

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 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.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Tumesinine lüofiliseeritud pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Pixuvri on näidustatud kasutamiseks monoteerapiana täiskasvanud patsientidel, kellel on korduvalt retsidiiveeruv või ravile raskesti alluv agressiivne mitte-Hodgkini B-rakuline lümfoom (NHL). Piksantrooni ravi eelist ei ole tõestatud, kui seda kasutatakse viienda või suurema rea kemoteerapias patsientidel, kellel viimases teraapias ravivastus puudus.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pixuvrit peavad manustama arstid, kes on kogenud kasvajatevastaste ainete kasutamises ja kellel on kliiniliste, hematoloogiliste ja biokeemiliste parameetrite regulaarse jälgimise võimalus ravi ajal ja järel (vt lõik 6.6).

#### Annustamine

Soovitav piksantrooni annus on 50 mg/m<sup>2</sup> 1., 8. ja 15. päeval iga 28-päevase tsükli puhul kuni 6 tsüklini.

Palun pange tähele:

EL-s tähendab soovitatav annus puhast toimeainet (piksantroon). Patsiendile manustatava individuaalse annuse kalkulatsioon peab põhinema lahustatud lahuse tugevusel, mis sisaldab 5,8 mg/ml piksantrooni ja 50 mg/m<sup>2</sup> annuse soovitusel. Mõningates uuringutes ja väljaannetes esitatakse soovitatav doos soolal (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 keha pindalale tuginevad annustamise andmed on selle patsiendirühma kohta väga piiratud.

#### *Annuse muutmise juhised*

Annuse muutmise ja edasiste annuste ajastamine tuleb määrata kliinilise otsusega sõltuvalt

müelosupressiooni astmest ja kestvusest. Edaspidises kasutuses võib eelnevaid annuseid korrata, kui vere valgeliblede ja trombotsüütide sisaldus on aktsepteeritaval tasemel.

Kui tsükli 1. päeval on neutrofiilide üldsisaldus (ANC)  $< 1,0 \cdot 10^9/l$  või trombotsüütide sisaldus  $< 75 \cdot 10^9/l$ , on soovitatav lükata ravi edasi, kuni ANC on väärtusega  $\geq 1,0 \cdot 10^9/l$  ja trombotsüütide sisaldus  $\geq 75 \cdot 10^9/l$ .

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

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

<b>Tabel 2 Ravi muutmine vastavalt mitte-hematoloogilisele toksilisusele</b>	
<b>Toksilisus</b>	<b>Muudatus</b>
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 York Heart Association (Language?)	
** LVEF: vasaku vatsakese väljutusfraktsioon	

### Eripopulatsioonid

#### *Lapsed*

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

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel (vanuses  $\geq 65$  aastat) ei ole annuse kohandamine nõutav.

#### *Neerukahjustus*

Pixuvri ohutust ja efektiivsust ei ole neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel määratud.

Patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus on  $> 1,5 \times$  normi ülempiir (ULN), arvati randomiseeritud uuringust 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 ohutust ei ole määratud.

Pixuvri on ette nähtud manustamiseks aeglase (minimaalselt 60 minutit) intravenoosse infusioonina, kasutades filtrit alles pärast lahustamist 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja pärast edasist lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lõpliku mahuni 250 ml.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus piksantroondimaleaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Immuniseerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega
- Raskekujuline 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 (neutroopenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütoopenia ja lümfoopenia), mis väljendub peamiselt neutroopeniana. Soovitatava annuse ja annustamisgraafiku korral on neutroopenia tavaliselt mööduv, madalaim näit on tavaliselt 15.–22. päeval pärast manustamist 1., 8. ja 15. päeval ning taastumine toimub tavaliselt 28. päevaks.

Verepilti, sh leukotsüütide, erütrotsüütide, trombotsüütide sisaldust ja neutrofiilide absoluutsisaldust 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

Pixuvri ravi ajal või pärast ravi võivad esineda südamefunktsiooni muutused, sh vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine ja raske kongestiivne südamepuudulikkus.

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% MUGA- skaneeringul (mitmevärviline radionukleiidangiograafia), 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/m<sup>2</sup>, peab enne Pixuvri ravi hoolikalt kaaluma riski ja kasulikkuse suhet.

