

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pixuvri 29 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält Pixantrondimaleat entsprechend 29 mg Pixantron.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats Pixantrondimaleat entsprechend 5,8 mg Pixantron.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche enthält 39 mg Natrium.

Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält dieses Arzneimittel ungefähr 1g (43 mmol) Natrium pro Dosiereinheit, entsprechend 50 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Dunkelblaues lyophilisiertes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Pixuvri muss von Ärzten gegeben werden, die mit der Anwendung von Antineoplastika vertraut sind und die Möglichkeit zur regelmäßigen Überwachung der klinischen, hämatologischen und biochemischen Parameter während und nach der Behandlung haben (siehe Abschnitt 6.6).

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg/m<sup>2</sup> Pixantron an Tag 1, 8 und 15 von bis zu sechs 28-Tage-Zyklen.

Hinweis:

In der EU werden die empfohlenen Dosierungen auf der Basis des Wirkstoffs (Pixantron) angegeben. Die im individuellen Einzelfall anzuwendende Dosis ist anhand der Dosisstärke der rekonstituierten Lösung (5,8 mg/ml Pixantron) und der Dosisempfehlung (50 mg/m<sup>2</sup>) zu berechnen. In einigen Studien und Veröffentlichungen bezieht sich die empfohlene Dosierung auf das Salz (Pixantrondimaleat).

Die Dosis muss zu Beginn eines jeden Zyklus auf der Grundlage des Nadirs der hämatologischen Werte bzw. der stärksten toxischen Wirkungen des vorhergehenden Therapiezyklus angepasst werden. Die anzuwendende Menge Pixuvri wird in Milligramm bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten (KOF)

festgelegt. Die KOF sollte anhand der einrichtungsinternen Standardmethode unter Verwendung des aktuellen, an Tag 1 des jeweiligen Zyklus gemessenen Körpergewichts bestimmt werden.

Zurückhaltend ist bei adipösen Patienten zu dosieren, da die Daten zur Dosierung auf der Grundlage der KOF für diese Gruppe sehr begrenzt sind.

*Richtlinien für die Dosisänderung*

Dosisänderungen und der zeitliche Ablauf der nachfolgenden Dosisgaben sollten in Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer der Myelosuppression klinisch festgelegt werden. In den nachfolgenden Behandlungszyklen kann die vorherige Dosis in der Regel wieder eingesetzt werden, sofern Leukozyten- und Thrombozytenwerte auf ein akzeptables Niveau zurückgekehrt sind.

Wenn an Tag 1 eines Zyklus die absolute Neutrophilenzahl (ANZ)  $< 1,0 \times 10^9/l$  oder die Thrombozytenzahl  $< 75 \times 10^9/l$  beträgt, wird empfohlen, die Behandlung aufzuschieben, bis sich die ANZ auf  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  und die Thrombozytenzahl auf  $\geq 75 \times 10^9/l$  erholt haben.

Tabelle 1 und Tabelle 2 werden als Orientierungshilfen für Dosisanpassungen an Tag 8 und 15 der 28-Tage-Zyklen empfohlen.

<b>Tabelle 1</b>			
<b>Dosisanpassungen bei hämatologischer Toxizität an den Tagen 8 und 15 eines Zyklus</b>			
<b>Grad</b>	<b>Thrombozytenzahl</b>	<b>ANZ</b>	<b>Dosisanpassung</b>
1–2	UGN* – $50 \times 10^9/l$	UGN – $1,0 \times 10^9/l$	Keine Änderung der Dosis oder des Schemas.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Aufschub der Therapie bis zur Erholung der Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ und der ANZ** auf $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Aufschub der Therapie bis zur Erholung der Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ und der ANZ** auf $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Dosisreduktion um 20 %.
* UGN: untere Grenze des Normalbereichs			
** ANZ: absolute Neutrophilenzahl			

<b>Tabelle 2</b>	
<b>Therapieänderungen bei nichthämatologischer Toxizität</b>	
<b>Toxizität</b>	<b>Änderung</b>
Jede arzneimittelbedingte nichtkardiale Toxizität Grad 3 oder 4 außer Übelkeit oder Erbrechen	Aufschub der Therapie bis zur Erholung auf Grad 1. Verringerung der Dosis um 20 %.
Jede kardiovaskuläre Toxizität Grad 3 oder 4 nach NYHA* oder persistierende LVEF**-Reduktion	Aufschub der Therapie und Überwachung bis zur Erholung. Therapieabbruch in Betracht zu ziehen bei persistierender LVEF**-Reduktion um $\geq 15 \%$ des Ausgangswertes.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion	

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahren) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen. Patienten mit Serumkreatininwerten  $> 2$  x oberer Grenzwert des Normalbereiches (OGN) waren von den randomisierten Studien ausgeschlossen. Pixuvri sollte daher bei niereninsuffizienten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri bei eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erwiesen. Pixuvri sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Pixuvri wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer exkretorischer Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Patienten in schlechtem Allgemeinzustand*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-Leistungsstatus  $> 2$ ) vor. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

### Art der Anwendung

Pixuvri ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Sicherheit der intrathekalen Anwendung ist nicht erwiesen.

Pixuvri ist bestimmt zur Anwendung als langsame intravenöse Infusion unter Verwendung eines In-Line-Filters (über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten). Vorher ist Pixuvri mit 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke zu rekonstituieren und anschließend mit isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke auf ein Endvolumen von 250 ml zu verdünnen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Pixantrondimaleat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoff
- Starke Knochenmarkdepression
- Schwere Leberfunktionsstörung.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vor jeder Erstbehandlung mit Pixuvri sollten die Ausgangswerte folgender Parameter sorgfältig bestimmt werden: Blutbild, Serumspiegel von Gesamtbilirubin und Gesamtkreatinin sowie LVEF als Parameter der Herzfunktion.

