# ANHANG I

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼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 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten 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$^2$ 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$^2$) 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 x $10^9$/l oder die Thrombozytenzahl < 75 x $10^9$/l beträgt, wird empfohlen, die Behandlung aufzuschieben, bis sich die ANZ auf ≥ 1,0 x $10^9$/l und die Thrombozytenzahl auf ≥ 75 x $10^9$/l erholt haben.

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

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

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

* UGN: untere Grenze des Normalbereichs
** ANZ: absolute Neutrophilenzahl

**Tabelle 2**
**Therapieänderungen 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.<br>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 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 (≥ 65 Jahren) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen. Patienten mit Serumkreatininwerten > 1,5 x oberer Grenzwert des Normalbereiches (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 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 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$^2$ 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 Leukamie (AML) oder myelodysplastisches Syndrom (MDS), ist ein bekanntes mit der Behandlung mit Anthrazyklinen 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, 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 jiroveci* in den klinischen Studien nicht erhöht.

Pixuvri darf nicht angewendet werden bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen oder 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 Tumorvolumen, hohe Harnsäure- oder Serumphosphatspiegel 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 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, 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 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/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. 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 auch hier bei gleichzeitiger Anwendung mit Pixuvri theoretische Bedenken in Bezug auf eine Abbauhemmung 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/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 die 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 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 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 ≥ 45 % (in den meisten Fällen sogar ≥ 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 oder gar nicht auf.

Tabellarische Zusammenstellung der 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 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.

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

| **Systemorganklasse** | **Häufigkeit** | **Nebenwirkung** |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | *Häufig* | Neutropenische Infektion, Infektion der Atemwege, Infektion |
| | *Gelegentlich* | 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) | *Gelegentlich* | Tumorprogression<br>Sekundäre Malignome (einschließlich Berichte über AML und MDS) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | *Sehr häufig* | Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie |
| | *Häufig* | Febrile Neutropenie, Bluterkrankung |
| | *Gelegentlich* | Knochenmarkversagen, Eosinophilie |
| Erkrankungen des Immunsystems | *Gelegentlich* | Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | *Häufig* | Anorexie, Hypophosphatämie |
| | *Gelegentlich* | Hyperurikämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | *Gelegentlich* | Angst, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen |
| Erkrankungen des Nervensystems | *Häufig* | Geschmacksstörungen, Parästhesie, Kopfschmerzen, Somnolenz |
| | *Gelegentlich* | Schwindelgefühl, Lethargie |
| Augenerkrankungen | *Häufig* | Konjunktivitis |
| | *Gelegentlich* | Trockene Augen, Keratitis |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | *Gelegentlich* | Vertigo |
| Herzerkrankungen* | *Häufig* | Linksventrikuläre Dysfunktion, Herzerkrankungen, kongestive Herzinsuffizienz, Schenkelblock, Tachykardie |

| Tabelle 3<br>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Pixuvri in abgeschlossenen Pixuvri-Studien gemäß Häufigkeit | | |
|---|---|---|
| **Systemorganklasse** | **Häufigkeit** | **Nebenwirkung** |
| | *Gelegentlich* | Arrhythmie |
| Gefäßerkrankungen | *Häufig* | Blässe, Venenverfärbung, Hypotonie |
| | *Gelegentlich* | Venenerkrankung |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | *Häufig* | Dyspnoe, Husten |
| | *Gelegentlich* | Pleuraerguss, Pneumonitis, Rhinorrhö |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | *Sehr häufig* | Übelkeit, Erbrechen |
| | *Häufig* | Stomatitis, Diarrhö, Verstopfung, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie |
| | *Gelegentlich* | Ösophagitis, orale Parästhesie, Rektalblutung |
| Leber- und Gallenerkrankungen | *Gelegentlich* | Hyperbilirubinämie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | *Sehr häufig* | Verfärbung der Haut, Haarausfall |
| | *Häufig* | Erythem, Nagelstörungen, Pruritus |
| | *Gelegentlich* | Nachtschweiß, Petechien, fleckenförmiger Hautausschlag, Hautgeschwür |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | *Häufig* | Knochenschmerzen |
| | *Gelegentlich* | Arthralgie, Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Muskel-Skelett-Schmerz in der Brust, Steifheit der Skelettmuskulatur, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | *Sehr häufig* | Chromaturie |
| | *Häufig* | Proteinurie, Hämaturie |
| | *Gelegentlich* | Oligurie |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | *Gelegentlich* | Spontane Erektion des Penis |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | *Sehr häufig* | Asthenie |
| | *Häufig* | Müdigkeit, Entzündung der Schleimhaut, Fieber, Schmerzen in der Brust, Ödeme |
| | *Gelegentlich* | Schüttelfrost, Kälte an der Einstichstelle, lokale Reaktion |
| Untersuchungen | *Häufig* | Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht |
| | *Gelegentlich* | Bilirubin im Urin, Blutphosphor erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Zahl der neutrophilen Granulozyten erhöht, Gewichtsverlust |

** UAW werden unten diskutiert*

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>

*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).

*Kardiale Toxizität*
In der Studie PIX 301 trat bei 13 (19,1 %) der Patienten in der Pixuvri-Gruppe eine Abnahme der Auswurffraktion auf. In 11 Fällen handelte es sich um erst- bis zweitgradige, in 2 Fällen um drittgradige Ereignisse; die Ereignisse waren nur von kurzer Dauer 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über Überdosierungen von Pixuvri vor.

Einzeldosen von bis zu 158 mg/m$^2$ 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 Anthrazyklinen (Doxorubicin und andere) und Anthracendionen (Mitoxantron) ist Pixantron nur ein schwacher Inhibitor der Topoisomerase II. Außerdem und im Gegensatz zu Anthrazyklinen oder Anthracendionen 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, 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 Einzelwirkstoff-Therapie 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 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) ≥ 2 und 60 % der Patienten hatten vorher ≥ 3 Chemotherapien erhalten. Mantelzelllymphom-Patienten wurden nicht in die Schlüsselstudie aufgenommen. Patienten in der Studie PIX 301 mussten auf eine vorherige Anthrazyklinbehandlung 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).

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

| | **Ende der Behandlung** | | | **Ende der Studie** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pixuvri** (n= 70) | **Vergleichs gruppe** (n= 70) | **P-Wert** | **Pixuvri** (n=70) | **Vergleichs-gruppe** (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. | | | | | | |

Mit Pixuvri behandelte Patienten zeigten eine 40 %ige Verbesserung im progressionsfreien Überleben (*progression-free-survival*, PFS) im Vergleich zu Patienten, die mit Vergleichswirkstoffen 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 dem Vergleichspräparat behandelt wurden (HR=0,79, Logrank-Test p=0,25) (siehe Abbildung 2 unten).

