

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 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.

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

#### 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

**Tabelle 1**  
**Dosisanpassung bei hämatologischer Toxizität an den Tagen 8 und 15 eines Zyklus**

Grad	Thrombozytenzahl	ANZ	Dosisanpassung
1–2	UGN*–50 × 10 <sup>9</sup> /l	UGN–1,0 × 10 <sup>9</sup> /l	Keine Änderung der Dosis oder des Schemas.
3	< 50–25 × 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0–0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	Aufschub der Therapie bis zur Erholung der Thrombozytenzahl auf ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /l und der ANZ** auf ≥ 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l.
4	< 25 × 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	Aufschub der Therapie bis zur Erholung der Thrombozytenzahl auf ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /l und der ANZ** auf ≥ 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l. Dosisreduktion um 20 %.

\* UGN: untere Grenze des Normalbereichs

\*\* ANZ: absolute Neutrophilenzahl

**Tabelle 2**  
**Therapieänderung bei nichthämatologischer Toxizität**

Toxizität	Änderung
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 ≥ 15 % des Ausgangswertes.

\* NYHA: New York Heart Association

\*\* LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction

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. Für die nachfolgenden Behandlungszyklen kann die vorherige Dosis in der Regel wieder verwendet werden, sofern Leukozyten- und Thrombozytenwerte auf ein akzeptables Niveau zurückgekehrt sind.

Wenn am Tag 1 eines Zyklus die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l oder die Thrombozytenzahl < 75 × 10<sup>9</sup>/l beträgt, wird empfohlen, die Behandlung aufzuschieben, bis sich die ANZ auf ≥ 1,0 × 10<sup>9</sup>/l und die Thrombozytenzahl auf ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/l erholt haben.

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

##### Besondere Patientengruppen

###### Kinder und Jugendliche

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

###### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

###### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen. Patienten mit Serumkreatininwerten > 1,5 × oberer Grenzwert des Normalbereichs (OGN) waren von der randomisierten Studie 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 Exkretionsstörung der Leber empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

###### Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im 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

## Pixuvri 29 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



ist Pixuvri mit 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu rekonstituieren und anschließend mit isotonischer Natriumchloridlösung 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 Pixantronmaleat 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 Ausgangswerte folgender Parameter 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 reversibel; 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 Standards 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 Anthrazyklinen 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 Radionuklidventrikulographie [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 der Behandlung mit Pixuvri kontrolliert und dann in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Wenn eine kardiale Toxizität während der Behandlung nachgewiesen wird, 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 Anthrazyklinen und anderen Topoisomerase-II-Hemmern verbundenes Risiko. Sekundärkrebs-erkrankungen, einschließlich AML und MDS, können während oder nach der Behandlung mit Pixuvri auftreten.

#### Infektion

Infektionen einschließlich Pneumonie, Entzündung des Zellgewebes, Bronchitis und Sepsis wurden während klinischer Studien beobachtet (siehe Abschnitt 4.8) und waren mit Krankenhausaufenthalten, septischem Schock und Tod assoziiert. 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 jirovecii* in den klinischen Studien nicht erhöht.

Pixuvri darf nicht angewendet werden bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen und bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden oder chronischen Infektionen 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 Phosphatspiegel vor Behandlung) sollten nach der Therapie Harnsäure-, Kalium-, Kalziumphosphat- und Kreatininspiegel bestimmt werden. Ausreichende Hydrierung, 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 therapieassoziierten 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 Fotosensibilisierungsreaktionen

Potenziell besteht aufgrund von präklinischen *In-vivo*- und *In-vitro*-Daten das Risiko einer Fotosensibilität, aber im klinischen Studienprogramm wurden keine bestätigten Fälle beobachtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Patienten angewiesen werden, auf ausreichenden Sonnenschutz zu achten, z. B. Sonnenschutzkleidung zu tragen und Sonnenschutzmittel anzuwenden. Da die meisten arzneimittelinduzierten Fotosensibilisierungsreaktionen durch Wellenlängen im UV-A-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 Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) 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. Signifikante oder klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Cytochrom-P450-Isoformen wurden nicht 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 auch hier bei gleichzeitiger Anwendung mit Pixuvri theoretische Bedenken in Bezug auf eine Abbauphemmung und deren Einfluss auf die beabsichtigte Wirkung. Die Gerinnungsparameter, insbesondere der INR-Wert (International Normalized Ratio), sollten in den ersten Tagen nach der Einleitung 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 dieses Arzneimittels 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/BCRP 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 wirksame Empfängnisverhütung während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung praktizieren.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von Pixantron bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pixuvri während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, 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 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 Sicherheit von Pixuvri wurde bei 407 Patienten beurteilt.