### Myelosuppression

Es können schwere Myelosuppressionen auftreten. Mit Pixuvri behandelte Patienten erleiden häufig eine Myelosuppression (Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Lymphopenie), die sich überwiegend als Neutropenie manifestiert. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosis und des empfohlenen Dosisschemas ist die Neutropenie in der Regel nur von kurzer Dauer; sie erreicht nach der Gabe an den Tagen 1, 8 und 15 den Nadir zwischen Tag 15 und Tag 22 und klingt normalerweise bis Tag 28 wieder ab.

Engmaschige Blutbildkontrollen (einschließlich Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und absoluter Neutrophilenzahl) sind erforderlich. Rekombinante hämatopoetische Wachstumsfaktoren können gemäß den einrichtungsinternen Leitlinien oder den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) angewendet werden. Änderungen der Dosis sollten ggf. in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Kardiotoxizität

Kardiale Funktionsstörungen einschließlich verminderter LVEF oder letaler kongestiver Herzinsuffizienz können während oder nach der Behandlung mit Pixuvri auftreten.

Ein erhöhtes Risiko für kardiale Toxizität besteht bei aktiver oder latenter Herz-Kreislauf-Erkrankung, vorausgegangener Therapie mit Anthracyclinen oder Anthracendionen, vorausgegangener oder begleitender Strahlentherapie im Mediastinalbereich oder gleichzeitiger Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln. Kardiale Toxizität kann unter Pixuvri jedoch auch ohne Vorliegen kardialer Risikofaktoren auftreten.

Bei Patienten mit Herzerkrankungen oder Risikofaktoren (z. B. LVEF-Ausgangswert < 45 % in der gegateten Radionuklid Ventrikulographie [RNV], klinisch relevante kardiovaskuläre Störungen [Grad 3 oder 4 nach NYHA], Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, schwere Arrhythmie, unkontrollierte Hypertonie, unkontrollierte Angina pectoris oder vorausgegangene kumulative Dosen von mehr als 450 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin oder Äquivalent) sollte vor der Behandlung mit Pixuvri eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden.

Die Herzfunktion sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Pixuvri überwacht werden. Wenn eine kardiale Toxizität während der Behandlung auftritt, muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Fortsetzung der Therapie mit Pixuvri überprüft werden.

### Sekundäre Malignome

Die Entwicklung maligner hämatologischer Erkrankungen, wie z. B. sekundäre akute myeloische Leukämie (AML) oder myelodysplastisches Syndrom (MDS), ist ein bekanntes mit der Behandlung mit Anthracyclinen und anderen Topoisomerase-II-Hemmern verbundenes Risiko. Sekundärkrebserkrankungen, einschließlich AML und MDS, können während oder nach der Behandlung mit Pixuvri auftreten.

### Infektion

Infektionen einschließlich Pneumonie, Zellulitis, Bronchitis und Sepsis wurden während klinischer Studien beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Zusammenhang kam es zu Krankenhausaufenthalten, septischem Schock und Tod. Bei Patienten mit Neutropenie besteht eine erhöhte Infektionsanfälligkeit; dennoch war die Inzidenz von atypischen, schwer zu behandelnden Infektionen wie z. B. systemischen Pilzinfektionen oder Infektionen durch opportunistische Erreger wie *Pneumocystis jiroveci* in den klinischen Studien nicht erhöht.

Pixuvri darf nicht angewendet werden bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen oder bei Patienten mit bekannten rezidivierenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese bzw. mit Grunderkrankungen, die eine schwere Infektion zusätzlich begünstigen könnten.

### Tumorlyse-Syndrom

Infolge des starken Purinabbaus, der eine arzneimittelinduzierte rasche Lyse von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), kann es unter Pixantron-Therapie zu einer Hyperurikämie kommen. Auch Elektrolytentgleisungen sind möglich, die zu Nierenschäden führen können. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Tumorlyse (erhöhte LDH-Werte, großes Tumolvolumen, hohe Harnsäure- oder Serumphosphat Spiegel vor Behandlung) sollten nach der Therapie Harnsäure-, Kalium-, Kalziumphosphat- und Kreatininspiegel bestimmt werden. Ausreichende Hydratation, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol oder anderen Wirkstoffen zur Verhinderung einer Hyperurikämie können mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

### Immunisierung

Eine während der Behandlung mit Pixuvri vorgenommene Immunisierung bleibt möglicherweise wirkungslos. Impfungen mit Lebendviren sind wegen der mit der Pixuvri-Therapie assoziierten Immunsuppression kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Extravasation

Bei einer Extravasation muss die Anwendung sofort abgebrochen und in einer anderen Vene neu begonnen werden. Pixuvri wirkt nicht gewebsnekrotisierend, sodass das Risiko einer lokalen Reaktion nach Extravasation minimal ist.

### Prävention von Fotosensibilitätsreaktionen

Potenziell besteht aufgrund von präklinischen *In-vivo*- und *In-vitro*-Daten das Risiko einer Fotosensibilität. Ein Fall einer Fotosensibilitätsreaktion wurde im klinischen Studienprogramm berichtet, welcher als nicht-schwerwiegend und mit dem Ergebnis der vollständigen Genesung eingestuft wurde. Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Patienten angewiesen werden, auf ausreichenden Sonnenschutz zu achten, z. B. Sonnenschutzkleidung zu tragen und Sonnenschutzmittel anzuwenden. Da die meisten arzneimittelinduzierten Fotosensibilitätsreaktionen durch Wellenlängen im UVA-Bereich verursacht sind, werden Sonnenschutzmittel mit hoher UVA-Absorption empfohlen.