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

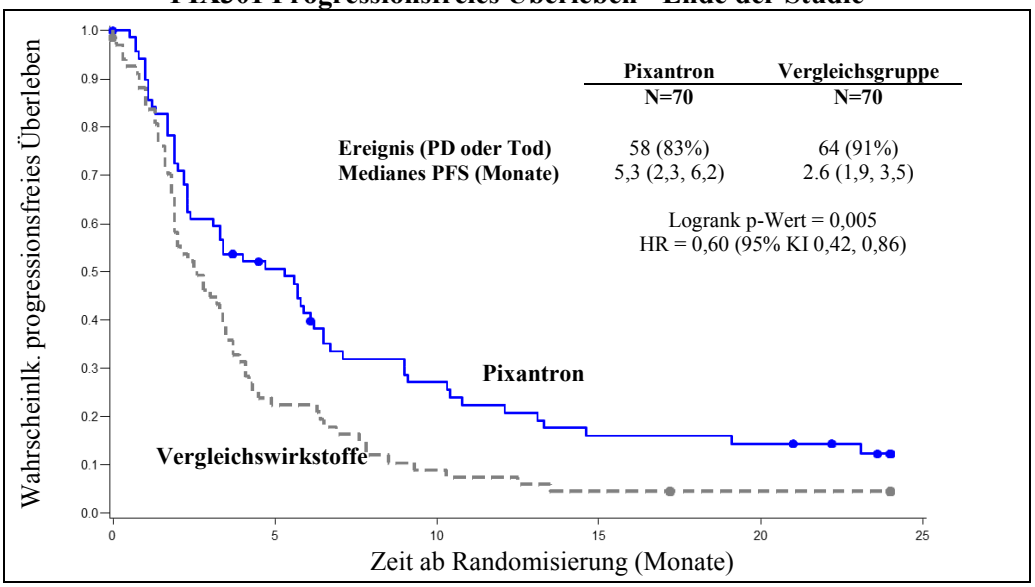
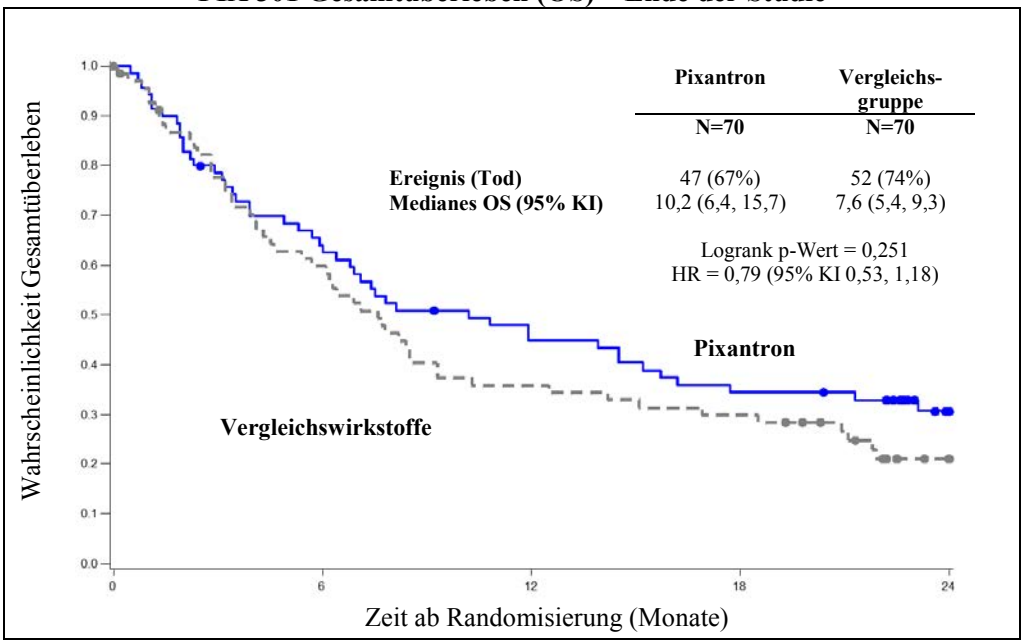



**Abbildung 2**
**PIX 301 Gesamtüberleben (OS) – Ende der Studie**




Die Ergebnisse der mit Rituximab vorbehandelten Patienten zeigten immer noch einen überlegenen Behandlungsnutzen für Pixuvri gegenüber 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 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 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 Zurückstellung 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$^2$ bis 105 mg/m$^2$ 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$^2$) | Anzahl der Patienten | AUC (0-24 Stunden) (ng.hr/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$^2$ Pixantron 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 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 Halbwertzeit 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* OTC1 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$^2$ bis 105 mg/m$^2$ 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$^2$, 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$^2$. 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 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 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 koloniebildender 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
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 (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

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. Mai 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. März 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

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

# ANHANG II

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

## A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankreich

## B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

## E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
| --- | --- |
| Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie (PIX306) von Pixantron-Rituximab versus Gemcitabin-Rituximab bei Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL, bei denen die Erstlinientherapie mit R-CHOP versagte, die nicht geeignet sind für die autologe Stammzellentransplantation (ASCT) (Zweitlinie) oder bei denen ASCT versagte (Dritt- oder Viertlinie). Ein klinischer Studienbericht ist vorzulegen. | 31. Dezember 2018 |

# ANHANG III

# ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

# A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Pixantrondimaleat entsprechend 29 mg Pixantron. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats Pixantrondimaleat entsprechend 5,8 mg Pixantron.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat, Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid. Enthält Natrium, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Packung mit 1 Durchstechflasche.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung rekonstituieren und verdünnen.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: mit Vorsicht handhaben.

## 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/764/001

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**DURCHSTECHFLASCHE**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Pixantrondimaleat entsprechend 29 mg Pixantron. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats Pixantrondimaleat entsprechend 5,8 mg Pixantron.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat, Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid. Enthält Natrium, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung rekonstituieren und verdünnen.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: mit Vorsicht handhaben.

## 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/764/001

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

# B. PACKUNGSBEILAGE

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Pixuvri 29 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**
Pixantron

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**


1. Was ist Pixuvri und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pixuvri beachten?
3. Wie ist Pixuvri anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pixuvri aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen


## 1. Was ist Pixuvri und wofür wird es angewendet?

Pixuvri gehört zu einer pharmakotherapeutischen Gruppe von Arzneimitteln, die als „Antineoplastika“ bekannt sind. Diese werden in der Krebstherapie eingesetzt.

Pixuvri wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder refraktären aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen angewendet. Pixuvri tötet Krebszellen durch Bindung an die DNA, was zum Zelltod führt. Es wird bei Patienten angewendet, deren Krebs nicht anspricht oder zurückgekehrt ist, nachdem sie andere Chemotherapien erhielten.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pixuvri beachten?

**Pixuvri darf nicht angewendet werden,**
- wenn Sie allergisch gegen Pixantrondimaleat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn sie vor Kurzem einen Impfstoff erhalten haben.
- wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie eine persistierende, langfristig geringe Anzahl von roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen haben.
- wenn Sie sehr schwere Leberprobleme haben.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Pixuvri anwenden:

- wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass der Wert Ihrer weißen Blutkörperchen sehr niedrig ist.
- wenn Sie an einer Herzerkrankung oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden, besonders wenn Ihnen jemals mitgeteilt wurde, dass Sie an Herzschwäche leiden oder wenn Sie innerhalb der letzten sechs Monate einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie an einer Infektion leiden.
- wenn Sie jemals gegen Krebs behandelt wurden.

- wenn Sie eine spezielle, natriumarme Diät befolgen.
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Wechselwirkungen mit Pixuvri haben könnten (siehe unten, „Anwendung von Pixuvri zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

**Hautempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht**
Während der Behandlung mit Pixantron sollten Sie es auf ein Minimum beschränken oder vermeiden, sich natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht (Solarien oder UVA/B-Behandlung) auszusetzen. Wenn Sie Sonnenlicht ausgesetzt sind, tragen Sie sonnendichte Kleidung und benutzen sie Sonnenschutzmittel, die UVA-Strahlen stark absorbieren.

**Kinder und Jugendliche**
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter dem Alter von 18 Jahren, weil keine Informationen über Pixuvri-Behandlungen von Kindern und Jugendlichen vorliegen.

**Anwendung von Pixuvri zusammen mit anderen Arzneimitteln**
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies ist äußerst wichtig, da die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem Arzneimittel ihre Wirkung verstärken oder abschwächen kann. Pixuvri darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, außer Ihr Arzt hat Ihnen mitgeteilt, dass dies ungefährlich ist.
Stellen Sie insbesondere sicher, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel anwenden oder vor Kurzem angewendet haben:

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, wie z. B.:

- Warfarin zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln
- Theophyllin zur Behandlung von Lungenerkrankungen wie Emphysem oder Asthma
- Amitriptylin zur Behandlung von Depressionen
- Olanzapin, Clozapin zur Behandlung von Schizophrenie oder manischer Depression
- Haloperidol zur Behandlung von Angst und Schlaflosigkeit
- Ondansetron zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen während einer Chemotherapie
- Propranolol zur Behandlung von Bluthochdruck

**Anwendung von Pixuvri zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**
Sie müssen Ihre Ernährung nach der Behandlung mit Pixuvri nicht ändern, sofern nicht von Ihrem Arzt verordnet.

**Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**
Pixuvri darf nicht angewendet werden bei schwangeren Frauen, da es zu Schäden für das ungeborene Kind kommen kann. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Während der Behandlung mit Pixuvri und für bis zu 6 Monate nach der Behandlung müssen angemessene empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Dies gilt bei der Anwendung von Pixuvri für Frauen, die schwanger werden können, und Männer, die Vater eines Kindes werden können.

Nicht stillen, während Sie mit Pixuvri behandelt werden.

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

**Informationen für Patienten mit salzarmer Ernährung**
Dieses Arzneimittel enthält nach Verdünnung ungefähr 1000 mg (43 mmol) Natrium pro Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

## 3. Wie ist Pixuvri anzuwenden?

**Wie viel Pixuvri wird gegeben**
Die Menge (Dosis) Pixuvri, die Ihnen gegeben wird, hängt von Ihrer Körperoberfläche in Quadratmeter ($m^2$) ab. Diese wird bestimmt durch Ihre Körpergröße und Ihr Gewicht. Die Ergebnisse von Blutuntersuchungen und Ihr Gesundheitszustand werden ebenfalls berücksichtigt. Die empfohlene Dosis beträgt 50 $mg/m^2$. Falls erforderlich, wird Ihr Arzt die Dosis während der Behandlung anpassen.

Ihr Arzt wird einige Tests durchführen, bevor Ihnen Pixuvri gegeben wird.

**Wie oft wird Pixuvri gegeben**
Pixuvri wird an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus bis zu 6 Zyklen lang gegeben.

Bevor die Infusion gegeben wird, kann es sein, dass Ihnen Arzneimittel zur Verhinderung oder Verringerung möglicher Reaktionen auf Pixuvri gegeben werden, wie z. B. Arzneimittel zur Vorbeugung gegen Übelkeit.

**Wie Pixuvri gegeben wird**
Pixuvri wird durch einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) gegeben. Dies wird durch medizinisches Fachpersonal oder einen Arzt vorgenommen.

**Wie lange die Infusion dauert**
Dies dauert etwa eine Stunde, wenn nicht anders angegeben.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Infusionsbedingte Reaktionen**
Schmerz/Rötung an der Injektionsstelle kann während der Infusion von Pixuvri selten auftreten. Teilen Sie der Person, die Ihnen die Infusion gibt, sofort mit, wenn Sie Schmerzen verspüren oder wenn die Einstichstelle rot wird. Es ist möglich, dass die Infusion verlangsamt oder beendet werden muss. Wenn diese Symptome verschwinden oder sich bessern, kann die Infusion fortgesetzt werden.

Pixuvri hat eine tiefblaue Farbe und nach Erhalt von Pixuvri können Ihre Haut und Augen mehrere Tage lang eine bläuliche Verfärbung entwickeln und Ihr Urin kann eine bläuliche Verfärbung aufweisen. Die Verfärbung der Haut verschwindet im Allgemeinen im Verlauf von ein paar Tagen bis Wochen, da das Arzneimittel ausgeschieden wird.

**Infektionen**
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen nach einer Pixuvri-Behandlung Symptome einer Infektion auftreten (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden, Husten, Entzündungen/wunde Stellen im Mund, Schluckbeschwerden oder schwerer Durchfall). Sie können leichter an Infektionen erkranken, nachdem Sie Pixuvri erhalten haben.

