kuni nädala möödudes, kui ravim organismist eraldub.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilise uuringu programmis on teatatud ühest Pixuvri üleannustamise juhtumist, sellega kaasnevaid kõrvaltoimete teatisi ei esitatud.

Kasvava annusega kliinilistes uuringutes on manustatud piksantroni kuni 158 mg/m² ühekordseid annuseid annusega seotud toksilisuseta.

Üleannustamise esinemisel on soovitatav kasutada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, antratsükliinid ja sarnased ained. ATC-kood: L01DB11

Toimemehhanism

Pixuvri toimeaine on piksantron, tsütotoksiline asa-antratsenedioon.

Erinevalt kliinilises kasutuses olevatest antratsükliinidest (doksorubitsiin ja teised) ning antratsenedioonidest (mitoksantron), on piksantron topoisomeraas II nõrk inhibiitor. Erinevalt antratsükliinidest või antratsenedioonidest alküülib piksantron ka otseselt DNA-d, moodustades stabiilseid DNA liiduseid ja põhjustades DNA-ahela katkemist. Et piksantroni molekul sisaldab lämmastiku heteroaatomit ja

ketoonrühmad puuduvad, on tal väiksem võime luua reaktiivseid hapnikuosakesi, siduda rauda ja moodustada alkoholimetaboliite, mis arvatakse põhjustavat kardiotoksilisust antratsükliinide kasutamisel. Selle unikaalse struktuuri tõttu tekitas piksantroon võrreldes doksorubitsiini või mitoksantrooniga loomudelites minimaalset kardiotoksilisust.

1. faasi (monoteraapia) ja kombineeritud ravi (faas 1/2) uuringutel põhinev retrospektiivne populatsiooni farmakokineetiline ja farmakodünaamiline analüüs näitas, et progressioonivaba elulemuse, 2.kuni 3. astme neutropeenia ja Pixuvri plasmakontsentratsiooni vahel oli oluline seos.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pixuvri monoteraapia ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus (PIX301) patsientidel, kellel pärast vähemalt kahte eelnevat ravi esines retsidiiveeruv või ravile raskesti alluv agressiivne mitte-Hodgkini B-rakuline lümfoom (*Non-Hodgkin B-cell Lymphoma*, NHL). Uuringus randomiseeriti 140 patsienti (1:1) raviks kas Pixuvriga või uurija valitud ühe keemiaravimiga. Patsientide demograafilised andmed ja ravi eelsed haigusega seotud parameetrid olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud ja statistiliselt olulisi erinevusi ei märgatud. Uuringu patsientide üldine vanuse mediaan oli 59 aastat, 61% olid mehed, 64% heledanahalised, 76% olid uuringusse kaasamisel Ann Arbori klassifikatsiooni järgi III/IV staadiumis, 74% oli algne rahvusvahelise prognoosiindeksi (*International Prognostic Index*, IPI) skoor ≥ 2 ja 60% olid läbinud ≥ 3 eelnevat keemiaravi. Mantelrakulise lümfoomiga patsiente ravimuringusse ei kaasatud. Uuringu PIX 301 patsiendid pidid olema tundlikud eelnenud antratsükliinravile (kinnitatud või kinnitamata täielik ravivastus (*complete response*, CR) või osaline ravivastus (*partial response*, PR)).

Eelnevalt rituksimabiga ravitud patsientide kohta on andmed piiratud (38 patsienti Pixuvri rühmas ja 39 patsienti võrdlusrühmas).

Ravivastust hindas sõltumatu tsentraalne komitee pimendatult vastavalt rahvusvahelise NHLi ravivastuse standardiseerimise töögrupi kriteeriumidele. Pixuvriga ravitud patsientidel esines võrreldes võrdlusrühmaga oluliselt suuremal määral täielikku ravivastust (CR) ja kinnitamata täieliku ravivastust (*unconfirmed complete response*, CRu) ning objektiivset ravivastust (*objective response rate*, ORR) (vt tabel 4).