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

#### Sekundaarne maliigsus

Hematoloogiliste pahaloomuliste haiguste, nagu sekundaarse ägeda müeloidse leukeemia (AML) või müelodüsplastilise sündroomi (MDS) tekkimine on antratsükliinravi ja teiste topoisomeraas II inhibiitorite

tuntud risk. Sekundaarsed vähid, sealhulgas AML ja MDS, võivad ilmned a ravi ajal Pixuvriga 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 suurenenud atüüpiliste, raskesti ravitavate infektsioonide, näiteks süsteemsete mükotiliste infektsioonide või oportunistlike organismide, nt *Pneumocystis jiroveci* infektsioonide 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

Piksantrioon võib ulatusliku puriini katabolismi tagajärjel esile kutsuda hüperurikeemia, mis kaasub ravimi poolt tekitatud kiire neoplastiliste rakkude lüüsisga (tuumori lüüsi sündroom) ja võib põhjustada elektrolütide 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 ainete hüperurikeemia ennetamiseks võib vähendada tuumori lüüsi sündroomi võimalikke tüsistusi.

### Immuniseerimine

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

### Ekstrasvasatsioon

Ekstrasvasatsiooni ilmnemise korral tuleb manustamine kohe lõpetada ja alustada manustamist teise veeni. Pixuvri velle 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 ja kliiniliste uuringute programmis ei ole teatatud ühestki juhtumist. Ettevaatusabinõuna tuleb patsiente nõustada järgima päikese eest kaitsmise strateegiat, sh päikese eest kaitsvad riided ja päiksekreemi kasutamine. Kuna enamikku ravimite tekitatavaid fotosensitiivsuse reaktsioone põhjustab A-tüüpi UV-kiirgus, on soovitatav kasutada seda tüüpi UV-kiirgust tugevalt absorbeerivat päiksekreemi.

### Naatriumi piirangu dieediga patsiendid

Käesolev ravim sisaldab pärast lahendamist umbes 1000 mg (43 mmol) naatriumi ühe annuse kohta. Seda peavad arvestama reguleeritava naatriumdieediga 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 pärssimist, millel võib olla kliiniline tähtsus. Teisi märkimisväärseid kliiniliselt olulisi koostoimeid tsütokroom CYP450 süsteemiga ei täheldatud.

*Teofülliin*: manustades koos kitsa terapeutilise indeksiga ravimit teofüllini, mis metaboliseeritakse peamiselt CYP1A2 poolt, on teoreetiline võimalus, et selle aine kontsentratsioon võib suureneda kontsentratsioonini, mis põhjustab teofüllini toksilisust. Teofüllini 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 metabolismism inhibeeritud. Koagulatsiooni parameetreid, eelkõige rahvusvahelist standardsuhet (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 piksantron 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/päevas, tuvastati koortel annusest sõltuv testikulaarne atroofia. 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 käsitlemise võimele.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Pixuvri ohutust hinnati 407 patsiendil.

Kõige sagedam toksiline toime on luuüdi supressioon, eelkõige neutrofiilide rea supressioon. Kuigi luuüdi äge supressioon, millel on kliinilised tagajärjed, esineb suhteliselt harva, jälgiti Pixuvriga ravitud patsiente hoolikalt, kontrollides sageli nende verepilti eelkõige neutropeenia suhtes. Ägedate infektsioonide esinemissagedus oli väike ja immuunsüsteemi kahjustumisega seostuvaid oportunistlikke infektsioone ei täheldatud. Kuigi kongestiivse südamepuudulikkusena väljenduvat kardiotoksilisust esines harvem kui oleks võinud eeldada seonduvate ravimitega nagu antratsükliinid, on subkliinilise kardiotoksilisuse hindamiseks soovitatav jälgida LVEF-i kas MUGA- skaneeringutega või ehkardiograafiliselt. 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, mõõdukad, pöörduvad, reguleeritavad ja eeldatavad patsientidel, keda oli ravitud tsütotoksiliste ravimitega. Mõju maksa- või neerufunktsioonile oli minimaalne või puudus.