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 stets engmaschig durch 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 kardialer 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. 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 Behandlung mit zytotoxischen Wirkstoffen zu erwartenden Wirkungen. Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktion traten nur in geringfügigem Ausmaß oder gar nicht auf.

##### Tabellarische Zusammenstellung Nebenwirkungen

Die Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Pixuvri basieren auf den endgültigen Daten aus allen abgeschlossenen Studien. UAW sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und nach der Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), 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.

##### 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 Immunstimulanzien und Bluttransfusionen nach Bedarf behandelt werden. Neutropenien Grad 3–4 traten in der randomisierten Studie 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. Insbesondere war eine supportive Therapie mit Wachstumsfaktoren nicht routinemäßig erforderlich und Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusionen wurden nur gelegentlich vorgenommen (siehe Abschnitt 4.4).

**Tabelle 3**  
**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Pixuvri in abgeschlossenen Pixuvri-Studien gemäß Häufigkeit**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<b>Häufig</b>	Neutropenische Infektion, Infektion der Atemwege, Infektion
	<b>Gelegentlich</b>	Bronchitis, Candidiasis, Entzündung des Zellgewebes, Herpes zoster, Meningitis, Nagelinfektion, Pilzinfektion der Mundhöhle, orale Herpes-Infektion, Lungenentzündung, Salmonellen-Gastroenteritis, septischer Schock
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<b>Gelegentlich</b>	Tumorprogression Sekundäre Malignome (einschließlich Berichte über AML und MDS)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	<b>Sehr häufig</b>	Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie
	<b>Häufig</b>	Febrile Neutropenie, Bluterkrankung
	<b>Gelegentlich</b>	Knochenmarkversagen, Eosinophilie

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 4



Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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
Herzkrankungen*	<i>Häufig</i>	Linksventrikuläre Dysfunktion, Herzkrankungen, 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
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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>Häufig</i>	Knochenschmerzen
	<i>Gelegentlich</i>	Arthralgie, Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Muskel-Skelett-Schmerz in der Brust, 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>	Müdigkeit, 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

**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 erst- bis zweitgradige, in 2 Fällen um drittgradige Ereignisse; die Ereignisse waren reversibel und nicht von der Pixuvri-Dosis abhängig.

Eine Herzinsuffizienz (MedDRA-Begriffe Herzinsuffizienz und kongestive Herzinsuffizienz) trat bei 6 (8,8 %) der mit Pixuvri behandelten Patienten auf (2 erst- bis zweitgradige, 1 drittgradiges und 3 fünftgradige Ereignisse). Drei mit Pixuvri behandelte Patienten (4,4 %) wiesen eine Tachykardie, Arrhythmie, Sinustachykardie oder Bradykardie auf.

Eine kardiale Ausgangsuntersuchung mit 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 Anthrazyklin-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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Berichte über Überdosierungen von Pixuvri vor.

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-Anthracyclon.