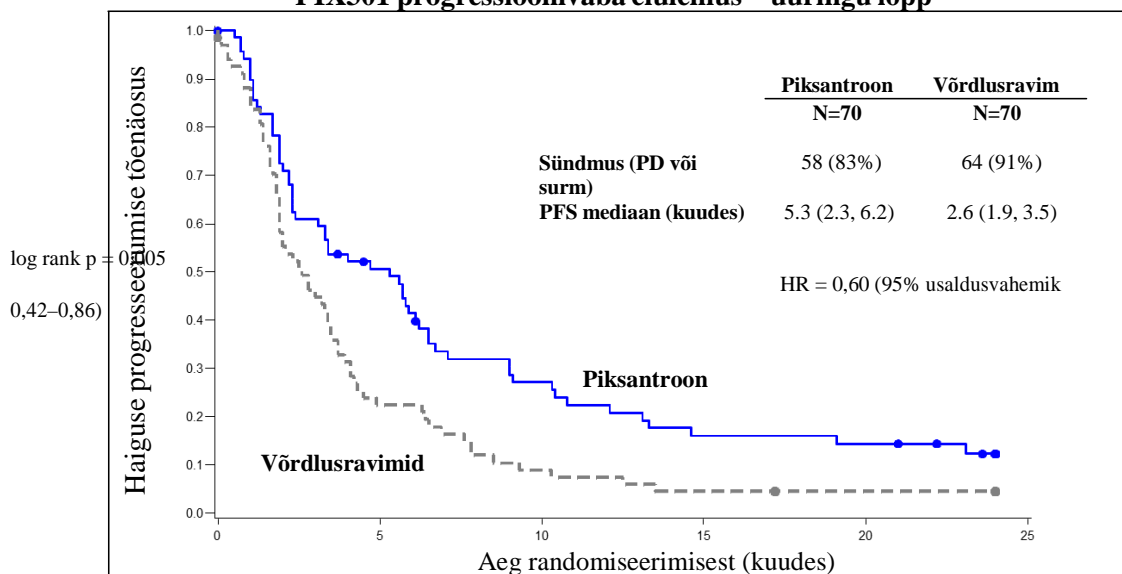
Tabel 4						
Ravivastus vastavalt sõltumatu tsentraalse komitee otsusele (ravikavatsuslik populatsioon)						
	Ravi lõpp			Uuringu lõpp		
	Pixuvri (n=70)	Võrdlusravim (n=70)	P-väärtus	Pixuvri (n=70)	Võrdlusravim (n=70)	P-väärtus
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	0,009
CR (täielik ravivastus)	8 (11,4%)	0 (0%)		11 (15,7%)	0 (0,0%)	
CRu (täielik ravivastus, kinnitamata)	6 (8,6%)	4 (5,7%)		6 (8,6%)	5 (7,1%)	
ORR (objektiivne ravivastus) (CR, CRu ja PR)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001

Pixuvri ja võrdlusravimi rühmade erinevuse hindamiseks kasutati Fisheri testi.

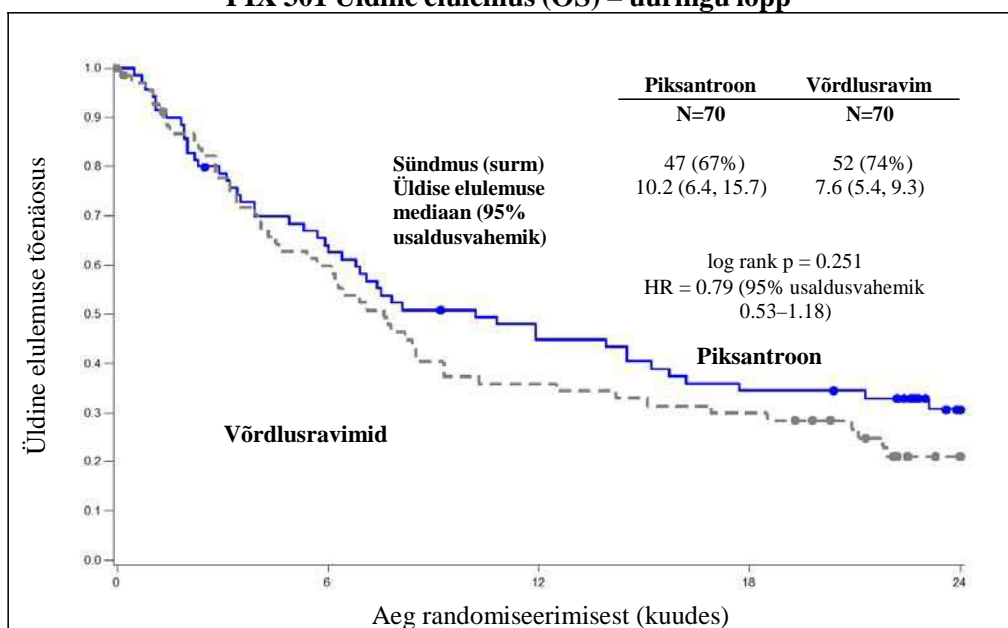
Võrreldes võrdlusravimi grupiga oli Pixuvriga ravitud patsientidel 40% pikem progressioonivaba elulemus (*progression-free-survival*, PFS): PFS-i mediaan oli 2,7 kuud pikem riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,60; logaritmilise astaktesti (log rank) p = 0,005) (vt allpool joonis 1).