### Patienten unter natriumarmer Diät

Dieses Arzneimittel enthält nach Verdünnung ungefähr 1000 mg (43 mmol) Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumarmer/kochsalzreicher Diät.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Beim Menschen wurden keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beschrieben; Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen wurden nicht durchgeführt.

### *In-vitro*-Studien zur Enzyminhibition

*In-vitro*-Studien mit den häufigsten menschlichen Cytochrom-P450-Isoformen (einschließlich CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4) zeigten, dass es zu einer gemischten Hemmung von CYP1A2 und CYP2C8 kommen kann, die von klinischer Relevanz sein könnte. Es wurden keine signifikanten, klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Cytochrom-P450-Isoformen beobachtet.

*Theophyllin*: Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin, einem vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, kann es theoretisch zu einem Konzentrationsanstieg dieses Substrats und damit zu einer Theophyllin-Toxizität kommen. Der Theophyllinspiegel sollte daher in den ersten Wochen einer gleichzeitigen Behandlung mit Pixuvri engmaschig kontrolliert werden.

*Warfarin* wird teilweise über CYP1A2 metabolisiert; damit bestehen bei gleichzeitiger Anwendung mit Pixuvri theoretische Bedenken inwieweit eine Hemmung des Warfarinabbaus die beabsichtigte Wirkung von Warfarin beeinträchtigen könnte. Die Gerinnungsparameter, insbesondere der INR-Wert (International Normalized Ratio), sollten in den ersten Tagen nach Beginn einer gleichzeitigen Behandlung mit Pixuvri überwacht werden.

*Amitriptylin, Haloperidol, Clozapin, Ondansetron und Propranolol* werden über CYP1A2 metabolisiert, sodass die gleichzeitige Anwendung von Pixuvri theoretisch zu einem Anstieg der Blutspiegel dieser Arzneimittel führen kann.

Obwohl ein Risiko aufgrund der CYP2C8-Hemmung durch Pixantron nicht nachgewiesen werden konnte, sind bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, die in erster Linie über CYP2C8 verstoffwechselt werden (wie *Repaglinid, Rosiglitazon oder Paclitaxel*), Vorsichtsmaßnahmen angezeigt, z. B. eine sorgfältige Überwachung in Bezug auf Nebenwirkungen.

In *In-vitro*-Studien wurde festgestellt, dass Pixantron ein Substrat der Membrantransportproteine P-gp/BRCP und OCT1 ist. Wirkstoffe, die diese Transporter hemmen, können somit die hepatische Aufnahme und Eliminationsleistung für Pixantron verringern. Das Blutbild sollte engmaschig kontrolliert werden, wenn solche Wirkstoffe gleichzeitig mit Pixantron gegeben werden. Hemmstoffe für die genannten Transporter sind z. B. Cyclosporin A oder Tacrolimus, die häufig zur Kontrolle einer chronischen Graft-versus-host-Reaktion eingesetzt werden, sowie die Wirkstoffe Ritonavir, Saquinavir oder Nelfinavir zur Behandlung der HIV-Infektion.

Vorsicht ist weiterhin geboten, wenn Pixantron über längere Zeit zusammen mit Induktoren von Efflux-Transportern wie Rifampicin, Carbamazepin und Glukokortikoiden angewendet wird, da die Pixantronausscheidung in diesem Fall beschleunigt und die systemische Exposition entsprechend verringert sein kann.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen und ihre Partner sollten angewiesen werden, den Eintritt einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Männer und Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während und für bis zu 6 Monate nach der Behandlung anwenden.

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pixantron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pixuvri während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pixuvri oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Pixuvri unterbrochen werden.

## Fertilität

Nach wiederholter Gabe von Pixuvri wurde bei Hunden bereits in Dosen ab 0,1 mg/kg/Tag eine dosisabhängige testikuläre Atrophie festgestellt. Diese Wirkung ist beim Menschen nicht untersucht worden. Wie bei anderen Substanzen aus der allgemeinen Gruppe der Desoxyribonukleinsäure (DNA) schädigenden Wirkstoffe kann die Anwendung von Pixuvri mit einer Beeinträchtigung der Fertilität verbunden sein. Obwohl eine Wirkung auf die Fertilität nicht belegt wurde, ist männlichen Patienten vorsichtshalber dazu zu raten, während der Behandlung und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Behandlung empfängnisverhütende Methoden (vorzugsweise Barrieremethoden) anzuwenden, damit neue Spermien heranreifen können. Um das Risiko einer langfristigen Unfruchtbarkeit zu vermeiden, sollte die Lagerung von Spermien in einer Samenbank erwogen werden.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht bekannt, ob Pixuvri Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste toxische Wirkung ist eine Knochenmarkdepression, die insbesondere die neutrophile Zelllinie betrifft. Obwohl eine schwere Knochenmarkdepression mit klinischen Folgen relativ selten beobachtet wurde, wurden die mit Pixuvri behandelten Patienten engmaschig durch häufige Blutbildkontrollen überwacht, insbesondere in Hinblick auf eine Neutropenie. Die Inzidenz schwerer Infektionen war niedrig und opportunistische Infektionen im Zusammenhang mit der Immunsuppression wurden nicht beobachtet. Obwohl das Auftreten einer kardialen Toxizität im Sinne einer kongestiven Herzinsuffizienz seltener zu sein scheint, als mit verwandten Arzneimitteln (wie Anthrazyklinen) zu erwarten wäre, wird die Überwachung der LVEF durch RNV oder Echokardiographie empfohlen, um die subklinische Kardiotoxizität zu erfassen. Die Erfahrungen mit Pixantron beschränken sich bisher auf Patienten mit einer LVEF  $\geq 45\%$  (in den meisten Fällen sogar  $\geq 50\%$ ). Daten von Patienten mit höhergradigen kardialen Störungen sind begrenzt und sollten nur im Rahmen klinischer Studien gewonnen werden. Sonstige toxische Wirkungen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, traten in der Regel nur gelegentlich auf; sie waren leichtgradig, reversibel, behandelbar und entsprachen den bei der Behandlung mit zytotoxischen Wirkstoffen zu erwartenden Wirkungen. Wirkungen auf die Leber- oder Nierenfunktion traten nur in geringfügigem Ausmaß auf.

### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Pixuvri basieren auf den endgültigen Daten aus allen abgeschlossenen Einzel-Wirkstoff-Studien (n=197). UAW sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und nach der Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

<b>Tabelle 3</b>		
<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Pixuvri in abgeschlossenen Pixuvri Einzel-Wirkstoff-Studien gemäß Häufigkeit</b>		
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig</i>	Neutropenische Infektion, Infektion der Atemwege, Infektion, Sepsis



<b>Tabelle 3</b> <b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit</b> <b>Pixuvri in abgeschlossenen Pixuvri Einzel-Wirkstoff-Studien gemäß Häufigkeit</b>		
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
	<i>Gelegentlich</i>	Bronchitis, Candidiasis, Zellulitis, Herpes zoster, Meningitis, Nagelinfektion, Pilzinfektion der Mundhöhle, orale Herpes-Infektion, Lungenentzündung, Salmonellen- Gastroenteritis, septischer Schock
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<i>Gelegentlich</i>	Tumorprogression Sekundäre Malignome (einschließlich Berichte über AML und MDS)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	<i>Sehr häufig</i>	Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie
	<i>Häufig</i>	Febrile Neutropenie, Bluterkrankung
	<i>Gelegentlich</i>	Knochenmarkversagen, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Häufig</i>	Anorexie, Hypophosphatämie
	<i>Gelegentlich</i>	Hyperurikämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Angst, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Geschmacksstörungen, Parästhesie, Kopfschmerzen, Somnolenz
	<i>Gelegentlich</i>	Schwindelgefühl, Lethargie
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Konjunktivitis
	<i>Gelegentlich</i>	Trockene Augen, Keratitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Gelegentlich</i>	Vertigo
Herzerkrankungen*	<i>Häufig</i>	Linksventrikuläre Dysfunktion, Herzerkrankungen, kongestive Herzinsuffizienz, Schenkelblock, Tachykardie
	<i>Gelegentlich</i>	Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig</i>	Blässe, Venenverfärbung, Hypotonie
	<i>Gelegentlich</i>	Venenerkrankung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig</i>	Dyspnoe, Husten
	<i>Gelegentlich</i>	Pleuraerguss, Pneumonitis, Rhinorrhö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>	Übelkeit, Erbrechen
	<i>Häufig</i>	Stomatitis, Diarrhö, Verstopfung, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie
	<i>Gelegentlich</i>	Ösophagitis, orale Parästhesie, Rektalblutung
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Hyperbilirubinämie, Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig</i>	Verfärbung der Haut, Haarausfall
	<i>Häufig</i>	Erythem, Nagelstörungen, Pruritus
	<i>Gelegentlich</i>	Nachtschweiß, Petechien, fleckenförmiger Hautausschlag, Hautgeschwür
	<i>Häufig</i>	Knochenschmerzen

Tabelle 3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Pixuvri in abgeschlossenen Pixuvri Einzel-Wirkstoff-Studien gemäß Häufigkeit		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Arthralgie, Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, muskuloskelettale Brustschmerzen, Steifheit der Skelettmuskulatur, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Sehr häufig</i>	Chromaturie
	<i>Häufig</i>	Proteinurie, Hämaturie
	<i>Gelegentlich</i>	Oligurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Gelegentlich</i>	Spontane Erektion des Penis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig</i>	Asthenie
	<i>Häufig</i>	Fatigue, Entzündung der Schleimhaut, Fieber, Schmerzen in der Brust, Ödeme
	<i>Gelegentlich</i>	Schüttelfrost, Kälte an der Einstichstelle, lokale Reaktion
Untersuchungen	<i>Häufig</i>	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht
	<i>Gelegentlich</i>	Bilirubin im Urin, Blutphosphor erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Zahl der neutrophilen Granulozyten erhöht, Gewichtsverlust

\* UAW werden unten diskutiert

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Hämatologische Toxizität und Komplikationen durch Neutropenie*

Hämatologische Veränderungen waren die am häufigsten beobachteten toxischen Wirkungen; sie konnten jedoch im Allgemeinen problemlos mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) und Bluttransfusionen nach Bedarf behandelt werden. Neutropenien Grad 3–4 traten in den randomisierten Studien unter den mit Pixuvri behandelten Patienten häufiger auf, verliefen aber in den meisten Fällen unkompliziert, nicht kumulativ und waren selten mit febriler Neutropenie oder Infektionen verbunden und führten nicht zum Tod. Insbesondere war eine supportive Therapie mit Wachstumsfaktoren nicht routinemäßig erforderlich und Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusionen wurden nur gelegentlich vorgenommen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kardiale Toxizität*