Im Gegensatz zu zugelassenen Anthracyclinen (Doxorubicin und andere) und

Anthracyclinderivat (Mitoxantron) ist Pixantron nur ein schwacher Inhibitor der Topoisomerase II. Außerdem und im Gegensatz zu Anthrazyklinen oder Anthracyclinderivaten alkyliert Pixantron direkt DNA und bildet stabile DNA-Addukte und Doppelstrangbrüche. Da Pixantron ein Stickstoffatom als Heteroatom in der Ringstruktur enthält und keine Ketongruppen aufweist, hat Pixantron darüber hinaus weniger Potenzial für die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffarten, die Eisenbindung und die Bildung von Alkoholmetaboliten, denen die Kardiotoxizität der Anthracycline zugesprochen wird. Aufgrund dieser einzigartigen Struktur erzeugte Pixantron minimale Kardiotoxizität in Tierversuchen gegenüber 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 vom Grad 2–3 im Zusammenhang mit der Pixuvri-Exposition standen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri als Einzelwirkstoff-Therapie wurden in einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit rezidiertem 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 vom Versuchsleiter ausgewählter Einzelwirkstoff-Chemotherapie im Vergleichsarm. Patientendemographie und Ausgangsmerkmale der Erkrankung waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen und es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Für die Studie betrug das mediane Gesamtalter 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. Mantelzellymphom-Patienten wurden nicht in die Schlüsselstudie aufgenommen. Patienten in der Studie PIX 301 mussten empfänglich für eine vorherige Anthrazyklinbehandlung sein (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 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).

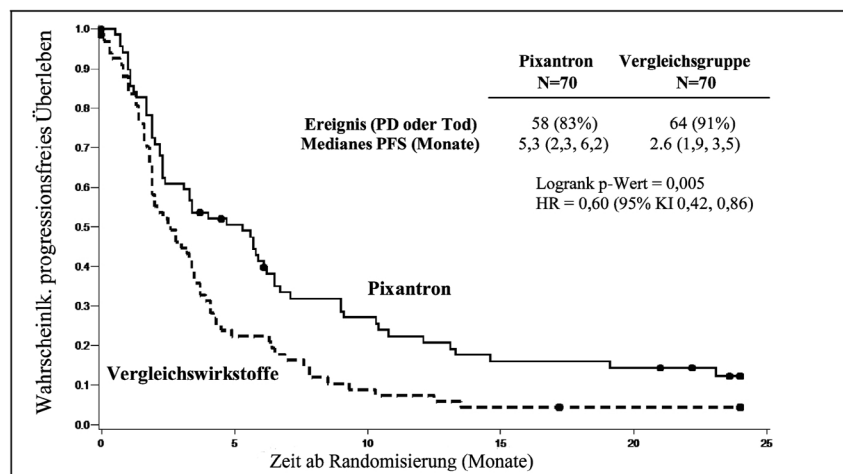
**Tabelle 4**  
**Zusammenfassung der Antworten durch das unabhängige Prüfkomitee (ITT-Population)**

	Ende der Behandlung			Ende der Studie		
	Pixuvri (n = 70)	Vergleichsgruppe (n = 70)	P-Wert	Pixuvri (n = 70)	Vergleichsgruppe (n = 70)	P-Wert
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.

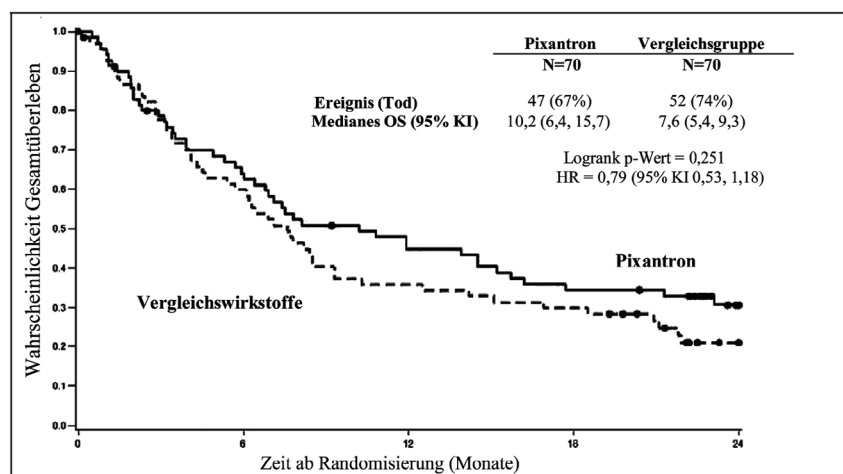
**Abbildung 1**  
**PIX 301 Progressionsfreies Überleben – Ende der Studie**

**Abbildung 1**  
**PIX 301 Progressionsfreies Überleben - Ende der Studie**



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

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



# Pixuvri 29 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Mit Pixuvri behandelte Patienten zeigten 40 % Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*progression-free-survival*, PFS) im Vergleich zu Patienten, die mit Vergleichswirkstoffen behandelt wurden: mediane PFS 2,7 Monate länger (Hazard-Ratio (HR) = 0,60, Logrank-Test  $p = 0,005$ ) (siehe Abbildung 1 auf Seite 5).