Pixuvriga ravitud patsientide üldine elulemus oli 2,6 kuud pikem kui võrdlusravimiga ravitud patsientidel (HR = 0,79; logaritmilise astaktesti p-väärtus = 0,25) (vt allpool joonis 2).

Joonis 1
PIX301 progressioonivaba elulemus – uuringu lõpp



Joonis 2
PIX 301 Üldine elulemus (OS) – uuringu lõpp



Rituksimabiga eelnevalt ravitud patsientide tulemused näitasid, et Pixuvriga ravi kasulikkus oli suurem kui võrdlusravimil üldise ravivastuse määra osas (31,6% Pixuvri korral, 17,9% võrdlusravimi korral) ja progressioonivaba elulemuse aja mediaani osas (3,3 kuud Pixuvri korral, 2,5 kuud võrdlusravimi korral). Kuid Pixuvri kasulikkus ei ole tõestatud, kui seda kasutatakse viienda või suurema rea ravimina patsientidel, kellel puudus ravivastus viimasele ravile ja selle patsiendirühma kohta on andmed väga piiratud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Pixuvriga läbi viidud uuringute tulemused pediaatrilise populatsiooni kõikide alarühmade kohta, kes saavad mitte-Hodgkini B-rakulise lümfoomi ravi (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast intravenooset manustamist saavutas piksantroni plasmakontsentratsioon maksimaalse kontsentratsiooni infusiooni lõpus ja seejärel vähenes mitme faasiliselt. Pixuvri farmakokineetika oli annusest sõltumatu annusevahemikus 3 mg/m² kuni 105 mg/m² ja olulisi erinevusi farmakokineetikas ei täheldatud, kui ravimit manustati monoterapiiana või kombinatsioonis. Keskmine plasmakontsentratsioon monoterapiia puhul oli järgmine:

Pixuvri annus (mg/m ²)	Patsientide arv	AUC (0...24h) (ng·h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsist nähtub, et piksantroni sihtannuse 50 mg/m² manustamisel oli 28-päevase tsükli vältel plasmakontsentratsiooni mediaan 6320 ng·h/ml (90% CI, 5990...6800 ng·h/ml), kui ravimit manustati 3 annust / 4-nädalase tsükli kestel.

Jaotumine

Pixuvril on suur jaotusruumala (25,8 l) ja umbes 50% on seotud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Piksantroni biotransformatsiooni peamiseks saaduseks on atsetüülitud metaboliidid. *In vitro* tingimustes on piksantroni muutmine atsetüülitud metaboliitideks NAT1 või NAT2 mõjul siiski väga vähene. Inimese uriini eritus ravim peamiselt muutumatu ja ainult väga väikeses koguses I faasi ja II faasi atsetüülitud metaboliitidena. Seetõttu ei näi metabolism piksantroni puhul elimineerimise rajana oluline olevat. Atsetüülitud metaboliidid olid farmakoloogiliselt inaktiivsed ja metaboolset stabiilsed.

Eritumine

Piksantroni plasmakliirens on mõõdukas kuni suur (72,7 l/h) ja renaalne eliminatsioon on vähene (vähem kui 10% 0...24 h vältel manustatud annusest). Lõplik poolväärtusaeg oli 14,5...44,8 h, keskmine 23,3 ± 8,0 h (n = 14, variatsioonikoefitsient (CV) = 34%) ja mediaan 21,2 h. Renalse kliirensi osatähtsus on väike ja kogu plasmakliirens on peamiselt mitterenaalne. Pixuvri võib metaboliseeruda maksas ja/või erituda sapiga. Et piksantron metaboliseerub vähesel määral, võib biliaarne ekskretsioon olla muutumatu piksantroni peamine eritumistee. Maksakliirens läheneb maksa verevoolule, viidates suurele hepaatilise ekstraktsiooni suhtele ning seetõttu efektiivsele toimeaine elimineerimisele. Piksantroni maksa sattumist vahendavad tõenäoliselt OCT1 aktiivsed transportvalgud ja biliaarset ekskretsiooni P-gp ning BCRP.