In der Studie PIX 301 trat bei 13 (19,1 %) der Patienten in der Pixuvri-Gruppe eine Abnahme der Auswurfraction auf. In 11 Fällen handelte es sich um Ereignisse mit Grad 1-2, in 2 Fällen um Ereignisse mit Grad 3; die Ereignisse waren nur von kurzer Dauer und nicht von der Pixuvri-Dosis abhängig. Eine Herzinsuffizienz (MedDRA-Begriffe Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz und kongestive Herzinsuffizienz) trat bei 6 (8,8 %) der mit Pixuvri behandelten Patienten auf (2 Patienten mit Grad 1-2, 1 Patient mit Grad 3 und 3 Patienten, 2 davon als nicht im Zusammenhang stehend beurteilt, mit Grad 5). Drei mit Pixuvri behandelte Patienten (4,4 %) wiesen eine Tachykardie, Arrhythmie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie oder Bradykardie auf. Die meisten Patienten hatte davor Doxorubicin oder ein Äquivalent mit einer Dosis bis zu 450 mg/m<sup>2</sup> erhalten.

Eine kardiale Ausgangsuntersuchung mit Radionuklid-Ventrikulographie (RNV) oder Echokardiographie ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine verstärkte kardiale Toxizität, empfehlenswert. Wiederholte RNV- oder Echokardiographie-Kontrollen der LVEF sollten bei Patienten in Betracht

gezogen werden, bei denen Risikofaktoren wie eine vorausgegangene hohe kumulative Anthracyclin-Exposition oder relevante kardiale Vorerkrankungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Weitere häufige Toxizitäten*

Hautverfärbung und Chromaturie sind bekannte Wirkungen der Anwendung von Pixuvri und auf die (blaue) Farbe der Substanz zurückzuführen. Die Verfärbung der Haut bildet sich im Allgemeinen im Verlauf von ein paar Tagen bis Wochen mit der Ausscheidung des Arzneimittels zurück.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Im klinischen Studienprogramm gab es einen Bericht einer Überdosierung mit Pixuvri, wobei keine begleitenden Nebenwirkungen berichtet wurden.

Einzeldosen von bis zu 158 mg/m<sup>2</sup> Pixantron wurden in klinischen Dosisfindungsstudien ohne Anzeichen einer dosisabhängigen Toxizität gegeben.

Im Falle einer Überdosierung wird eine supportive Behandlung empfohlen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Anthracycline und verwandte Substanzen.  
ATC-Code: L01DB11

#### Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Pixuvri ist Pixantron, ein zytotoxisches Aza-Anthracendion.

Im Gegensatz zu zugelassenen Anthracyclinen (Doxorubicin und andere) und Anthracendionen (Mitoxantron) ist Pixantron nur ein schwacher Inhibitor der Topoisomerase II. Außerdem alkyliert Pixantron direkt DNA und bildet stabile DNA-Addukte und Doppelstrangbrüche – im Unterschied zu Anthracyclinen und Anthracendionen. Da Pixantron ein Stickstoffatom als Heteroatom in der Ringstruktur enthält und keine Ketogruppen aufweist, hat Pixantron darüber hinaus weniger Potenzial für die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies, Eisenbindung und die Bildung von Alkoholmetaboliten, denen die Kardiotoxizität der Anthracycline zugesprochen wird. Aufgrund dieser einzigartigen Struktur erzeugte Pixantron in Tiermodellen nur eine minimale Kardiotoxizität im Vergleich zu Doxorubicin oder Mitoxantron.

Eine umfassende retrospektive PK/PD-Populations-Analyse der Phase-1-Studien und der Kombinationsregime (Phase 1/2) wies nach, dass progressionsfreies Überleben und Neutropenie Grad 2-3 im Zusammenhang mit der Pixuvri-Exposition standen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri als Monotherapie wurden in einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressivem NHL nach mindestens zwei vorherigen Therapien (PIX-301) bewertet. Diese Studie randomisierte 140 Patienten (1:1) in die Behandlung mit entweder Pixuvri oder einer vom Prüfer ausgewählten Mono-Chemotherapie im Vergleichsarm. Demographische Patientendaten und zu Beginn vorliegende Erkrankungsmerkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen und es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Für die Studie betrug das mediane Gesamalter der Patienten 59 Jahre, 61 % der Patienten waren männlich, 64 % der Patienten waren hellhäutig, 76 % der Patienten hatten bei Studienbeginn eine Erkrankung in Stadium III/IV nach Ann Arbor, 74 % hatten bei Studienbeginn einen Internationalen Prognostischen Index (IPI)  $\geq 2$  und 60 % der Patienten hatten vorher  $\geq 3$  Chemotherapien erhalten. Mantelzelllymphom-Patienten wurden nicht in die pivotale Studie aufgenommen. Patienten in der Studie PIX 301 mussten auf eine vorherige Anthracyclinbehandlung angesprochen haben (CR oder PR bestätigt oder unbestätigt).

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten vor, die vorher mit Rituximab behandelt wurden (38 Patienten im Pixuvri-Arm und 39 Patienten im Vergleichsarm).