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten unter Behandlung mit Pixuvri war 2,6 Monate länger im Vergleich zu Patienten, die mit dem Vergleichspräparat behandelt wurden (HR = 0,79, Logrank-Test  $p = 0,25$ ) (siehe Abbildung 2 auf Seite 5).

Die Ergebnisse in den mit Rituximab vorbehandelten Patienten zeigte immer noch einen überlegenen Behandlungsnutzen mit Pixuvri über dem Vergleichspräparat für die Gesamtansprechrate (31,6 % mit Pixuvri gegenüber 17,9 % mit dem Vergleichspräparat) und das mediane progressionsfreie Überleben (3,3 Monate mit Pixuvri versus 2,5 Monate mit dem Vergleichspräparat). Der Nutzen von Pixuvri ist jedoch nicht erwiesen bei Verwendung als Fünftlinientherapie oder als weitere Therapielinie bei Patienten, die refraktär gegen die letzte Behandlung waren 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 bei Säuglingen/Kleinkindern von der Geburt bis zum Alter von 6 Monaten gewährt mit der Begründung, dass NHL in dieser bestimmten pädiatrischen Untergruppe nicht auftritt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pixuvri eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Patienten mit NHL von 6 Monaten bis zum Alter von weniger als 18 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 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 <sub>(0–24 Stunden)</sub> (ng · hr/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

In einer Analyse der PK-Populations-Daten betrug für eine erfasste Zieldosis von 50 mg/m<sup>2</sup> Pixantron die mediane Exposition im 28-tägigen Zyklus 6320 ng · hr/ml (90 % KI, 5990–6800 ng · hr/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 NAT<sub>1</sub> oder NAT<sub>2</sub> 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 hatte *in vitro* nur eine schwache oder keine Fähigkeit, P-gp-, BCRP- und BSEP-Transportmechanismen zu hemmen.

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

Pixantron war *in vitro* ein schlechter 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 starken klinischen Symptomen, einschließlich EKG- oder Körpergewichtsveränderungen. Männliche Tiere waren empfindlicher auf die 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 grob- oder histopathologisch Herzveränderungen erkannt wurden. In ähnlicher Weise waren Nierenfunktion und -histologie sowohl in 4- als auch in 26-Wochen-Studien nicht betroffen.

Es wurde das kardiotoxische Potenzial von Pixuvri im Vergleich mit wirkungsgleichen Dosen von Doxorubicin und Mitoxantron bei behandlungsnaiven und bei Doxorubicin-vorbehandelten Mäusen untersucht. Pixantrondmaleat 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 Schwangerschaft 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 zu erweisen. 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 koloniebildender Einheiten bei Mäusen zeigte sich ähnliche Knochenmarkstoxizität von Pixuvri und Mitoxantron, die bei ihrer LD10 gegeben wurden (Pixantronmaleat 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 36 % (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  
 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 Pixantronmaleat, entsprechend 29 mg Pixantron. Packung mit 1 Durchstechflasche.

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

#### Rekonstitution und Verdünnung

Unterziehen Sie das lyophilisierte Pulver vor der Rekonstitution einer Sichtprüfung auf ungewöhnliche Mängel, z. B. Risse, verschmolzenes/verklumptes oder ein glasiges Aussehen. Jede 29 mg Durchstechflasche muss mit 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke aseptisch rekonstituiert werden. Das lyophilisierte Pulver sollte sich unter Schütteln in 60 Sekunden vollständig auflösen. Dies ergibt eine dunkelblaue Lösung mit einer Pixantronkonzentration 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 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, müssen entsprechend den nationalen Anforderungen an zytotoxische Wirkstoffe beseitigt werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/764/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 10/05/2012

Verlängerung der Zulassung:  
 10/04/2014

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2014

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt