

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pixuvri 29 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon bevat pixantrondimaleaat overeenkomend met 29 mg pixantron.

Na reconstitutie bevat elke ml concentraat pixantrondimaleaat overeenkomend met 5,8 mg pixantron.

### Hulpstof met bekend effect:

Een injectieflacon bevat 39 mg natrium.

Na reconstitutie en verdunning bevat dit geneesmiddel ongeveer 1 g (43 mmol) natrium per dosis, overeenkomend met 50% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Donkerblauw, gelyofiliseerd poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Pixuvri is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met veelvuldig recidiverende of refractaire agressieve B-cel-non-hodgkinlymfomen (NHL). Er is geen voordeel van de behandeling met pixantron geconstateerd wanneer deze wordt gebruikt als vijfdelijns- of daaropvolgende chemotherapie bij patiënten die refractair zijn voor de vorige therapie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Pixuvri moet worden toegediend door artsen die bekend zijn met het gebruik van antineoplastische middelen en die faciliteiten tot hun beschikking hebben om zowel tijdens als na de behandeling de klinische, hematologische en biochemische parameters regelmatig te kunnen controleren (zie rubriek 6.6).

### Dosering

De aanbevolen dosering is 50 mg/m<sup>2</sup> pixantron op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus, gedurende maximaal 6 cycli.

NB:

De in de EU aanbevolen dosis verwijst naar de base van het actieve bestanddeel (pixantron).

Berekening van de individuele dosis die aan de patiënt moet worden toegediend, moet worden gebaseerd op de sterkte van de gereconstitueerde oplossing die 5,8 mg/ml pixantron bevat en de aanbevolen dosis van 50 mg/m<sup>2</sup>. In sommige onderzoeken en publicaties is de aanbevolen dosis gebaseerd op de zoutvorm (pixantrondimaleaat).

Voor aanvang van elke cyclus moet de dosering echter worden aangepast gebaseerd op de laagste hematologische waarden (nadir) of de maximale toxiciteit uit de voorgaande therapiecyclus. De aan een patiënt toe te dienen hoeveelheid Pixuvri in milligrammen dient te worden gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt (body surface area, BSA). Bepaling van het BSA moet gebeuren aan de hand van de instellingsnorm voor BSA-berekening en moet gebruikmaken van een gewicht dat op dag 1 van elke cyclus is gemeten.

Enige voorzichtigheid is geboden bij obese patiënten, omdat er voor deze groep maar zeer beperkt gegevens beschikbaar zijn over dosering op basis van BSA.

#### *Richtlijnen voor aanpassing van de dosering*

Er moet op basis van klinische beoordeling worden bepaald of aanpassing van de dosering nodig is en op welk moment volgende doses worden toegediend, rekening houdend met de mate en de duur van myelosuppressie. Voor vervolgcuren geldt dat de voorafgaande dosering meestal kan worden herhaald, mits de aantallen leukocyten en trombocyten weer een acceptabel niveau hebben bereikt.

Als op dag 1 van een willekeurige cyclus de absolute neutrofielentelling (ANC)  $< 1,0 \times 10^9/l$  is of de trombocytentelling  $< 75 \times 10^9/l$  is, verdient het aanbeveling de behandeling uit te stellen totdat de ANC weer  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  en de trombocytentelling weer  $\geq 75 \times 10^9/l$  bedraagt.

Tabel 1 en tabel 2 zijn aanbevolen als richtlijnen voor aanpassing van de dosering op dag 8 en 15 van de 28-daagse cycli.

<b>Tabel 1</b>			
<b>Aanpassingen van de dosering vanwege hematologische toxiciteit, op dag 8 en 15 van alle cycli</b>			
<b>Graad</b>	<b>Trombocytentelling</b>	<b>ANC</b>	<b>Aanpassing van de dosering</b>
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Geen aanpassing in dosering of schema.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Stel behandeling uit tot trombocytentelling weer $\geq 50 \times 10^9/l$ en ANC** weer $\geq 1,0 \times 10^9/l$ bedraagt.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Stel behandeling uit tot trombocytentelling weer $\geq 50 \times 10^9/l$ en ANC** weer $\geq 1,0 \times 10^9/l$ bedraagt. Verlaag de dosis met 20%.
* LLN: ondergrens van de normaalrange			
** ANC: absolute neutrofielentelling			

<b>Tabel 2</b>	
<b>Aanpassingen van de behandeling vanwege niet-hematologische toxiciteit</b>	
<b>Toxiciteit</b>	<b>Aanpassing</b>
Alle geneesmiddelgerelateerde, niet-cardiale toxiciteiten van graad 3 of 4 anders dan misselijkheid of braken	Stel behandeling uit totdat herstel tot graad 1 is bereikt. Verlaag de dosis met 20%.
Alle cardiovasculaire toxiciteiten van NYHA*-klasse III of IV of aanhoudende afname van de LVEF**	Stel behandeling uit en monitor de waarden totdat herstel is bereikt. Overweeg staken van de behandeling bij aanhoudende afname van de LVEF** met $\geq 15\%$ van de uitgangswaarde.
* NYHA: New York Heart Association	
** LVEF: linkerventrikel-ejectiefractie	

#### *Speciale populaties*

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Pixuvri bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### *Ouderen*

Er is geen speciale aanpassing van de dosering nodig bij oudere patiënten (in de leeftijd vanaf 65 jaar).

##### *Nierfunctiestoornis*

De veiligheid en werkzaamheid van Pixuvri bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld. Patiënten met een serumcreatinine  $> 2 \times$  ULN (bovengrens van het normaalbereik) waren uitgesloten van deelname aan de gerandomiseerde onderzoeken. Voorzichtigheid is dan ook geboden

indien Pixuvri wordt toegediend aan patiënten met nierfunctiestoornissen.

#### *Patiënten met leverfunctiestoornissen*

De veiligheid en werkzaamheid van Pixuvri bij patiënten met leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid is dan ook geboden indien Pixuvri wordt toegediend aan patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornissen. Gebruik van Pixuvri wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

#### *Patiënten met een slechte prestatiestatus*

Er is op dit moment geen informatie beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met een slechte prestatiestatus (ECOG > 2). Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

#### Wijze van toediening

Pixuvri is uitsluitend voor intraveneus gebruik. De veiligheid van intrathecaal gebruik is niet vastgesteld.

Pixuvri is bestemd voor toediening als langzame intraveneuze infusie (gedurende een periode van minimaal 60 minuten) met gebruikmaking van een in-line filter. Eerst moet het middel gereconstitueerd worden met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en vervolgens moet het verder verdund worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie tot een uiteindelijk volume van 250 ml.

Voor instructies over reconstitutie en verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor pixantrondimaleaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Immunisatie met levend-virusvaccins
- Ernstige beenmergsuppressie
- Ernstige afwijkingen in de leverfunctie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorafgaand aan de start van de behandeling met Pixuvri dient altijd zorgvuldige beoordeling plaats te vinden van de uitgangswaarden van het bloedbeeld, de serumconcentraties van totaal bilirubine en totaal creatinine, en de hartfunctie gemeten aan de hand van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF).

#### Myelosuppressie

Er kan ernstige myelosuppressie optreden. De kans is groot dat bij met Pixuvri behandelde patiënten myelosuppressie (neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie en lymfopenie) optreedt, waarvan neutropenie de voornaamste manifestatie is. Als de aanbevelingen voor dosering en schema worden gevolgd, is neutropenie doorgaans van voorbijgaande aard. De nadir ligt tussen dag 15 en 22 na toediening op dag 1, 8 en 15, en is meestal op dag 28 hersteld.

Zorgvuldige monitoring van het bloedbeeld is vereist, met inbegrip van de aantallen leukocyten, Hb gehalte en trombocyten en de absolute neutrofielentelling. Recombinante hematopoëtische groeifactoren kunnen worden gebruikt overeenkomstig de instellingsrichtlijnen of de richtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO). Daarbij moet rekening worden gehouden met de aanpassingen van de dosering (zie rubriek 4.2).

#### Cardiotoxiciteit

Tijdens of na behandeling met Pixuvri kunnen veranderingen in de hartfunctie optreden, waaronder

afname van de LVEF en fataal congestief hartfalen (CHF).

Het risico op cardiale toxiciteit kan toenemen door de aanwezigheid van een actieve of latente cardiovasculaire aandoening, eerdere therapie met antracyclinen of antracenedionen, eerdere of gelijktijdige radiotherapie in het gebied van het mediastinum, of gelijktijdig gebruik van andere cardiotoxische geneesmiddelen. Los van eventueel aanwezige cardiale risicofactoren kan er bij gebruik van Pixuvri cardiale toxiciteit optreden.

Bij patiënten met een cardiale aandoening of risicofactoren, zoals een LVEF-waarde bij baseline van < 45%, aangetoond met een MUGA-scan (hartfunctiescintigrafie), klinisch significante cardiovasculaire afwijkingen (gelijk aan New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV), myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden, ernstige aritmie, ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde angina, of eerdere cumulatieve doses doxorubicine of een vergelijkbaar middel die 450 mg/m<sup>2</sup> overschrijden, dienen de voor- en nadelen zorgvuldig te worden afgewogen voordat een behandeling met Pixuvri wordt gestart.

Monitoring van de hartfunctie is aangewezen, zowel voorafgaand aan als tijdens de behandeling met Pixuvri. Als tijdens de behandeling cardiale toxiciteit wordt aangetoond, moeten de baten en risico's van het voortzetten van de therapie met Pixuvri worden beoordeeld.

#### Secundaire maligniteit

Het optreden van hematologische kwaadaardigheden zoals secundaire acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom (MDS) is een gekend risico van een behandeling met antracyclinen en andere topo-isomerase II-remmers. Secundaire vormen van kanker, met inbegrip van AML en MDS, kunnen verschijnen tijdens of na de behandeling met Pixuvri.

#### Infectie

Tijdens klinisch onderzoek zijn infecties gemeld, waaronder pneumonie, cellulitis, bronchitis en sepsis (zie rubriek 4.8). Infecties kunnen leiden tot ziekenhuisopname, septische shock en overlijden. Patiënten met neutropenie zijn vatbaarder voor infecties, hoewel er in klinisch onderzoek geen sprake was van een verhoogde incidentie van atypische, moeilijk te behandelen infecties, zoals systemische mycotische infecties of infecties door opportunistische organismen als *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri mag niet worden toegediend aan patiënten met een actieve, ernstige infectie en evenmin aan patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende aandoeningen die hen nog vatbaarder kunnen maken voor ernstige infecties.

#### Tumorlyssyndroom

Pixantron kan tot een verhoogd urinezuur leiden ten gevolge van het uitgebreide purinekatabolisme waarmee de geneesmiddelgeïnduceerde snelle lysis van neoplastische cellen gepaard gaat (tumorlyssyndroom) en kan de elektrolytenbalans verstoren, wat tot nierschade kan leiden. Daarom moeten de bloedconcentraties van urinezuur, kalium, calciumfosfaat en creatinine na de behandeling gecontroleerd worden bij patiënten met een hoog risico op tumorlysis (verhoogd LDH, groot tumorvolume, hoge concentratie urinezuur of serumfosfaat bij baseline). De mogelijke complicaties van het tumorlyssyndroom kunnen tot een minimum worden beperkt door middel van hydratatie, alkaliseren van de urine en profylaxe met allopurinol of andere middelen ter voorkoming van hyperurikemie.

#### Immunisatie

Het is mogelijk dat immunisatie niet werkzaam is wanneer ze tijdens de Pixuvri-therapie wordt gegeven. Immunisatie met levend-virusvaccins is gecontra-indiceerd vanwege de met Pixuvri-therapie geassocieerde immunosuppressie (zie rubriek 4.3).

#### Extravasatie

Indien zich extravasatie voordoet, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en in een andere ader

worden hervat. Dankzij de niet-blaartrekkende eigenschappen van Pixuvri is het risico op lokale reacties na extravasatie minimaal.

#### Preventie van fotosensibiliteitsreacties

Fotosensibiliteit is een mogelijk risico dat is gebaseerd op niet-klinische in-vitro- en in-vivogegevens. Er is één geval van fotosensibiliteitsreactie gemeld in het programma van klinisch onderzoek, dat werd beschouwd als niet-ernstig en met als uitkomst hersteld. Uit voorzorg moet patiënten worden aangeraden zich te beschermen tegen zonlicht, onder meer door beschermende kleding te dragen en zonnebrandcrème te gebruiken. Aangezien de meeste geneesmiddelgeïnduceerde fotosensibiliteitsreacties worden veroorzaakt door golflengten binnen het UVA-bereik, verdient het aanbeveling zonnebrandcrème te gebruiken die in hoge mate UVA-licht absorbeert.

#### Patiënten met een natriumbeperkt dieet

Dit geneesmiddel bevat na verdunning ongeveer 1000 mg (43 mmol) natrium per dosis. Bij patiënten met een natriumbeperkt dieet moet hiermee rekening worden gehouden.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen geneesmiddelinteracties gemeld bij mensen en er is geen onderzoek gedaan naar interacties van geneesmiddelen bij mensen.

#### In-vitro-onderzoek naar inhibitie

Uit *in-vitro*-onderzoek met de meest voorkomende isovormen van humaan cytochroom P450 (inclusief CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4) is een mogelijke gemengde inhibitie van CYP1A2 en CYP2C8 naar voren gekomen die van klinisch belang kan zijn. Er zijn geen andere significante interacties van klinisch belang waargenomen met CYP450-isovormen.

*Theofylline*: bij gelijktijdige toediening van het geneesmiddel theofylline, dat een smalle therapeutische breedte heeft en hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, bestaat er theoretische bezorgdheid dat de concentratie van dit substraat kan toenemen en er theofyllinetoxiciteit kan ontstaan. De theofyllinespiegels moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord in de weken direct na de start van de gelijktijdige toediening met Pixuvri.

*Warfarine* wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP1A2. Om die reden is ook hier sprake van theoretische bezorgdheid ten aanzien van gelijktijdige toediening met dit geneesmiddel en het effect dat inhibitie van zijn metabolisme zou kunnen hebben op de beoogde werking ervan. De stollingsparameters, in het bijzonder de INR (international normalised ratio), moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord in de dagen direct na de start van de gelijktijdige toediening met Pixuvri.

*Amitriptyline, haloperidol, clozapine, ondansetron en propranolol* worden gemetaboliseerd door CYP1A2 en daarom bestaat er theoretische bezorgdheid dat gelijktijdige toediening van Pixuvri de bloedspiegels van dit geneesmiddel kan verhogen.

Hoewel niet met zekerheid kon worden vastgesteld dat er bij pixantron een risico op inhibitie van CYP2C8 bestaat, is toch voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van stoffen die hoofdzakelijk door CYP2C8 worden gemetaboliseerd, zoals *repaglinide, rosiglitazon of paclitaxel*, bijvoorbeeld door het optreden van eventuele bijwerkingen nauwlettend in de gaten te houden.

Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat pixantron een substraat is voor de membraantransporteiwitten P-gp/BCRP en OCT1. Middelen die deze transporters inhiberen, zijn in staat de opname en uitscheiding van pixantron door de lever minder efficiënt te maken. Nauwlettende monitoring van het bloedbeeld is aangewezen in geval van gelijktijdige toediening met middelen die de genoemde transporters inhiberen, zoals ciclosporine A en tacrolimus, twee vaak gebruikte middelen om chronische graft-versus-host-reacties onder controle te houden, en de anti-hiv-middelen ritonavir, saquinavir en

nelfinavir.

Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht wanneer pixantron continu gelijktijdig wordt toegediend met stoffen die het effluxtransport versterken, zoals rifampicine, carbamazepine en glucocorticoïden, aangezien dit tot verhoogde excretie van pixantron kan leiden en daarmee tot verlaagde systemische blootstelling.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en hun partners moet worden geadviseerd een zwangerschap te vermijden.

Vrouwen en mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden daarna.

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pixantron bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Pixuvri wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of Pixuvri/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden vermeden tijdens behandeling met Pixuvri.

##### Vruchtbaarheid

Na herhaalde toedieningen van doses Pixuvri van slechts 0,1 mg/kg/dag, werd bij honden een dosisafhankelijke testiculaire atrofie waargenomen. Bij mensen is dit effect niet beoordeeld. Net als andere middelen in de algemene categorie van middelen die desoxyribonucleïnezuur (DNA) beschadigen, kan Pixuvri in verband worden gebracht met vruchtbaarheidsstoornissen. Hoewel het effect op de vruchtbaarheid niet met zekerheid is vastgesteld, is het uit voorzorg raadzaam mannelijke patiënten te adviseren anticonceptie (bij voorkeur een barrièremethode) te gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling, zodat nieuw sperma kan uitrijpen. Om het risico op langdurige onvruchtbaarheid te vermijden, dient spermaopslag te worden overwogen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het is niet bekend of Pixuvri invloed heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende toxiciteit is beenmergsuppressie, in het bijzonder neutropenie. Hoewel de incidentie van ernstige beenmergsuppressie met klinische gevolgen relatief laag is, zijn de met Pixuvri behandelde patiënten zorgvuldig gemonitord door middel van regelmatige bloedbeeldbepalingen, vooral met het oog op neutropenie. De incidentie van ernstige infecties was laag en er zijn geen opportunistische infecties waargenomen die samenhangen met een gecompromitteerd immuunsysteem. Ondanks dat het aantal gevallen van cardiale toxiciteit die tot uiting komt als CHF lager lijkt te zijn dan verwacht zou kunnen worden bij verwante geneesmiddelen, zoals antracyclinen, verdient het toch

aanbeveling de LVEF te monitoren via MUGA-scans of echografie om subklinische cardiotoxiciteit te kunnen beoordelen. De ervaring met pixantron is beperkt tot patiënten met een LVEF van  $\geq 45\%$ ; het merendeel van de patiënten had waarden van  $\geq 50\%$ . De ervaring met het toedienen van Pixuvri aan patiënten die in hogere mate cardiaal gecompromitteerd zijn, is beperkt. Toediening aan deze groep mag dan ook uitsluitend plaatsvinden in het kader van een klinisch onderzoek. Andere toxiciteit, waaronder misselijkheid, braken en diarree, kwam over het algemeen niet vaak voor en was doorgaans licht van aard, reversibel, beheersbaar en te verwachten bij patiënten die met cytotoxische middelen worden behandeld. De effecten op de lever- of nierfunctie waren minimaal.

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bij gebruik van Pixuvri gemelde bijwerkingen zijn afkomstig uit definitieve gegevens van alle voltooide onderzoeken met één middel (n=197). De bijwerkingen staan in tabel 3 hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst.

<b>Tabel 3</b>		
<b>Aan Pixuvri gerelateerde bijwerkingen, gemeld in voltooide Pixuvri-onderzoeken met één middel, ingedeeld naar frequentie</b>		
<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak</i>	Neutropenische infectie, luchtweginfectie, infectie, sepsis
	<i>Soms</i>	Bronchitis, candidiasis, cellulitis, herpes zoster, meningitis, nagelinfectie, orale schimmelinfectie, orale herpes, pneumonie, salmonellagastro-enteritis, septische shock
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<i>Soms</i>	Progressie van neoplasma Secundaire kwaadaardigheden (met inbegrip van meldingen van AML en MDS)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	<i>Zeer vaak</i>	Neutropenie, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie
	<i>Vaak</i>	Febriële neutropenie, bloedaandoening
	<i>Soms</i>	Beenmergfalen, eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms</i>	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Vaak</i>	Anorexie, hypofosfatemie
	<i>Soms</i>	Hyperurikemie, hypocalciëmie, hyponatriëmie
Psychische stoornissen	<i>Soms</i>	Angst, slaperigheid, slaapstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Smaakstoornissen, paresthesie, hoofdpijn, slaperigheid
	<i>Soms</i>	Duizeligheid, lethargie
Oogaandoeningen	<i>Vaak</i>	Conjunctivitis
	<i>Soms</i>	Droog oog, keratitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Soms</i>	Vertigo
Hartaandoeningen*	<i>Vaak</i>	Linkerventrikeldisfunctie, hartaandoening, congestief hartfalen, bundeltakblok, tachycardie

**Tabel 3**  
**Aan Pixuvri gerelateerde bijwerkingen, gemeld in voltooide Pixuvri-onderzoeken met één middel, ingedeeld naar frequentie**

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
	<i>Soms</i>	Aritmie
Bloedvataandoeningen	<i>Vaak</i>	Bleekheid, aderverkleuring, hypotensie
	<i>Soms</i>	Aderaandoening
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak</i>	Dyspneu, hoest
	<i>Soms</i>	Pleura-effusie, pneumonitis, rinorroe
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Misselijkheid, braken
	<i>Vaak</i>	Stomatitis, diarree, constipatie, buikpijn, droge mond, dyspensie
	<i>Soms</i>	Oesofagitis, orale paresthesie, rectaal bloedverlies
Lever- en galaandoeningen	<i>Soms</i>	Hyperbilirubinemie, hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Huidverkleuring, alopecia
	<i>Vaak</i>	Erytheem, nagelaandoening, pruritus
	<i>Soms</i>	Nachtelijk zweten, petechiën, maculaire huiduitslag, huidzweer
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Botpijn
	<i>Soms</i>	Artralgie, artritis, rugpijn, spierzwakte, musculoskeletale pijn op de borst, musculoskeletale stijfheid, nekpijn, pijn in een extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Gekleurde urine
	<i>Vaak</i>	Proteïnurie, hematurie
	<i>Soms</i>	Oligurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms</i>	Spontane erectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i>	Asthenie
	<i>Vaak</i>	Vermoeidheid, mucosale ontsteking, pyrexie, pijn op de borst, oedeem
	<i>Soms</i>	Rillingen, koud gevoel op de infuusinsteekplaats, lokale
Onderzoeken	<i>Vaak</i>	Verhoogd ALAT, verhoogd ASAT, verhoogd alkalisch fosfatase, verhoogd serumcreatinine
	<i>Soms</i>	Bilirubine in de urine, verhoogd bloedfosfor, verhoogd serumureum, verhoogd gammaglutamyltransferase, verhoogd aantal neutrofielen, verlaagd

\* *Bijwerkingen worden hieronder besproken*

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Hematologische toxiciteiten en complicaties van neutropenie*

Hematologische toxiciteiten zijn het vaakst waargenomen, maar ze waren over het algemeen goed te beheersen met ‘granulocyte colony stimulating’ factor (G-CSF) en zo nodig transfusie ter ondersteuning. Neutropenie van graad 3-4 kwam in gerandomiseerde onderzoeken weliswaar vaker



voor bij patiënten die Pixuvri ontvingen, maar verliep in het merendeel van de gevallen zonder complicaties, was niet-cumulatief en ging gepaard met een lage incidentie van febrile neutropenie of infecties, en leidde in geen enkel geval tot een fatale uitkomst. Belangrijk is dat ondersteuning met groeifactoren niet standaard nodig was en dat transfusies met erythrocyten en trombocyten maar een enkele keer nodig waren. (Zie rubriek 4.4)

#### *Cardiale toxiciteit*

In het PIX 301-onderzoek deed zich bij 13 patiënten (19,1%) in de Pixuvri-groep een afname van de ejectiefraction voor. Bij 11 met Pixuvri behandelde patiënten waren deze bijwerkingen van graad 1-2 en bij 2 patiënten van graad 3; de voorvallen waren van voorbijgaande aard en niet gerelateerd aan de dosis Pixuvri. Voorvallen van hartfalen (MedDRA-termen hartfalen, acuut hartfalen en congestief hartfalen) traden op bij 6 patiënten (8,8%) die met Pixuvri werden behandeld (2 patiënten met graad 1-2, 1 patiënt met graad 3 en 3 patiënten, waarbij 2 gevallen als niet verband houdend werden beschouwd, met graad 5). Drie met Pixuvri behandelde patiënten (4,4%) kregen (sinus) tachycardie, aritmie, supraventriculaire tachycardie of bradycardie. De meeste patiënten hadden eerder doxorubicine of een gelijkwaardig middel ontvangen in een dosis tot 450 mg/m<sup>2</sup>.

Het wordt aanbevolen om bij baseline een cardiale evaluatie uit te voeren door middel van een MUGA-scan of echografie, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde cardiale toxiciteit. Bij patiënten met risicofactoren als hoge cumulatieve blootstelling aan antracyclinen of significante, reeds bestaande hartziekte moeten herhaalde MUGA-scans of echografie worden overwogen om de LVEF te bepalen. (Zie rubriek 4.4)

#### *Andere vaak voorkomende toxiciteiten*

Huidverkleuring en gekleurde urine zijn bekende bijwerkingen die samenhangen met de Pixuvri-behandeling; ze worden veroorzaakt door de kleur van de verbinding (blauw). Doorgaans verdwijnt de huidverkleuring na een paar dagen tot weken, zodra het geneesmiddel uit het lichaam verdwijnt.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingencentrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

In het klinisch onderzoeksprogramma was er één melding van overdosering met Pixuvri, zonder gemelde gelijktijdige ongewenste voorvallen.

In klinisch onderzoek met oplopende doses zijn enkelvoudige doses pixantron tot 158 mg/m<sup>2</sup> toegediend zonder dat er dosisgerelateerde toxiciteit is aangetoond.

In geval van overdosering wordt een ondersteunende behandeling aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antracyclinen en verwante stoffen. ATC-code: L01DB11

#### Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel in Pixuvri is pixantron, een cytotoxisch aza-antracenedion.

Anders dan andere goedgekeurde antracyclinen (o.a. doxorubicine) en antracenedionen (mitoxantron) is pixantron slechts een zwakke remmer van topo-isomerase II. Bovendien alkyleert pixantron, in tegenstelling tot antracyclinen en antracenedionen, rechtstreeks DNA dat stabiele DNA-adducten en dubbelstrengsbreuken vormt. Doordat de ringstructuur van pixantron een stikstofheteroatoom bevat en geen ketongroepen heeft, is het bovendien minder geneigd zuurstofradicalen te doen ontstaan, ijzer te binden en alcoholmetabolieten te vormen, reacties waarvan wordt gedacht dat ze de cardiale toxiciteit van antracyclinen veroorzaken. Dankzij deze unieke structuur veroorzaakte pixantron in diermodellen minimale cardiotoxiciteit in tegenstelling tot doxorubicine of mitoxantron.

Een uitgebreide, retrospectieve, farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) populatieanalyse van fase I-onderzoeken en combinatieregimes (fase I/II) toonde aan dat progressievrije overleving en neutropenie van graad 2-3 samenhangen met de blootstelling aan Pixuvri.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Pixuvri als monotherapie zijn geëvalueerd in een multicenter, gerandomiseerd onderzoek met actieve controle bij patiënten met recidiverend of refractair agressief NHL die ten minste twee eerdere therapieën hadden gekregen (PIX 301). In dit onderzoek werden 140 patiënten door randomisatie (1:1) toegewezen aan behandeling met ofwel Pixuvri, ofwel een door de onderzoeker gekozen monochemotherapie in de vergelijkende arm. De demografische gegevens en de ziektekenmerken van patiënten bij baseline waren evenwichtig verdeeld over de behandelgroepen; er werden geen statistisch significante verschillen vastgesteld. De kenmerken van de onderzoekspopulatie als geheel: de mediane leeftijd van de patiënten was 59 jaar; 61% was van het mannelijk geslacht; 64% was van het Kaukasische ras; 76% had bij baseline Ann Arbor- ziektestadium III/IV; 74% had bij baseline een IPI-score  $\geq 2$  (internationale prognostische index); en 60% had  $\geq 3$  voorgaande chemotherapieën gekregen. Patiënten met mantelcellymfoom werden niet opgenomen in het hoofdonderzoek. Een vereiste voor deelnemende patiënten aan PIX 301 was dat ze gevoelig waren geweest voor eerdere antracyclinetherapie (bevestigde of onbevestigde complete respons [CR] of partiële respons [PR]).

Er zijn maar weinig gegevens beschikbaar over patiënten die eerder met rituximab zijn behandeld (38 patiënten in de Pixuvri-arm en 39 patiënten in de vergelijkende arm).

De tumorrespons werd, overeenkomstig de richtlijnen van de internationale werkgroep voor standaardisatie van de responscriteria voor NHL, beoordeeld door een geblindeerd, onafhankelijk, centraal beoordelingspanel. In vergelijking met de controlegroep was bij de met Pixuvri behandelde patiënten een significant hoger percentage complete responsen en onbevestigde complete responsen (CR/Cru) en een hoger objectief responspercentage (ORR) te zien (zie tabel 4).

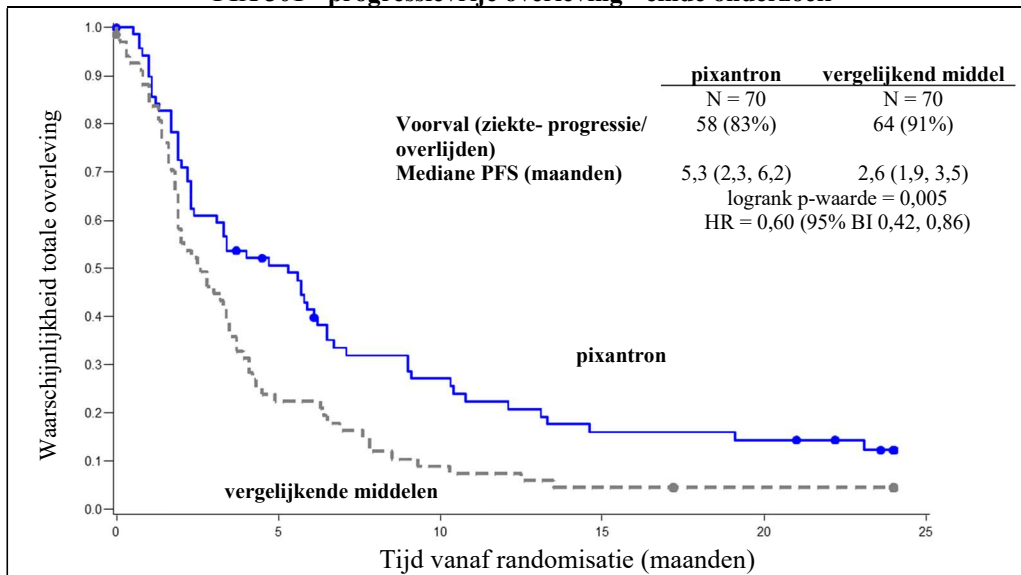
<b>Tabel 4</b>						
<b>Samenvatting van de respons volgens onafhankelijk beoordelingspanel (ITT-populatie)</b>						
	<b>Einde behandeling</b>			<b>Einde onderzoek</b>		
	<b>Pixuvri (n=70)</b>	<b>Vergelijkend middel (n=70)</b>	<b>p- waarde</b>	<b>Pixuvri (n=70)</b>	<b>Vergelijkend middel (n=70)</b>	<b>p- waarde</b>
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	0,009
CR	8 (11,4%)	0 (0%)		11 (15,7%)	0 (0,0%)	
CRu	6 (8,6%)	4 (5,7%)		6 (8,6%)	5 (7,1%)	
ORR (CR, Cru en PR)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001
De exacte toets van Fisher is gebruikt om de proporties in de Pixuvri-groep en de vergelijkende chemotherapiegroep te vergelijken.						

Bij de met Pixuvri behandelde patiënten werd een verbetering van 40% in de progressievrije overleving

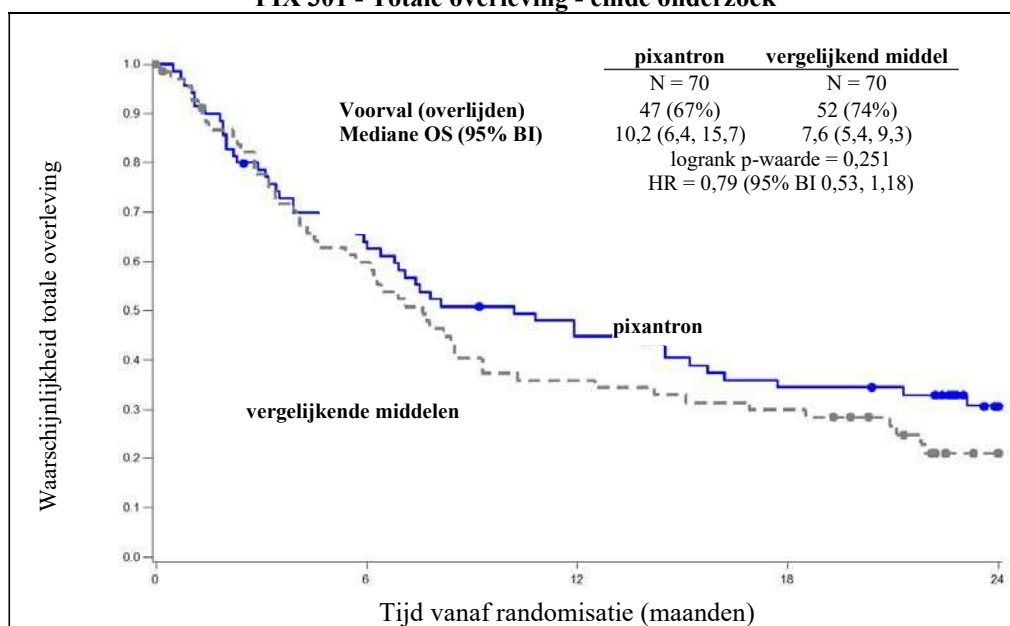
(PFS) geconstateerd ten opzichte van de met vergelijkende middelen behandelde patiënten: de mediane PFS was 2,7 maanden langer (hazard ratio (HR)=0,60, logrank p=0,005) (zie figuur 1 hieronder).