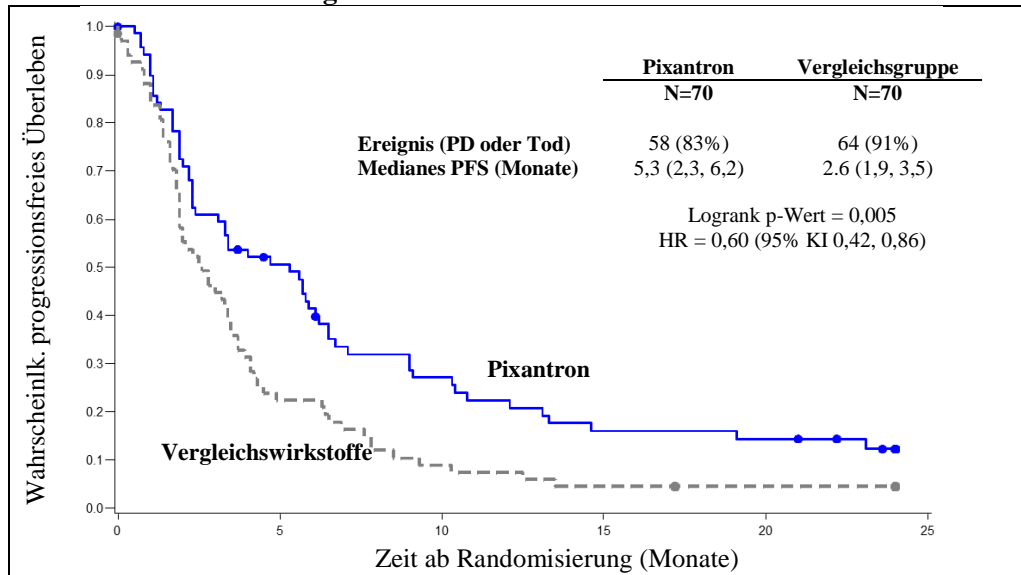
Ein Ansprechen des Tumors wurde in einem verblindeten Verfahren durch ein unabhängiges zentrales Prüfkomitee gemäß dem internationalen Workshop zu standardisierten Ansprechkriterien für NHL beurteilt. Mit Pixuvri behandelte Patienten zeigten eine signifikant höhere Rate vollständigen Ansprechens und unbestätigten vollständigen Ansprechens (*complete response, CR/unconfirmed complete response, CRu*), und eine höhere objektive Ansprechrate (*objective response rate, ORR*) gegenüber der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 4).

<b>Tabelle 4</b>						
<b>Zusammenfassung der Ergebnisse durch das unabhängige Prüfkomitee (ITT-Population)</b>						
	<b>Ende der Behandlung</b>			<b>Ende der Studie</b>		
	<b>Pixuvri (n= 70)</b>	<b>Vergleichs- gruppe (n= 70)</b>	<b>P-Wert</b>	<b>Pixuvri (n=70)</b>	<b>Vergleichs- gruppe (n=70)</b>	<b>P-Wert</b>
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
CR	8 (11,4 %)	0 (0 %)		11 (15,7 %)	0 (0,0 %)	
CRu	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)		6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
ORR (CR, CRu und PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001
Der exakte Fishertest wurde verwendet, um die Anteile in der Pixuvri-Gruppe gegenüber der chemotherapeutischen Vergleichsgruppe zu vergleichen.						

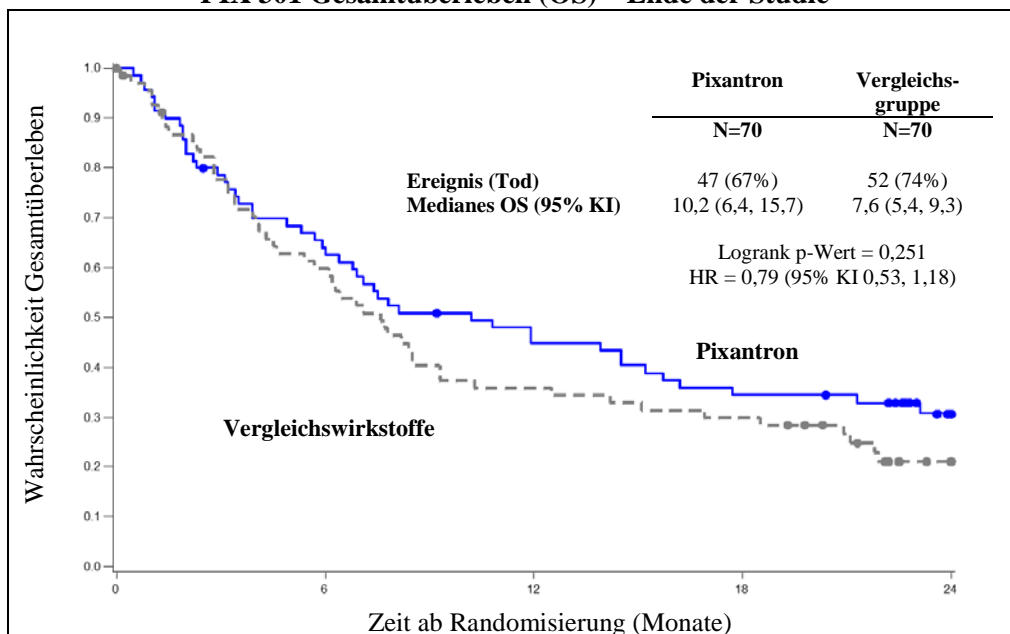
Mit Pixuvri behandelte Patienten zeigten eine 40 %ige Verbesserung im progressionsfreien Überleben (*progression-free-survival, PFS*) im Vergleich zu Patienten, die mit Vergleichspräparaten behandelt wurden: das mediane PFS war 2,7 Monate länger (Hazard-Ratio (HR)=0,60, Logrank-Test p=0,005) (siehe Abbildung 1 unten).

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten unter Behandlung mit Pixuvri war 2,6 Monate länger im Vergleich zu Patienten, die mit Vergleichspräparaten behandelt wurden (HR=0,79, Logrank-Test p=0,25) (siehe Abbildung 2 unten).

**Abbildung 1**  
**PIX301 Progressionsfreies Überleben - Ende der Studie**



**Abbildung 2**  
**PIX 301 Gesamtüberleben (OS) – Ende der Studie**



Die Ergebnisse der mit Rituximab vorbehandelten Patienten zeigten immer noch einen überlegenen Behandlungsnutzen für Pixuvri gegenüber der Vergleichsgruppe für die Gesamtansprechrates (31,6 % mit Pixuvri gegenüber 17,9 % in der Vergleichsgruppe) und das mediane progressionsfreie Überleben (3,3 Monate mit Pixuvri versus 2,5 Monate in der Vergleichsgruppe). Der Nutzen von Pixuvri bei

Verwendung als Fünftlinientherapie oder als weitere Therapielinie bei Patienten, die refraktär gegen die letzte Behandlung waren, ist jedoch nicht erwiesen und es gibt nur sehr begrenzte Daten für diese Patientengruppe.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pixuvri eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen Untergruppen von Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der Behandlung von non-Hodgkin Lymphomen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach intravenöser Gabe erreichten die Plasmakonzentrationen von Pixantron die maximale Konzentration am Ende der Infusion und nahmen dann polyexponentiell ab. Die Pharmakokinetik von Pixuvri war dosisunabhängig im Dosisbereich 3 mg/m<sup>2</sup> bis 105 mg/m<sup>2</sup> und es wurden keine wesentlichen Unterschiede beobachtet, wenn das Arzneimittel als Monotherapie oder in Kombinationsstudien gegeben wurde. Die durchschnittliche Exposition als Monotherapie betrug:

Pixuvri-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Anzahl der Patienten	AUC (0-24 Stunden) (ngxStd/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

In einer Analyse der PK-Populations-Daten betrug die mediane Exposition im 28-tägigen Zyklus für eine erfasste Zieldosis von 50 mg/m<sup>2</sup> Pixantron 6320 ngxStd/ml (90 % KI, 5990-6800 ngxStd/ml) für 3 Dosen / 4-Wochenzyklus.

### Verteilung

Pixuvri hat ein großes Verteilungsvolumen von 25,8 l und ist zu ca. 50 % an Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation

Acetylierte Metaboliten sind die wichtigsten Biotransformationsprodukte von Pixantron. *In vitro* war die Umwandlung von Pixantron in die acetylierten Metaboliten entweder durch NAT1 oder NAT2 jedoch sehr begrenzt. Im menschlichen Urin wurde das Präparat im Wesentlichen unverändert ausgeschieden und es wurden sehr kleine Mengen von Phase-I- und Phase-II-acetylierten Metaboliten gefunden. Daher scheint der Stoffwechsel kein wichtiger Eliminationsweg für Pixantron zu sein. Acetylierte Metaboliten waren pharmakologisch inaktiv und metabolisch stabil.

### Elimination

Pixantron hat eine moderate bis hohe Gesamtplasmaclearance von 72,7 l/Std. und eine niedrige renale Ausscheidung, die in 0-24 Stunden weniger als 10 % der gegebenen Dosis ausmacht. Die terminale Halbwertszeit reichte von 14,5 bis 44,8 Stunden mit einem Mittelwert von 23,3 ± 8,0 (n=14, CV= 34 %) und einem Median von 21,2 Std. Aufgrund des begrenzten Beitrages der renalen Clearance ist die Plasmaclearance hauptsächlich nichtrenal. Pixuvri kann in der Leber metabolisiert und/oder mit der Galle ausgeschieden werden. Da der Stoffwechsel begrenzt erscheint, ist die biliäre Ausscheidung

unveränderten Pixantrons möglicherweise der wichtigste Eliminationsweg. Die Clearance der Leber entspricht annähernd dem hepatischem Plasmafluss, was auf eine hohe hepatische Extraktionsrate hindeutet und daher auf eine wirksame Elimination des Ausgangswirkstoffes. Die Aufnahme von Pixantron in der Leber wird möglicherweise durch aktive OCT1-Transporter vermittelt und die biliäre Ausscheidung durch P-gp und BCRP.

Pixantron war *in vitro* nur ein schwacher oder kein Inhibitor von P-gp-, BCRP- und BSEP-Transportmechanismen.

Pixantron hemmte *in-vitro* den OCT1-vermittelten Metformintransport, aber es ist nicht zu erwarten, dass es *in vivo* OTC1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt.

Pixantron war *in vitro* ein schwacher Inhibitor der OATP1B1- und OATP1B3- Aufnahmetransporter.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Pixantron erwies sich in einem weiten Dosisbereich von 3 mg/m<sup>2</sup> bis 105 mg/m<sup>2</sup> als linear.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurde ein Zusammenhang zwischen Plasmaexposition von Pixantron und Neutrophilenzahl beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nach einer einzigen intravenösen Gabe von Pixuvri bei 29 mg/kg und 38 mg/kg wurden bei Mäusen unmittelbare Todesfälle beobachtet (114 mg/m<sup>2</sup>, LD10). Abnahme der weißen und roten Blutkörperchen und Veränderungen des Knochenmarks, der Milz, Niere und Hoden wurden beobachtet. Ähnliche Befunde wurden bei Ratten berichtet sowie bei Hunden mit 116 mg/m<sup>2</sup>. Bei Hunden traten Tachykardie und Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) unmittelbar nach der Behandlung auf.

In Studien an Mäusen, Ratten und Hunden waren bei wiederholter Gabe die wichtigsten Befunde Knochenmarktoxizität, Nephrotoxizität (mit Ausnahme von Hunden) und Hodenschädigung.