### Tabelis esitatud kõrvaltoimete nimekiri

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

<b>Tabel 3</b>		
<b>Pixuvri kohta teatatud ravimi kõrvaltoimed läbiviidud uuringutes</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Sage</i>	Neutropeeniline infektsioon, hingamisteede infektsioon, infektsioon
	<i>Aeg-ajalt</i>	Bronhiit, kandidiaas, tselluliit, võõtohatis, meningiit, küüneinfektsioon, soor, ohatis, kopsupõletik, <i>Salmonella</i> -tekkeline gastroenteriit, septiline šokk
Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<i>Aeg-ajalt</i>	Kasvaja progressioon Sekundaarne pahaloomuline haigus (sealhulgas teated 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>	Maitsmismeele häired, paresteesia, peavalu, unisus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Uimasus, letargia
Silma kahjustused	<i>Sage</i>	Konjunktiviit
	<i>Aeg-ajalt</i>	Silmade kuivus, keratiit
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i>	Vertiigo

<b>Tabel 3</b>		
<b>Pixuvri kohta teatatud ravimi kõrvaltoimed läbiviidud uuringutes</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Südame häired*	<i>Sage</i>	Vasaku vatsakese funktsioonihäire, südame talitlushäire, kongestiivne südamepuudulikkus, 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
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
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<i>Sage</i>	Luuvalu
	<i>Aeg-ajalt</i>	Artralgia, artriit, seljavalu, lihaskõrge, muskuloskeetaalne rinnavalu, 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, pürektsia, rinnavalu, 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, urea sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamültransferaasi 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 immunostimulantide ja vajadusel vereülekannde abiga lihtsalt käsitletav. Kuigi randomiseeritud uuringus esines 3.-4. astme neutropeeniat märksa sagedamini Pixuvrit kasutavatel patsientidel, oli see



enamikel juhtudel ilma tüsistusteta, mittekumulatiivne ja vähese febrilise neutroopenia või infektsioonide esinemissagedusega. Oluline on märkida, et kasvufaktorite tuge tavaliselt ei vajatud ja erütrotsüütide ning trombotsüütide ülekandeid tehti harva. (Vt lõik 4.4)

#### *Kardiotoksilisus*

PIX 301 uuringus ilmses Pixuvri rühmas vähenenud väljutusfraktsioon 13 patsiendil (19,1%). 11-l Pixuvriga ravitud patsiendil olid need juhud 1.-2. astmega ja 2 patsiendil 3. astmega. Need juhud olid mööduvad ja Pixuvri annusega mitte seotud. Südame talitlushäired (MedDRA mõistes südamepuudulikkus ja kongestiivne südamepuudulikkus) esinesid 6-l (8,8%) Pixuvriga ravitud patsiendil (2 patsienti 1.-2. astmega, 1 patsient 3. astmega ja 3 patsiendil 5. astmega). Kolmel Pixuvri patsiendil (4,4%) esines tahhükardia, südame rütmihäired, siinustahhükardia või bradükardia.

Soovitav on algne kardiaalne hindamine MUGA-skaneeringuga või ehhokardiograafilisel 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-skaneeringul või ehhokardiograafiliselt. (Vt lõik 4.4)

#### *Muud üldised toksilised toimed*

Teadaolevalt on ravimis sisalduva värvi (sinine) tõttu Pixuvri manustamisega seotud 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 riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisa kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Pixuvri üleannustamise kohta andmeid ei ole.

Ühekordseid piksantroni kuni 158 mg/m<sup>2</sup> annuseid on manustatud kasvava annusega kliinilistes uuringutes ilma annusega seotud toksilisuse tõenduseta.

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, seondudes DNA- ga 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 tekitab piksantron võrreldes doksorubitsiini või mitoksantroniiga 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.–3. astme neutroopenia ja Pixuvri plasmakontsentratsiooni vahel oli oluline seos.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pixuvri ohutust ja efektiivsust monoterapiiana hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuringus patsientidel, kellel pärast vähemalt kahte eelnevat ravi esines retsidiiveeruv või ravile raskesti alluv agressiivne NHL (PIX301). Uuringus randomiseeriti 140 patsienti (1:1) raviks kas Pixuvriga või uuriija valitud ühe keemiaravimiga. Patsientide demograafilised andmed ja haigusega seotud parameetrid olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud ja statistiliselt olulisi erinevusi ei märgatud. Uuringu patsientide üldine keskmine vanus oli 59 aastat, 61% olid mehed, 64% heledanahalised, 76% olid uuringusse kaasamisel Ann Arbori klassifikatsiooni järgi III/IV staadiumis, 74% oli algne rahvusvahelise prognoosiindeksi (IPI) skoor  $\geq 2$  ja 60% olid läbinud  $\geq 3$  eelnevat keemiaravi. Mantelrakulise lümfoomiga patsiente ravimiuuringusse ei kaasatud. Uuringu PIX 301 patsiendid pidid olema tundlikud eelnenud antratsükliinravile (kinnitatud või kinnitamata täielik ravivastus (CR) või osaline ravivastus (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 (CRu) ning objektiivset ravivastust (ORR) (vt tabel 4).