Piksantroni võime inhibeerida P-gp, BCRP ja BSEP transportmehhanisme *in vitro* oli nõrk või puudus.

Piksantron inhibeeris OCT1 vahendatud metformiini transporti *in vitro*, kuid eeldatavasti *in vivo* kliiniliselt esinevas kontsentratsioonis OCT1 inhibeerimist ei toimu. Piksantron inhibeeris *in vitro* OATP1B1- ja OATP1B3-transportereid vähe.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Piksantrooni farmakokineetika osutus lineaarseks suures annusevahemikus 3 mg/m² kuni 105 mg/m².

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Seost piksantrooni plasmakontsentratsiooni ja neutrofiilide sisalduse vahel ei täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pärast 29 mg/kg ja 38 mg/kg Pixuvri ühekordset intravenooset manustamist hiirtele täheldati nende kohest surma (114 mg/m², LD10). Märgati leukotsüütide ja erütrotsüütide sisalduse vähenemist ja muutuseid luuüdis, põrnas, neerudes ning munandites. Sarnastest tulemustest teatati rottidel ja koertel 116 mg/m² annuse puhul. Koertel esinesid kohe pärast ravi tahhükardia ja elektrokardiograafilised (EKG) muutused.

Korduva annusega uuringutes hiirtel, rottidel ja koertel olid peamised leiud müelotoksilisus, nefrotoksilisus (välja arvatud koertel) ja munandite kahjustused.

Koertele manustati kuus tsükli Pixuvrit annuses 0,5...0,9 mg/kg, mis ei põhjustanud suremust või ägedaid kliinilisi sümptomeid, sh EKG või kehakaalu muutuseid. Isased olid ravile rohkem tundlikud, vastavalt leukotsüütide ja trombotsüütide arvu (pöörduv) vähenemine ning lümfoidkoe kahanemine (põrn ja harkelund), samuti märkimisväärne toksilisus reproduktiivorganitele, nagu tsütotoksilisest ainest võis eeldada. Välja arvatud lühiajaline mööduv ekspositsiooni suurenemine emastel pärast kolmandat tsükli, ei esinenud farmakokineetilistes parameetrites märkimisväärseid erinevusi. Isastel loomadel oli plasmakontsentratsioon siiski pisut suurem kui emastel.

Koertel ravi südamegevust ei mõjutanud, sest EKG-s muutuseid ravi eri aegadel ei tuvastatud, samuti ei leitud muutusi südame üldpatoloogias ja histopatoloogias. Neerufunktsioon ja histoloogiline leid olid muutusteta nii 4 kui ka 26 nädala uuringutes.

Pixuvri kardiotoksilist potentsiaali võrreldi võrdväärse toimega doksorubiiniga ja mitoksantrooni annustega, hinnates ravimata ja doksorubiiniga eelnevalt ravitud hiirte näituseid. Piksantroondimaleaadi kuni 27 mg/kg manustamine kaks korda nädalas 4 nädala vältel ei tekitanud kardiotoksilisi toimeid, samas mitoksantroon, nagu eeldatud, oli kardiotoksiline kõigis testitud annustes (0,6; 1,6 ja 1,5 mg/kg). Pixuvri tekitas kerge nefropaatia. Pixuvri minimaalset kardiotoksilisust näidati samuti samasuguste annuste korduvate ravitsükli korral.

Genotoksilisuse uuringud kinnitasid klastogeensete toimete potentsiaali imetajate rakkudes *in vitro* ja *in vivo*. Pixuvri oli Ames'i testis mutageenne: ta suurendas kromosoomianomaaliade arvu inimese lümfotsüütides ja mikrotoomade esinemise sagedust *in vivo*.

Pixuvri põhjustas rottidel ja küülikutel emasloomade ja loote toksilisust isegi väikese, 1,8 mg/kg annuse korral, mida manustati tiinuse 9. kuni 11. päeval. Suuremad annused põhjustasid aborte ja embrüo täielikku resorptsiooni. Embrüotoksilisust iseloomustas vähenenud keskmine loote kaal, loote väärarengud ja ebatäielik või hilinenud loote luustumine. Pixuvri kartsinogeense potentsiaali määramiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid sooritatud. Lokaalseid taluvusuuringuid läbi ei viidud.

In vitro on Pixuvri puhul tõestatud fototoksilised toimed 3T3 rakkudele.

Hiirekolooniade uuringus oli Pixuvri ja mitoksantrooni müelotoksilisuse 10% letaalne annus (LD10) (piksantroondimaleaati 38 mg/kg ja mitoksantrooni 6,1 mg/kg) sarnane.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Laktoosmonohüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Soolhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
5 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (15 °C...25 °C), päevavalguse eest mittekaitsvates polüetüleenist (PE) standardsetes infusioonikottides.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul kui lahustamine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist: vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal halli butüülkummist korgi ja alumiiniumist katte ning punase plastist kaitsekorgiga, mis sisaldab 50 mg piksantrondimaleaati, mis vastab 29 mg piksantroonile. Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Manustamiskõlblikuks muutmise

Lahuse valmistamiseks lisage igasse 29 mg viaali 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust aseptilistes tingimustes. Lüofiliseeritud pulber tuleb täielikult lahustada seda 60 sekundi vältel loksutades. See muutub tumesiniseks lahuseks, kus piksantrooni kontsentratsioon on 5,8 mg/ml.

Võtke ettenähtud annuse jaoks vajalik kogus lahust (vastab 5,8 mg/ml kontsentratsioonile) ja lisage 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti aseptilistes tingimustes. Pärast ravimpreparaadi lahjendamist peab lõplik piksantrooni kontsentratsioon infusioonikotis olema alla 580 µg/ml. Sobivust teiste lahustitega ei ole uuritud. Pärast lahjendamist loksutage infusioonikoti sisu hoolikalt. Saadud lahus peab olema selge ja tumesinine.

Lahjendatud Pixuvri lahuse manustamise ajal tuleb kasutada 0,2 µm suuruste avadega polüeetersulfoonist filtreid.

Pixuvri on tsütotoksiline aine. Vältige silmade ja nahaga kokkupuutumist. Kasutage Pixuvri käsitlemisel ja dekontaminatsiooniprotseduuridel kindaid, maski ja kaitseprille.

Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Pixuvri on mõeldud ainult tihekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal, sealhulgas lahustamiseks, lahjendamiseks ja manustamiseks kasutatud materjalid, tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete suhtes kehtivatele kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/764/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. mai 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

12.2019

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pixuvri 29 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
piksantroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab piksantrondimaleaati koguses, mis vastab 29 mg piksantroonile. Pärast lahustamist sisaldab iga kontsentradi ml piksantrondimaleaati koguses, mis vastab 5,8 mg piksantroonile.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat, naatriumkloriid, soolhape, naatriumhüdroksiid. Sisaldab naatriumi, vt lisateabeks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
Pakendi suurus: 1 viaal.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne kasutamist lahustada ja lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kõik kasutamata jäänud ravimpreparaadid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/764/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL**VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pixuvri 29 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
piksantroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab piksantrondimaleaati koguses, mis vastab 29 mg piksantroonile. Pärast lahustamist sisaldab iga kontsentradi ml piksantrondimaleaati koguses, mis vastab 5,8 mg piksantroonile.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat, naatriumkloriid, soolhape, naatriumhüdroksiid. Sisaldab naatriumi, vt lisateabeks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne kasutamist lahustada ja lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kõik kasutamata jäänud ravimpreparaadid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/764/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pixuvri 29 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber piksantroon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pixuvri ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pixuvri kasutamist
3. Kuidas Pixuvrit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pixuvrit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pixuvri ja milleks seda kasutatakse

Pixuvri kuulub kasvjavastaste ainete farmakoterapeutilisse ravimirühma. Neid kasutatakse vähi raviks.

Pixuvrit kasutatakse täiskasvanud patsientidel mitmekordse korduva või ravile raskesti alluva agressiivse mitte-Hodgkini lümfoomi raviks. Pixuvri hävitab kasvajakke DNA-ga seondudes, põhjustades rakkude surma. Seda kasutatakse patsientidel, kelle kasvaja mõnele teisele keemiaravile ei ole reageerinud või on pärast keemiaravikuuri taastunud.