**Herz**
Es besteht die Möglichkeit, dass sich die Pumpleistung Ihres Herzens als Ergebnis der Behandlung vermindert oder dass Sie sogar eine schwere Erkrankung namens Herzinsuffizienz entwickeln, vor allem wenn Ihre Herzfunktion zu Beginn der Behandlung mit Pixuvri bereits beeinträchtigt war. Ihr

Arzt wird Ihre Herzfunktion überwachen, wenn es irgendein Zeichen oder Symptom gibt, dass Ihr Herz betroffen sein kann.

**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sie denken, dass Sie eine der folgenden Reaktionen aufweisen**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 Behandelten von 10 auftreten):
- Übelkeit, Erbrechen
- Verfärbung der Haut
- Schwund oder Verlust der Haare
- Abnorme Färbung des Urins
- körperliche Schwäche
- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen, niedrige Anzahl von roten Blutkörperchen (Anämie) und niedrige Anzahl von Thrombozyten im Blut (möglicherweise Transfusion erforderlich).

Häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 100 Behandelten auftreten):
- Infektionen wie z. B. Lungeninfektion, Hautinfektionen, Infektionen mit niedriger Anzahl von weißen Blutkörperchen, Soor (Pilzbefall der Mundschleimhaut)
- Fieber
- Geschmacksstörungen
- Empfindungsstörungen der Haut wie z. B. Taubheitsgefühl, Kribbeln, Stechen (Parästhesie)
- Kopfschmerzen
- Schläfrigkeit
- Müdigkeit
- Entzündung der Augen (Konjunktivitis)
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Entzündung und/oder Geschwüre im Rachen und Mund
- Mundtrockenheit, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit
- Hautveränderungen wie Rötung und Juckreiz der Haut, Nagelveränderungen
- Schäden am Herzen, Abnahme der Pumpleistung des Herzens, Blockierung von elektrischen Signalen in Ihrem Herzen, ungleichmäßiger oder schneller Herzschlag
- Niedriger Blutdruck
- Venenverfärbung, blasse Haut
- Kurzatmigkeit, Husten
- Blut im Urin
- Überschüssiges Eiweiß im Urin
- Schwellung der Beine oder Knöchel oder anderer Körperteile
- Knochenschmerzen
- Schmerzen in der Brust
- Niedriger Phosphatspiegel im Blut
- Abnorme Werte bei Bluttest für Leber- oder Nierenfunktion.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 1.000 Behandelten auftreten):
- Schwere Infektionen wie septischer Schock, Bronchitis, Lungenentzündung, Candidiasis, Entzündung des Zellgewebes, Meningitis, Gastroenteritis
- Virusinfektionen wie Gürtelrose oder Reaktivierung von anderen Viren wie Herpes in der Mundhöhle
- Nervosität, Schlaflosigkeit
- Verlust der Energie
- Schwindel, Vertigo
- Trockene Augen
- Taubheitsgefühl im Mund
- Infektion der Hornhaut
- Allergie auf das Arzneimittel
- Abnahme des Kalzium- und Natriumspiegels im Blut; Erhöhung der Harnsäurewerte im Blut
- Entzündungen oder Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Lunge

- „laufende“ Nase
- Blutungen wie z. B. Darmbluten, rote oder blaue Flecken am Körper infolge geplatzter Blutgefäße
- Venenreizungen
- Nachtschweiß
- unregelmäßiger Herzschlag
- spontane Erektion
- Hautausschlag und/oder Geschwüre
- Schmerzen, Schwellungen, Schwäche, Steifheit in den Gelenken oder Muskeln
- verminderte Urinmenge
- Gewichtsverlust
- erhöhte Bilirubinwerte im Blut oder Urin
- Entzündung der Speiseröhre
- Schmerzen in Nacken, Rücken, Extremitäten
- Nagelinfektion
- Neoplasma- (Tumor-)progression
- Neue Krebserkrankungen des Knochenmarks oder Bluts, wie akute myeloische Leukämie (AML) oder myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Knochenmarkversagen
- Erhöhte Eosinophilwerte im Blut.

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Pixuvri aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Pixuvri enthält nichts, um das Wachstum von Bakterien zu verhindern, und es wird daher empfohlen, dass es unmittelbar nach der Zubereitung verwendet wird. Falls es 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.

Die zubereitete Pixantronlösung ist bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (15°C bis 25°C) in Standardinfusionsbeuteln stabil.

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

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**Was Pixuvri enthält**

- Der Wirkstoff ist Pixantron. Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Pixantrondimaleat (entspricht 29 mg Pixantron). Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure und Natriumchlorid.

**Was Pixuvri aussieht und Inhalt der Packung**

Pixuvri ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es ist ein dunkelblaues Pulver und wird in Durchstechflaschen geliefert, die 29 mg Pixantron enthalten. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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**
CTI Life Sciences Limited
Tlf: + 45 36 92 77 96

**Deutschland**
CTI Life Sciences Limited
Tel.: + 49 (0)6922 223384

**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

**Eesti**
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

**Ελλάδα**
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

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

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

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

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

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

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

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

**Latvija**
SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

**Norge**
CTI Life Sciences Limited
Tlf: + 47 21 03 39 98

**Österreich**
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 43 (0)19 287 896

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

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

**România**
Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

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

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

**Suomi/Finland**
CTI Life Sciences Limited
Puh/Tel: + 358 9 23 195 429

**Sverige**
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 46 (0) 850 33 48 19

**United Kingdom**
CTI Life Sciences Limited
Tel: + 44 (0)800 083 4014

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <Monat JJJJ>**

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

**Weitere Informationsquellen**

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

---
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

## Ausführliche Anweisungen für Anwender

**LESEN SIE DIE GESAMTEN ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VOR DER REKONSTITUTION**

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**
Pixuvri ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das schädlich für Zellen ist; bei der Handhabung ist Vorsicht geboten. Vermeiden Sie den Kontakt mit Augen und Haut. Verwenden Sie Handschuhe, Maske und Schutzbrille bei der Handhabung und während Dekontaminationsverfahren. Bei Kontakt von Pixuvri (lyophilisiertes Pulver oder rekonstituierte flüssige Lösung) mit der Haut: waschen Sie die Haut sofort und spülen Sie gründlich mit Wasser.

**Rekonstitution/Zubereitung zur intravenösen Anwendung**
Jede Einmal-Durchstechflasche von Pixuvri enthält Pixantrondimaleat entsprechend 29 mg Pixantron. Nach der Rekonstitution mit 5 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthält 1 ml des Konzentrats Pixantrondimaleat entsprechend 5,8 mg Pixantron.

Unterziehen Sie das lyophilisierte Pulver vor der Rekonstitution einer Sichtprüfung auf ungewöhnliche Mängel, z. B. Risse, verschmolzenes/verklumptes oder ein glasiges Aussehen. Rekonstituieren Sie jede 29 mg Durchstechflasche mit 5 ml einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke unter sterilen Bedingungen. Das 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 Anwendung steriler Verfahren auf und überführen Sie diese in einen 250 ml Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke. Die Kompatibilität mit anderen Verdünnungsmitteln wurde nicht untersucht. Nach der Zugabe muss der Inhalt des Infusionsbeutels gründlich gemischt werden. Die Mischung sollte eine 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.

**Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch**
Pixuvri enthält nichts, um das Wachstum von Bakterien zu verhindern,und es wird daher empfohlen, dass es unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet wird. 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.

Die rekonstituierte und verdünnte Lösung ist bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (15°C bis 25°C) und unter Tageslicht in Standardinfusionsbeuteln aus Polyethylen (PE) stabil.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**
Pixuvri ist ein zytotoxischer Wirkstoff. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Geräte und Oberflächen, die versehentlich mit Pixuvri kontaminiert wurden, müssen mit einer Natriumhypochloritlösung (100 µl Wasser und 20 µl Natriumhypochlorit [7 ± 2 % aktives Chlor] für 0,58 mg Pixuvri) behandelt werden.

Spezielles Zubehör wie z. B. Durchstechflaschen, Nadeln und Spritzen, die für die Pixuvri-Anwendung benutzt wurden, sollten als Giftmüll behandelt werden.