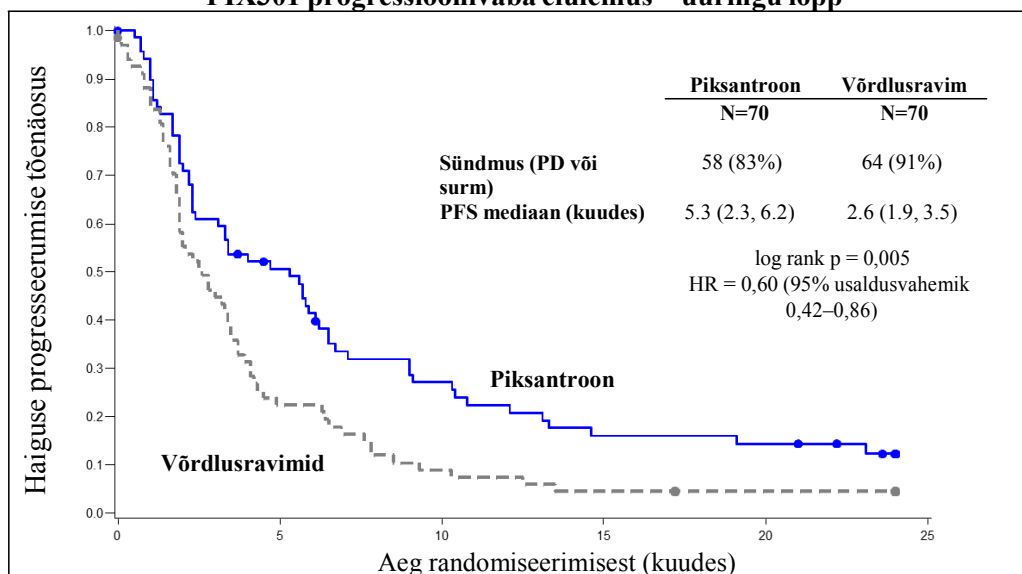
<b>Tabel 4</b>						
<b>Ravivastus vastavalt sõltumatu tsentraalse komitee otsusele (ravikavatsuslik populatsioon)</b>						
	<b>Ravi lõpp</b>			<b>Uuringu lõpp</b>		
	<b>Pixuvri (n=70)</b>	<b>Võrdlusravim (n=70)</b>	<b>P- väärus</b>	<b>Pixuvri (n=70)</b>	<b>Võrdlusravim (n=70)</b>	<b>P- väärus</b>
CR/CRu	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.

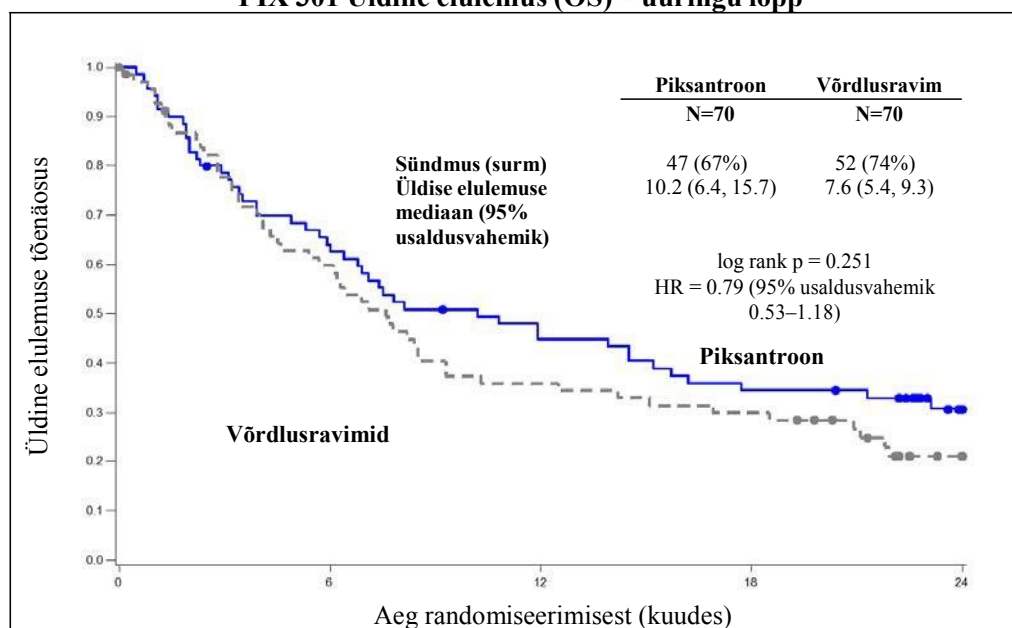
Võrreldes võrdlusravimi grupiga oli Pixuvriga ravitud patsientidel 40% pikem progressioonivaba elulemus (PFS): PFS-i mediaan oli 2,7 kuud pikem (HR = 0,60; logaritmilise astaktesti (log rank) p = 0,005) (vt allpool joonis 1).

Pixuvriga ravitud patsientide üldine elulemus oli 2,6 kuud pikem kui võrdlusravimiga ravitud patsientidel (HR = 0,79; logaritmilise astaktesti p-väärus = 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 Pixuvri 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 viimasele teraapiale raskesti alluvatel patsientidel ja selle patsiendirühma kohta on andmed väga piiratud.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Pixuvriga läbi viidud uuringute tulemusi väikelaste kohta alates sünnist kuni 6 kuu vanuseni, sest NHL ei esine selles laste rühmas.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Pixuvriga läbi viidud uuringute tulemused alates 6 kuu vanusest kuni alla 18 aasta vanustel NHL-ga patsientidel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloo tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et oodatakse lisatõendusmaterjali selle ravimpreparaadi omaduste kohta.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast intravenooset manustamist saavutas piksantrooni plasmakontsentratsioon maksimaalse kontsentratsiooni infusiooni lõpus ja seejärel vähenes mitmefaasiliselt. Pixuvri farmakokineetika oli annusest sõltumatu annusevahemikus 3 mg/m<sup>2</sup> kuni 105 mg/m<sup>2</sup> ja olulisi erinevusi farmakokineetikas ei täheldatud, kui ravimit manustati monoteeraapiana või kombinatsioonis. Keskmine plasmakontsentratsioon monoteeraapia puhul oli järgmine:

Pixuvri annus (mg/m <sup>2</sup> )	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 piksantrooni sihtannuse 50 mg/m<sup>2</sup> manustamisel oli 28-päevase tsükli vältel keskmise 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 25,8 l jaotusruumala ja umbes 50% on seotud plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

Piksantrooni biotransformatsiooni peamised metaboliidid on atsetüülitud metaboliidid. *In vitro* tingimustes on piksantrooni lagundamine 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 piksantrooni puhul elimineerimise rajana oluline olevat. Atsetüülitud metaboliidid olid farmakoloogiliselt inaktiivsed ja metaboolselt stabiilsed.

### Eritumine

Piksantroonil on mõõdukas kuni suur plasmakliirens 72,7 l/h ja vähene renaalne eliminatsioon (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. Renaalse kliirensi osatähtsus on väike ja kogu plasmakliirens on peamiselt mitterenaalne. Pixuvri võib metaboliseeruda maksas ja/või eritub see sapiga. Et piksantroon metaboliseerub vähesel määral, võib muutumatu piksantrooni biliaarne ekskretsioon olla peamine eritumistee. Maksakliirens läheneb maksa verevoolule, viidates suurele hepaatilise ekstraktsiooni suhtele ning seetõttu efektiivsele toimeaine elimineerimisele. Piksantrooni maksa sattumist vahendavad tõenäoliselt OCT1 aktiivsed transportvalgud ja biliaarset ekskretsiooni P-gp ning BCRP.

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

Piksantroon inhibeeris OCT1 vahendatud metformiini transporti *in vitro*, kuid eeldatavasti *in vivo* kliiniliselt esinevas kontsentratsioonis OCT1 inhibeerimist ei toimu.

Piksantroon inhibeeris *in vitro* OATP1B1- ja OATP1B3-transportereid vähe.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Piksantrooni farmakokineetika osutus lineaarseks suures annusevahemikus 3 mg/m<sup>2</sup> kuni 105 mg/m<sup>2</sup>.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Seost piksantrooni plasmakontsentratsiooni ja neutrofiilide sisalduse vahel ei täheldatud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pärast Pixuvri ühekordset intravenooset manustamist 29 mg/kg ja 38 mg/kg hiirtele täheldati nende vahetut surma (114 mg/m<sup>2</sup>, LD10). Märgati leukotsüütide ja erütrotsüütide sisalduse vähenemist ja muutuseid luuüdis, põrnas, neerudes ning munandites. Sarnastest tulemustest teatati rottidel ja koertel 116 mg/m<sup>2</sup> 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.

Koortele kuuel tsüklil manustatud Pixuvri annuses 0,5–0,9 mg/kg ei põhjustanud suremust või ägedaid kliinilisi sümptomeid, sh EKG või kehakaalu muutuseid. Isased olid ravile rohkem tundlikud, vastavalt leukotsüütide ja trombotsüütide (pöörduva) sisalduse vähenemise ning lümfoidse kahanemisega (põrn ja harkelund), samuti märkimisväärse toksilisusega reproduktiivorganitele, nagu tsütotoksilisest ainest võis eeldada. Välja arvatud lühiajaline mööduv ekspositsiooni suurenemine emastel pärast kolmandat tsüklit, ei esinenud farmakokineetilistes parameetrites märkimisväärseid erinevusi. Isastel loomadel oli plasma tase siiski pisut suurem kui emastel.

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

Pixuvri kardiotoksilist potentsiaali võrreldi doksorubitsiini ja mitoksantrooni võrdväärse toimega annustega, hinnates ravimata ja doksorubitsiiniga 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 ravitsüklite 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.–11. päeval. Suuremad annused põhjustasid aborte ja embrüo täielikku resorptsiooni. Embrüotoksilisust iseloomustas vähenenud keskmine loote kaal, loote väärearengud 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  
Naatriumhüdrosiid (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

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

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja, mis tavaliselt ei tohiks ületada 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 ja transportida külmas (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 muutmine

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 raputades. 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 polüeteersulfoonist 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 ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal, sealhulgas lahustamiseks, lahjendamiseks ja manustamiseks kasutatud materjalid, tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete suhtes kehtivatele kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **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: 22. märts 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**



## 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 Ravimiameti 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.

## E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Randomiseeritud kontrollrühmaga 3. faasi uuringu (PIX306) läbiviimine piksantroon-rituksimaabiga, võrdlusravim gemtsitabiin-rituksimaab, agressiivse B-rakulise NHL-ga patsientidel, kellel esmane CHOP-R ebaõnnestus ja kellel ei saa teha autoloogsete tüvirakkude siirdamist (ASCT) (2. rida) või kellel ASCT (3.või 4. rida) ebaõnnestus. Kliinilise uuringu aruanne peab olema esitatud.	31. detsember 2018

**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 ja transportida külmas (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**

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

**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 piksantroonidimaleaati koguses, mis vastab 29 mg piksantroonile. Pärast lahustamist sisaldab iga kontsentradi ml piksantroonidimaleaati 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 ja transportida külmas (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**

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

**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

- ▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### 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 antineoplastiliste 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 keemiaravile ei reageeri või on pärast keemiaravikuuri taastunud.

#### 2. Mida on vaja teada enne Pixuvri kasutamist

##### Ärge kasutage Pixuvrit:

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

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pixuvri kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teile on öeldud, et teie veres leukotsüütide sisaldus väga väike,
- kui teil on südamehaigus või reguleerimatu 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 „Teiste ravimite võtmine“).

### **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 Pixuvri ravi kohta lastel ja noorukitel ei ole teavet.

### **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 teil seda teha ei palu, 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.

### **Info madala soolasisaldusega dieedil olevatele patsientidele**

Käesolev ravim sisaldab pärast lahjendamist umbes 1000 mg (43 mmol) naatriumi ühe annuse kohta. Sellega peavad kontrollitud naatriumdieediga patsiendid arvestama.

## **3. Kuidas Pixuvrit kasutada**

### **Kui palju Pixuvrit manustatakse**

Teile manustatavad Pixuvri annused (doosid) sõltuvad teie keha pindalast ruutmeetrites (m<sup>2</sup>). See määratakse teie pikkuse ja kaalu alusel. Samuti võetakse arvesse vereanalüüside tulemusi ja teie meditsiinilist seisundit. Soovitatav annus on 50 mg/m<sup>2</sup>. Vajadusel reguleerib teie arst annust ravi käigus.

Enne Pixuvri manustamist viib teie arst läbi mõned proovid.

### **Kui tihti Pixuvrit manustatakse**

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

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

Pixuvril on tumesinine värv ja mõned päevad pärast Pixuvri saamist võivad teie nahk ja silmad saada sinaka värvi ja teie uriinil võib olla sinakas värv. 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 infektsioonidesse kergemini nakatuda.

### **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 südamentalitlust, kui teil esineb südamekahjustuste tekke sümptomeid.

### **Öelge oma arstile, kui teil esineb järgnevaid reaktsioone**

Väga sagedased kõrvaltoimed (enam kui 1 patsiendil 10-st):

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

Sagedased kõrvaltoimed (enam kui 1 patsiendil 100-st):

- infektsioon, nt kopsuinfektsioon, nahainfektsioonid, vähese leukotsüütide sisalduse tõttu tekkivad infektsioonid, soor
- palavik

- 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, kõha
- vere esinemine uriinis
- valkude liigne esinemine uriinis
- jalgade või pahklude või muude kehaosade paistetus
- luuvalu
- rinnavalgu
- fosfaadi madal tase veres
- maksa- või neerutalitluse normist kõrvalekaldunud vereanalüüsid

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (enam kui 1 patsiendil 1000-st):

- akuutsed infektsioonid, nagu aseptiline šokk, bronhiit, pneumoonia, kandidiaas, tselluliit, meningiit, gastroenteriit
- viiruslikud infektsioonid, nagu vöötohatis või muude viiruste (nagu suuherpes) reaktiveerumine
- närvilisus, unetus
- energia puudumine
- uimasus, 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, paistetus, nõrkus, liigeste või lihaste jäikus
- uriini tootmise vähenemine
- kaalukaotus
- bilirubiini hulga suurenemine veres või uriinis
- söögitoru põletik
- kaela, selja, jäsemete valu
- küünte infektsioon
- neoplasma (tuumori) progressioon
- uued luuüdi- või verevähid, nagu äge müeloidne leukeemia (AML) või müelodüsplastiline sündroom (MDS)
- luuüdi kahjustus
- eosinofiilide arvu suurenemine veres.

Kui teil tekib mis tahes kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **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 riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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 ja transportida külmas (2 °C...8 °C).  
Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pixuvri ei sisalda bakterite kasvu takistavaid aineid ja seetõttu on soovitatav ravim kasutada pärast lahustamist kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ravimit ei tohi säilitada kauem kui 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblik piksantrooni 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 piksantroon. Iga viaal sisaldab 50 mg piksantroondimaleaati (võrdväärne 29 mg piksantrooniga). Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, naatriumhüdroksiid, soolhape ja naatriumkloriid.

### **Kuidas Pixuvri välja näeb ja pakendi sisu**

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

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

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

### **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

**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: +4021 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

**Italia**

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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et oodatakse lisatõendusmaterjali selle ravimi omaduste kohta.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel seda infolehte uuendatakse.

**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 kasvavavastane 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 valmistatud lahus) satub nahale, tuleb nahka kohe pesta ja loputada limaskesti rohke veega.

**Lahustamine/intravenoosseks manustamiseks ettevalmistamine**

Iga ühekordselt kasutatav Pixuvri viaal sisaldab piksantrondimaleaati, mis on 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 raputades. See muutub tumesiniseks lahuseks, kus piksantrooni kontsentratsioon on 5,8 mg/ml.

Kasutades steriilseid protseduure, võtke ettenähtud annuse jaoks vajalik kogus (kontsentratsiooni 5,8 mg/ml alusel) ja lisage 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti. 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 polüetersulfoonist filtreid.

**Kasutamisaegsed säilitustingimused**

Pixuvri ei sisalda bakterite kasvu takistavaid aineid ja seetõttu on soovitatav ravim kasutada pärast lahustamist kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest

kasutaja ning ravimit ei tohiks säilitada kauem kui 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.