2. Mida on vaja teada enne Pixuvri kasutamist

Ärge kasutage Pixuvrit:

- kui olete piksantroonidimaleaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teid on hiljuti vaksineeritud,
- kui teile on öeldud, et teie erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide arv veres on püsivalt ja pikaajaliselt väike,
- kui teil on väga raske maksahaigus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pixuvri kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teile on öeldud, et teie leukotsüütide arv veres on väga väike,
- kui teil on südamehaigus või raviga korrigeerimata kõrge vererõhk, eriti juhul kui teile on öeldud, et teil on südamepuudulikkus või kui teil on viimase kuue kuu jooksul olnud infarkt,
- kui teil on infektsioon,
- kui teid on kunagi vähi vastu ravitud,
- kui te olete spetsiifilisel naatriumi piiranguga dieedil,
- kui te võtate muid ravimeid, mis võiksid Pixuvriga vastastikku mõjuda (vt allpool „Muud ravimid ja Pixuvri“).

Naha tundlikkus päikesevalgusele

Piksantrooni ravi ajal peate vähendama või vältima kokkupuutumist loomuliku või kunstliku valgusega (solaariumid või UVA/B protseduurid). Kui te puutute päikesevalgusega kokku, peate kandma päikese eest kaitsvaid riideid või päikesekreemi, mis UV-A kiirgust tugevalt adsorbeerib.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit alla 18-aastastele lastele, sest teavet laste ja noorukite Pixuvriga ravimise kohta ei ole.

Muud ravimid ja Pixuvri

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on äärmiselt oluline, sest samal ajal rohkem kui ühe ravimi kasutamine võib nende toimet tugevdada või nõrgendada. Pixuvrit ei tohi kasutada koos teiste ravimitega, välja arvatud siis, kui teie arsti sõnul on seda ohutu teha.

Veenduge, et te teatate oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud järgmisi ravimeid:

Teatage oma arstile, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- varfariin vere hüübimise ennetamiseks
- teofülliin kopsuhaiguste (nagu emfüseem või astma) raviks
- amitriptüliin depressiooni raviks
- olansapiin, klosapiin skisofreenia või bipolaarse häire raviks
- haloperidool ärevushäirete ja unetuse raviks
- ondansetron iivelduse ja oksendamise ennetamiseks keemiaravi ajal
- propranolool kõrge vererõhu raviks

Pixuvri koos toidu ja joogiga

Kui teie arst ei anna teile korraldust, ei pea te oma dieeti pärast Pixuvri ravi muutma.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Pixuvrit ei tohi manustada rasedatele, sest see võib kahjustada loodet. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Pixuvri manustamise ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu tuleb kasutada piisavaid rasestumisvastaseid ettevaatusabinõusid. See kehtib naiste kohta, kes võivad rasestuda ja meeste kohta, kellele manustatakse Pixuvri ja kes on viljastamisvõimelised.

Ärge imetage last, kui teid ravitakse Pixuvriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas Pixuvril on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Pixuvri sisaldab naatriumi

Pärast lahustamist ja lahjendamist sisaldab see ravim ligikaudu 1 g (43 mmol) naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühe annuse kohta. See on võrdne 50%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Pixuvrit kasutada

Kui palju Pixuvrit manustatakse

Teile manustatav Pixuvri kogus (annus) sõltub teie keha pindalast ruutmeetrites (m²). See määratakse teie pikkuse ja kaalu alusel. Samuti võetakse arvesse vereanalüüside tulemusi ja teie meditsiinilist seisundit. Soovitatav annus on 50 mg/m². Vajadusel reguleerib teie arst annust ravi käigus.

Enne Pixuvri manustamist teeb teie arst teile mõned analüüsid.

Kui tihti Pixuvrit manustatakse

Pixuvrit manustatakse iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval kuni 6 tsükli.

Enne infusiooni tegemist võidakse teile anda ravimeid, et ennetada või vähendada võimalikke reaktsioone Pixuvrile, näiteks iiveldust ennetavaid ravimeid.

Kuidas Pixuvrit manustatakse

Pixuvrit manustatakse tilguti kaudu veeni (intravenoosse infusioonina). Seda teeb meditsiiniõde või arst.

Kui palju aega infusiooni tegemisele kulub

Kui ei ole teisiti ette nähtud, kulub selleks umbes tund aega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Infusiooni reaktsioonid

Pixuvri infusiooni ajal võib harva esineda süstekoha valu/punetus. Kui te tunnete süstekohal valu või kui süstekoht muutub punakaks, öelge seda kohe teile infusiooni manustajale. Infusiooni kiirust tuleb vähendada või infusioon peatada. Kui need sümptomid kaovad või paranevad, võib infusiooni jätkata.

Pixuvri on tumesinist värvi ja mõned päevad pärast Pixuvri saamist võivad teie nahk ja silmad omandada sinaka värvuse ja teie uriin võib olla sinakas. Naha värvimuutused kaovad üldiselt mõne päeva kuni nädala möödudes, kui ravim organismist eraldub.

Infektsioonid

Öelge oma arstile, kui teil tekivad pärast Pixuvri ravi mis tahes sümptomid (nt palavik, külmavärinad, hingamisraskused, köha, suuhaavandid, neelamisraskused või raske kõhulahtisus). Pärast Pixuvri ravi võite kergemini nakatuda infektsioonidesse.

Süda

On võimalus, et ravi tõttu võivad teil tekkida verevarustushäired (süda ei suuda pumbata piisaval hulgal verd) või isegi kujuneda südamepuudulikkus, eriti juhul, kui teie südame talitlus oli juba Pixuvri ravi alguses kahjustunud. Arst jälgib teie südame talitlust, kui teil esineb südamekahjustuste tekke sümptomeid.

Öelge oma arstile, kui teil esineb järgnevaid reaktsioone

Väga sage (enam kui 1 patsiendil 10-st):

- iiveldus, oksendamine
- naha värvimuutused
- juuste õhenemine või väljalangemine
- uriini ebanormaalne värvus
- füüsiline nõrkus
- leukotsüütide väike arv, erütrotsüütide väike arv (aneemia) ja trombotsüütide väike arv veres (vereülekande vajadus).

Sage (kuni 1 patsiendil 10-st):

- infektsioon, nt kopsuinfektsioon, nahainfektsioonid, leukotsüütide väikese arvu tõttu tekkivad infektsioonid, soor
- palavik
- raske vereinfektsioon (sepsis)

- maitsehäired
- naha ebanormaalsed aistingud, nagu tuimus, surin, torkimine (paresteesia)
- peavalu
- unetus
- väsimus
- silmapõletik (konjunktiviit)
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- kurgu ja suu põletik ja/või haavandid
- suukuivus, kõhukinnisus, seedehäired, söögiisu kadumine
- nahamuutused, nagu punetus ja naha sügelemine, küünte muutused
- südamekahjustused, südame verepumpamise võime vähenemine, südame elektriliste signaalide blokeerumine, ebaühtlased või kiired südamelöögid
- madal vererõhk
- veenide värvimuutused, naha kahvatus
- lõõtsutamine, köha
- vere esinemine uriinis
- valkude liigne esinemine uriinis
- jalgade või pahklude või muude kehaosade paistetused
- luuvalu
- rinnavalgu
- fosfaadi madal tase veres
- maksa- või neerutalitluse normist erinevad vereanalüüsid

Aeg-ajalt (kuni 1 patsiendil 100-st):

- tõsised infektsioonid, nagu aseptiline šokk, bronhiit, pneumoonia, kandidiaas, tselluliit, meningiit, gastroenteriit
 - viiruslikud infektsioonid, nagu vöötohatis või muude viiruste (nagu suuherpes) reaktiveerumine
- närvilisus, unetus
- energia puudumine
- pearinglus, vertiigo
- silmade kuivus
- suu tuimus
- sarvkesta infektsioon
- allergia ravimitele
- vere kaltsiumi ja naatriumi sisalduse vähenemine; vere kusihaape sisalduse suurenemine
- põletik või vedeliku kogunemine kopsude ümber
- nohu
- veritsus, nagu maoveritsus, veresoonte lõhkemise tõttu kehale tekkivad violetsed täpid
- veenide ärritus
- öine higistamine
- ebaregulaarsed südamelöögid
- spontaanne erektsioon
- nahalööve ja/või haavandid
- valu, paistetused, nõrkus, liigeste või lihaste jäikus
- uriini tootmise vähenemine
- kaalukaotus
- bilirubiini hulga suurenemine veres või uriinis
- söögitoru põletik
- kaela, selja, jäsemete valu
- küünte infektsioon
- kasvaja (tuumori) progressioon
- uued luuüdi- või verevähid, nagu äge müeloidleukeemia või müelodüsplastiline sündroom
- maksakahjustus
- luuüdi kahjustus
- eosinofiilide arvu suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib mis tahes kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.ravimiamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pixuvrit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketile ja karbile pärast kuupäeva „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pixuvri ei sisalda bakterite kasvu takistavaid aineid ja seetõttu tuleb ravim pärast lahustamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblik piksantroni lahus on stabiilne kuni 24 tundi toatemperatuuril (15 °C...25 °C) standardses infusioonikotis.

Pixuvri on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal, sealhulgas lahustamiseks, lahjendamiseks ja manustamiseks kasutatud materjalid, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pixuvri sisaldab

Toimeaine on piksantron. Iga viaal sisaldab 50 mg piksantrondimaleaati (võrdväärne 29 mg piksantroniga). Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, naatriumhüdroksiid, soolhape ja naatriumkloriid.

Kuidas Pixuvri välja näeb ja pakendi sisu

Pixuvri on infusioonilahuse kontsentraadi pulber. Pulber on tumesinine, seda tarnitakse 29 mg piksantroni sisaldavates viaalides. Pakendi suurus: 1 viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

Tootjad

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

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

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

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: + 4 021 528 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

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

Infoleht on viimati uuendatud 12.2019

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Üksikasjalikud juhised kasutajatele

ENNE LAHUSTAMIST LUGEGE LÄBI VALMISTAMISJUHISED

Spetsiaalsed ettevaatusabinõud kasutamiseks

Pixuvri on kasvjavastane ravimpreparaat, mis on rakkudele kahjulik; käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. Vältige silmade ja nahaga kokkupuutumist. Kasutage käsitlemisel ja dekontaminatsiooniprotseduuridel kindaid, maski ja kaitseprille. Kui Pixuvri (lüfiliseeritud pulber või manustamiskõlblik lahus) satub nahale, tuleb nahka kohe pesta ja limaskesti loputada rohke veega.

Lahustamine/intravenoosseks manustamiseks ettevalmistamine

Iga ühekordselt kasutatav Pixuvri viaal sisaldab piksantrondimaleaati, mis vastab 29 mg piksantroonile. Pärast lahustamist 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab iga kontsentradi ml piksantrondimaleaati koguses, mis vastab 5,8 mg piksantroonile.

Lahuse valmistamiseks lisage igasse 29 mg viaali 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kasutades steriilseid protseduure. Pulber tuleb täielikult lahustada, seda 60 sekundi vältel loksutades. See muutub tumesiniseks lahuseks, kus piksantrooni kontsentratsioon on 5,8 mg/ml.

Kasutades steriilseid protseduure, võtke ettenähtud annuse jaoks vajalik kogus (põhineb kontsentratsioonil 5,8 mg/ml) ja lahjendage edasi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega kuni lõpliku mahuni 250 ml.

Sobivust teiste lahustitega ei ole uuritud. Pärast lahjendamist loksutage infusioonikoti sisu hoolikalt. Saadud lahus peab olema tumesinine.

Lahjendatud Pixuvri lahuse manustamise ajal tuleb kasutada 0,2 µm suuruste avadega polüettersulfoonist filtreid.

Kasutamisaegsed säilitustingimused

Pixuvri ei sisalda bakterite kasvu takistavaid aineid ja seetõttu tuleb ravim pärast lahustamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on stabiilne kuni 24 tundi toatemperatuuril (15 °C...25 °C) päevavalguse eest kaitsmata standardses polüetüleenist (PE) infusioonikotis.

Erihoiatused hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pixuvri on tsütotoksiline aine. Kasutamata jäänud või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Seadmeid ja pindu, mis on Pixuvriga juhuslikult saastunud, tuleb töödelda naatriumhüpokloriti lahusega (100 µl vett ja 20 µl naatriumhüpokloritit [$7 \pm 2\%$ olemasolevast kloorist] 0,58 mg Pixuvri jaoks).

Pixuvri manustamiseks kasutatud seadmeid, nagu viaalid, nõelad ja süstlad, tuleb käsitleda toksiliste jäätmetena.