Bei Hunden führte die Gabe von Pixuvri mit 0,5 bis 0,9 mg/kg für sechs Zyklen nicht zu Sterblichkeit oder schweren klinischen Symptomen, einschließlich EKG- oder Körpergewichtsveränderungen. Männliche Tiere waren empfindlicher gegenüber der Behandlung sowohl bezüglich der Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Thrombozyten (reversibel) und der lymphoiden Depletion (in Milz und Thymus) als auch der deutlichen Toxizität für Geschlechtsorgane, wie von einem zytotoxischen Wirkstoff zu erwarten. Mit Ausnahme einer vorübergehenden Erhöhung der Exposition bei weiblichen Tieren nach dem dritten Zyklus gab es keine deutlichen Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter. Männliche Tiere zeigten jedoch eine leicht höhere Exposition als weibliche Tiere.

Bei Hunden war das Herz durch die Behandlung nicht beeinträchtigt, da zu verschiedenen Behandlungszeiten weder EKG-Veränderungen beobachtet wurden noch makroskopisch oder histopathologisch Herzveränderungen festgestellt wurden. Ebenso waren Nierenfunktion und -histologie sowohl in 4- als auch in 26-Wochen-Studien nicht beeinträchtigt.

Es wurde das kardiotoxische Potenzial von Pixuvri im Vergleich mit wirkungsgleichen Dosen von Doxorubicin und Mitoxantron bei behandlungsnaiven und bei mit Doxorubicin vorbehandelten Mäusen untersucht. Pixantrondimaleat bis zu 27 mg/kg, gegeben zweimal in der Woche und 4 Wochen lang, induzierte keine kardiotoxischen Wirkungen, während Mitoxantron wie erwartet bei allen getesteten Dosen (0,6, 1,6 und 1,5 mg/kg) kardiotoxisch war. Pixuvri induzierte eine leichte Nephropathie. Bei den

gleichen Dosen wurde die geringe Kardiotoxizität von Pixuvri auch in wiederholten Behandlungszyklen nachgewiesen.

Studien zur Genotoxizität bestätigten das Potenzial für klastogene Wirkungen bei Säugerzellen *in vitro* und *in vivo*. Pixuvri war im Ames-Test mutagen, erhöhte die Zahl der Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten und erhöhte die Häufigkeit von Mikronuklei *in vivo*.

Pixuvri verursachte bei Ratten und Kaninchen mütterliche und fetale Toxizität, sogar bei einer so niedrigen Dosis wie 1,8 mg/kg Körpergewicht, die an den Tagen 9-11 der Trächtigkeit gegeben wurde; höhere Dosierungen führten zu Abort und vollständiger Resorption des Embryos. Die Embryotoxizität war gekennzeichnet durch reduziertes mittleres Fötusgewicht, fetale Fehlbildungen und unvollständige oder verzögerte Ossifikation der Föten. Es wurden keine langfristigen tierexperimentellen Studien durchgeführt, um das kanzerogene Potenzial von Pixuvri festzustellen. Es wurden keine Studien über die lokale Verträglichkeit durchgeführt.

Es wurde gezeigt, dass Pixuvri *in vitro* phototoxische Wirkungen auf 3T3-Zellen verursacht.

In einer Studie zu koloniebildenden Einheiten bei Mäusen zeigte sich eine ähnliche Knochenmarkstoxizität von Pixuvri und Mitoxantron, die bei ihrer LD10 gegeben wurden (Pixantrondimaleat 38 mg/kg und Mitoxantron 6,1 mg/kg).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Lactose-Monohydrat  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

5 Jahre

#### Rekonstituierte und verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zubereitung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (15°C bis 25°C) und unter Tageslicht in Standardinfusionsbeuteln aus Polyethylen (PE) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.



## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit grauem Butylkautschukstopfen mit Aluminiumversiegelung und rotem Schnappdeckel aus Kunststoff. Enthält 50 mg Pixantrondimaleat, entsprechend 29 mg Pixantron.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Rekonstitution und Verdünnung

Jede 29 mg Durchstechflasche muss mit 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke aseptisch rekonstituiert werden. Das lyophilisierte Pulver sollte sich unter Schütteln in 60 Sekunden vollständig auflösen. Dies ergibt eine dunkelblaue Lösung mit einer Pixantron-Konzentration von 5,8 mg/ml.

Ziehen Sie die benötigte Menge für die erforderliche Dosis (basierend auf der 5,8 mg/ml Konzentration) unter aseptischen Bedingungen auf und überführen Sie diese in einen 250 ml Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke. Die Endkonzentration von Pixantron im Infusionsbeutel sollte nach der Zugabe des rekonstituierten Arzneimittels weniger als 580 Mikrogramm/ml betragen. Die Kompatibilität mit anderen Verdünnungsmitteln wurde nicht untersucht. Nach der Zugabe muss der Inhalt des Infusionsbeutels gründlich gemischt werden. Die Mischung sollte eine klare und dunkelblaue Lösung sein.

Während der Anwendung der verdünnten Pixuvri-Lösung sollten In-Line-Filter aus Polyethersulfon mit einer Porengröße von 0,2 µm verwendet werden.

Pixuvri ist ein zytotoxischer Wirkstoff. Vermeiden Sie den Kontakt mit Augen und Haut. Verwenden Sie Handschuhe, Masken und Schutzbrillen beim Umgang mit Pixuvri und während Dekontaminationsverfahren.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Pixuvri ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial einschließlich Materialien, die zur Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung verwendet wurden, ist entsprechend den für zytotoxische Wirkstoffe geltenden nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/764/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Mai 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2019

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.