De mediane totale overleving (OS) van met Pixuvri behandelde patiënten was 2,6 maanden langer dan bij patiënten die met een vergelijkend middel werden behandeld (HR=0,79, logrank p=0,25) (zie figuur 2 hieronder).

**Figuur 1**  
**PIX 301 - progressievrije overleving - einde onderzoek**



**Figuur 2**  
**PIX 301 - Totale overleving - einde onderzoek**



De resultaten van eerder met rituximab behandelde patiënten lieten nog altijd een superieure behandelvoordeel zien met Pixuvri ten opzichte van de vergelijkende groep ten aanzien van het totale responspercentage (31,6% met Pixuvri tegenover 17,9% met het vergelijkende middel) en de mediane progressievrije overleving (3,3 maanden met Pixuvri tegenover 2,5 maanden met het vergelijkende middel). Het voordeel van Pixuvri is echter niet vastgesteld wanneer het wordt gebruikt als vijfdelijns- of daaropvolgende chemotherapie bij patiënten die refractair zijn voor de vorige therapie, en er zijn maar zeer weinig gegevens beschikbaar over deze groep patiënten.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pixuvri in alle subgroepen van pediatrische patiënten onder behandeling voor non-hodgkinlymfoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na intraveneuze toediening bereikten de plasmaconcentraties van pixantron aan het einde van de infusie de maximale concentratie en namen vervolgens polyexponentieel af. In het dosisbereik van 3 mg/m<sup>2</sup> tot 105 mg/m<sup>2</sup> was de farmacokinetiek van Pixuvri dosisonafhankelijk en er werden geen wezenlijke verschillen waargenomen tussen toediening van het geneesmiddel als monotherapie of als onderdeel van combinatietherapie. Gemiddelde blootstellingen bij monotherapie leverden de volgende AUC op:

Dosis Pixuvri (mg/m <sup>2</sup> )	Aantal patiënten	AUC (0-24u) (ng.u/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Uit een analyse van farmacokinetische populatiegegevens kwam naar voren dat de mediane blootstelling tijdens een 28-daagse cyclus bij een vastgelegde streefdosis van 50 mg/m<sup>2</sup> pixantron 6320 ng.u/ml (90% BI, 5990-6800 ng.u/ml) bedroeg bij 3 doses / cyclus van 4 weken.

### Distributie

Pixuvri heeft een groot distributievolume van 25,8 en is voor circa 50% gebonden aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie

Geacetyleerde metabolieten zijn de voornaamste biotransformatieproducten van pixantron. In vitro vond er echter maar in geringe mate conversie plaats van pixantron in geacetyleerde metabolieten door hetzij NAT1, hetzij NAT2. De verbinding werd hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden in de urine en er werden maar zeer geringe hoeveelheden geacetyleerde fase I- en fase II- metabolieten aangetroffen. Het metabolisme lijkt dan ook geen belangrijke eliminatieroute te zijn voor pixantron. De geacetyleerde metabolieten waren farmacologisch inactief en metabolisch stabiel.

### Eliminatie

Pixantron heeft een matige tot hoge totale plasmaklaring van 72,7 l/u en een lage renale klaring, die in de eerste 24 uur minder dan 10% van de toegediende dosis voor haar rekening neemt. De terminale halfwaardetijd varieerde tussen 14,5 en 44,8 uur met een gemiddelde van  $23,3 \pm 8,0$  (n=14, CV=34%) en een mediaan van 21,2 uur. Vanwege het beperkte aandeel van de renale klaring is de plasmaklaring voornamelijk extrarenaal. Pixuvri kan worden gemetaboliseerd in de lever en/of worden uitgescheiden met de gal. Aangezien er maar beperkte uitscheiding via het metabolisme lijkt te zijn, is biliaire excretie van onveranderd pixantron wellicht de belangrijkste eliminatieroute. De hepatische klaring benadert de hepatische plasmastroom, wat duidt op een hoge hepatische extractieratio en dus een effectieve eliminatie van het oorspronkelijke werkzame bestanddeel. De hepatische opname van pixantron wordt mogelijk tot stand gebracht door actieve OCT1-transporters, en de biliaire excretie door P-gp en BCRP.

*In vitro* was pixantron slechts in geringe mate of helemaal niet in staat P-gp-, BCRP- en BSEP-transportmechanismen te remmen.

*In vivo* inhibeerde pixantron weliswaar het OCT1-gemedieerde metforminetransport, maar naar verwachting zal het OCT1 in vivo niet in klinisch relevante concentraties inhiberen.

*In vitro* was pixantron een slechte remmer van de opnametransporters OATP1B1 en OATP1B3.

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pixantron is lineair gebleken over een breed dosisbereik, namelijk van 3 mg/m<sup>2</sup> tot 105 mg/m<sup>2</sup>.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er is een relatie waargenomen tussen de plasmablootstelling aan pixantron en de neutrofielentelling.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Na een enkelvoudige intraveneuze toediening van doses Pixuvri van 29 mg/kg en 38 mg/kg werd bij muizen acute sterfte waargenomen (114 mg/m<sup>2</sup>, LD10). Er werden afnames in de aantallen witte en rode bloedcellen gezien en veranderingen in beenmerg, milt, nieren en testes. Bij ratten werden vergelijkbare bevindingen gemeld, evenals bij honden, bij doses van 116 mg/m<sup>2</sup>. Bij honden traden meteen na de behandeling tachycardie en electrocardiografische (ecg-)veranderingen op.

In onderzoeken met herhaalde doses bij muizen, ratten en honden waren myelotoxiciteit, nefrotoxiciteit (behalve bij honden) en schade aan de testes de belangrijkste bevindingen.

Bij honden veroorzaakte toediening van zes cycli Pixuvri met doses van 0,5 tot 0,9 mg/kg geen mortaliteit of ernstige klinische verschijnselen, met inbegrip van veranderingen in ecg of lichaamsgewicht. Mannetjes waren gevoeliger voor de behandeling ten aanzien van de afname in

aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes (reversibel) en de lymfoïde depletie (milt en thymus), maar ook ten aanzien van de duidelijke toxiciteit voor de voortplantingsorganen, zoals verwacht kan worden bij een cytotoxisch middel. Met uitzondering van een voorbijgaande verhoging in de blootstelling bij vrouwtjes na de derde cyclus, waren er geen opvallende verschillen in de farmacokinetische parameters. Mannetjes vertoonden echter een iets hogere blootstelling dan vrouwtjes.

Bij honden werd het hart niet aangetast door de behandeling: op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling waren er geen ecg-veranderingen waarneembaar en er werden er evenmin veranderingen in het hart aangetroffen bij macroscopische pathologie en histopathologie. Ook de nierfunctie en de histologie bleven onaangetast, zowel in 4 weken als in 26 weken durende onderzoeken.

Het cardiotoxische vermogen van Pixuvri werd vergeleken met dat van gelijkwaardige doses doxorubicine en mitoxantron bij behandelingsnaïeve en vooraf met doxorubicine behandelde muizen. Toediening twee keer per week gedurende 4 weken van doses pixantrondimaleaat tot 27 mg/kg had geen cardiotoxische effecten tot gevolg, terwijl mitoxantron zoals verwacht cardiotoxisch was bij alle onderzochte doses (0,6, 1,6 en 1,5 mg/kg). Pixuvri veroorzaakte geringe nefropathie. Ook in herhaalde behandelingscycli met dezelfde dosis werd de minimale cardiotoxiciteit van Pixuvri aangetoond.

In onderzoeken naar genotoxiciteit werd *in vitro* en *in vivo* het vermogen om abnormale wijzigingen in de chromosoomstructuur teweeg te brengen in zoogdiercellen bevestigd. Pixuvri was mutageen in de Ames-test, verhoogde het aantal chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten en verhoogde *in vivo* de frequentie van micronuclei.

Bij ratten en konijnen veroorzaakte Pixuvri maternale en foetale toxiciteit. Dit gebeurde al vanaf doses van 1,8 mg/kg, toegediend op dag 9-11 van de dracht; hogere doses resulteerden in abortus en volledige embryoresorptie. Embryonale toxiciteit werd gekenmerkt door een lager gemiddeld foetaal gewicht, misvormingen en onvolledige of vertraagde ossificatie. Er zijn geen langdurige dieronderzoeken uitgevoerd om het carcinogene vermogen van Pixuvri vast te stellen. Er is geen onderzoek naar lokale verdraagbaarheid uitgevoerd.

Er is aangetoond dat Pixuvri fototoxische effecten veroorzaakt op 3T3-cellen *in vitro*.

In een onderzoek naar kolonievormende eenheden bij muizen bleek de myelotoxiciteit van Pixuvri en mitoxantron vergelijkbaar te zijn bij toediening van hun respectieve LD10 (pixantrondimaleaat 38 mg/kg en mitoxantron 6,1 mg/kg).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Lactosemonohydraat  
Natriumhydroxide (voor pH-correctie)  
Hydrochloorzuur (voor pH-correctie)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon  
5 jaar

#### Gereconstitueerde en verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit na bereiding is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C) en blootstelling aan daglicht, in polyethyleen (PE) standaardinfuszakken.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tussen bereiding en gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen type I-injectieflacon met grijze butyl rubber stop, aluminium dichting en rode plastic cap; bevat 50 mg pixantrondimaleaat overeenkomend met 29 mg pixantron. Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>**

##### Reconstitutie en verdunning

Gebruik aseptische technieken om elke injectieflacon van 29 mg te reconstitueren met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Beweeg de injectieflacon heen en weer; het gelyofiliseerde poeder moet binnen 60 seconden volledig opgelost zijn. Het resultaat is een donkerblauwe oplossing met een concentratie van 5,8 mg/ml pixantron.

Gebruik aseptische technieken om het benodigde volume voor de vereiste dosis (gebaseerd op een concentratie van 5,8 mg/ml) op te trekken en over te brengen naar een infuuszak van 250 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De uiteindelijke concentratie van pixantron in de infuuszak moet minder dan 580 microgram/ml zijn, gebaseerd op de overgebrachte hoeveelheid geneesmiddel. Compatibiliteit met andere verdunningsmiddelen is niet vastgesteld. Meng de inhoud van de infuuszak na het overbrengen goed. Het mengsel moet een heldere, donkerblauwe oplossing zijn.

Tijdens de toediening van de verdunde Pixuvri-oplossing moeten in-line filters van polyethersulfon worden gebruikt met een poriegrootte van 0,2 µm.

Pixuvri is een cytotoxisch middel. Vermijd contact met de ogen en huid. Gebruik tijdens hantering van Pixuvri en tijdens decontaminatieprocedures handschoenen, maskers en oogbescherming.

##### Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Pixuvri is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, inclusief materiaal gebruikt voor reconstitutie, verdunning en toediening, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische middelen.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CTI Life Sciences Deutschland GmbH  
Universitätsstraße 71  
Köln, 50931  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/764/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2012

Datum van laatste verlenging: 23 maart 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 06/2019**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.