

Pixuvri

R EF

Servier

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 29 mg
(mörkblått frystorkat pulver)

Antineoplastiska medel

Aktiv substans:

Pixantron

ATC-kod:

L01DB11

Läkemedel från Servier omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-01-09.

Indikationer

Pixuvri är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL). Nyttan med pixantron-behandling har inte fastställts hos patienter efter användning som minst femte linjens kemoterapi hos patienter som är refraktära mot den senaste behandlingen.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot pixantrondimaleat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Immunisering med levande virusvacciner
- Kraftig benmärgshämning
- Allvarlig leverfunktionsrubbing.

Dosering

Pixuvri får bara administreras av läkare som är väl insatta i användningen av antineoplastiska medel och som har den utrustning som krävs för att regelbundet övervaka kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under och efter behandling (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Dosering

Den rekommenderade dosen är 50 mg/m^2 pixantron på dag 1, 8 och 15 av varje 28-dagarscykel i upp till 6 cykler.

Observera:

Inom EU avser den rekommenderade dosen det aktiva ämnets bas (pixantron). Beräkning av den individuella dos som ska administreras till en patient måste baseras på den rekonstituerade lösningens styrka som innehåller $5,8 \text{ mg/ml}$ pixantron och dosrekommendationen på 50 mg/m^2 . I vissa prövningar och publikationer baseras den rekommenderade dosen på saltformen (pixantrondimaleat).

Dosen måste dock justeras inför varje cykel baserat på nadirpunkten för hematologiska beräkningar eller maximal toxicitet från föregående behandlingscykel. Mängden Pixuvri i milligram som ska administreras till en patient ska bestämmas utifrån patientens kroppsytta (BSA). BSA bestäms med hjälp av

institutionsstandarden för BSA-beräkning med hjälp av en vikt som mäts den första dagen av varje cykel.

Viss försiktighet bör iakttas vid överviktiga patienter då det bara finns ytterst begränsade uppgifter om BSA-baserad dosering för denna grupp.

Riktlinjer för dosmodifiering

Dosmodifiering och fastställning av tidpunkten för efterföljande doser ska avgöras genom klinisk bedömning beroende på myelosuppressionens grad och tidslängd. För efterföljande behandling kan föregående dos vanligtvis upprepas förutsatt att antalet vita blodkroppar och trombocyter har återgått till acceptabla nivåer.

Om antalet neutrofila granulocyter är $< 1,0 \times 10^9/l$ eller antalet trombocyter är $< 75 \times 10^9/l$ på dag 1 av valfri cykel, så rekommenderas det att behandlingen fördröjs tills antalet neutrofila granulocyter återgår till $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och antalet trombocyter till $\geq 75 \times 10^9/l$.

Tabell 1 och tabell 2 rekommenderas som riktlinjer för dosjustering för dag 8 och 15 av 28-dagarscyklerna.

Tabell 1. Dosmodifieringar för hematologisk toxicitet på 8:e och 15:e dagen av valfri cykel

Grad	Trombocytantal	Antal neutrofila granulocyter	Dosmodifiering
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Ingen förändring av dos eller schema.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Skjut upp behandlingen tills trombocytantale t återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$ och ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Skjut upp behandlingen tills trombocytantale t återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$ och ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Reducera dosen med 20 %.
* LLN: nedre gränsen för normalvärdet (Lower Limit of Normal) ** ANC: Antal neutrofila granulocyter (Absolute Neutrophil Count)			

Tabell 2. Behandlingsmodifieringar för icke-hematologiska toxiciteter

Toxicitet	Modifiering
All läkemedelsrelaterad icke-kardiell toxicitet av grad 3 eller 4 utöver illamående eller kräkningar	Skjut upp behandlingen fram till återhämtning till grad 1. Reducera dosen med 20 %.
All NYHA* kardiovaskulär toxicitet av grad 3 eller 4 eller kvarstående LVEF** -nedgång	Skjut upp behandlingen och övervaka fram till återhämtning. Överväg utsättande för kvarstående nedgång av LVEF** på ≥ 15 % av utgångsvärdet.
* NYHA: New York Heart Association ** LVEF: Vänsterkammar-ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)	

Särskilda populationer

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Pixuvri för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen specifik dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 års ålder).

Nedsatt njurfunktion

Pixuvris säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med serumkreatinin > 2 x den övre gränsen för normalvärdet uteslöts från de randomiserade studierna. Pixuvri ska därför användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Pixuvris säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Pixuvri ska användas med försiktighet hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Pixuvri rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt exkretorisk leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

Patienter med dåligt allmäntillstånd

Det finns för närvarande ingen information om säkerhet och effekt för patienter med dåligt allmäntillstånd (ECOG > 2). Försiktighet ska iakttas vid behandling av dessa patienter.

Administreringssätt

Pixuvri får endast användas intravenöst. Säkerheten vid intratekal användning har inte fastställts.

Pixuvri är avsett att administreras som långsam intravenös infusion med hjälp av ett in-line-filter (under minst 60 minuter) endast efter beredning med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion och efter ytterligare spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion till en slutgiltig volym på 250 ml.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

All inledande behandling med Pixuvri ska föregås av en noggrann utgångsbedömning av antalet blodkroppar, totalt bilirubin i serum, totalt kreatinin i serum och hjärtfunktion uppmätt genom vänsterkammar-ejektionsfraktion (LVEF).

Myelosuppression

Kraftig myelosuppression kan ske. Patienter som behandlas med Pixuvri kan komma att genomgå myelosuppression (neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni och lymfopeni) med neutropeni som dominerande yttring. Vid rekommenderad dos och behandlingsschema är neutropenin vanligtvis övergående och når sin topp inom 15-22 dagar efter administrering på dag 1, 8 och 15 med återhämtning vanligtvis vid dag 28.

Antalet blodkroppar behöver noga övervakas, däribland leukocyter, röda blodkroppar, trombocyter, och antalet neutrofila granulocyter. Rekombinanta hematopoetiska tillväxtfaktorer kan användas enligt institutionsriktlinjer eller riktlinjer från European Society for Medical Oncology (ESMO). Hänsyn bör tas till dosmodifieringarna (se avsnitt Dosering).

Kardiotoxicitet

Förändringar av hjärtfunktionen med minskad LVEF eller dödlig kronisk hjärtinsufficiens (CHF) kan uppstå under eller efter behandling med Pixuvri.

Aktiv eller latent kardiovaskulär sjukdom, tidigare behandling med antracykliner eller antracenedioner, tidigare eller samtidig strålbehandling av det mediastinala området, eller samtidig användning av andra kardiotoxiska läkemedel kan öka risken för kardiotoxicitet. Kardiotoxicitet kan uppstå med Pixuvri oavsett om det finns kardiella riskfaktorer eller inte.

Patienter med hjärtsjukdom eller riskfaktorer såsom ett LVEF-utgångsvärde på $< 45\%$ efter isotopscintografi (MUGA), kliniskt signifikanta kardiovaskulära avvikelser (motsvarande

grad 3 eller 4 vid New York Heart Association [NYHA]), myokardinfarkt inom de senaste 6 månaderna, svår arytm, okontrollerad hypertoni, okontrollerad angina, eller tidigare kumulativa doser av doxorubicin eller liknande som överstiger 450 mg/m² ska genomgå noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet innan de behandlas med Pixuvri.

Hjärtfunktionen ska övervakas innan behandling med Pixuvri inleds och under behandlingen med Pixuvri. Om kardiotoxicitet påträffas under behandling måste nytta-riskförhållandet för fortsatt behandling med Pixuvri utvärderas.

Sekundär malignitet

Utvecklingen av hematologiska maligniteter, såsom sekundär akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS) är en erkänd risk förknippad med antracyclinbehandling och andra topoisomeras II-hämmare. Förekomsten av sekundär cancer, inklusive AML och MDS, kan uppträda under eller efter behandling med Pixuvri.

Infektion

Infektioner, såsom pneumoni, cellulit, bronkit och sepsis har rapporterats under kliniska prövningar (se avsnitt Biverkningar). Infektioner har varit förknippade med sjukhusinläggning, septisk chock och dödsfall. Patienter med neutropeni har högre mottaglighet för infektioner, även om de kliniska studierna inte har visat någon ökad incidens av atypiska svårbehandlade infektioner, såsom systemiska mykotiska infektioner eller infektioner med opportunistiska organismer såsom *Pneumocystis jiroveci*.

Pixuvri ska inte administreras till patienter som har en aktiv, svår infektion eller till patienter med tidigare återkommande eller kroniska infektioner eller med bakomliggande tillstånd som kan ytterligare predisponera dem för allvarlig infektion.

Tumörlyssyndrom

Pixantron kan inducera hyperurikemi till följd av den omfattande purin-katabolism som åtföljer läkemedelsinducerad snabb lyses av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom) och kan leda till elektrolytobalanser, vilket kan leda till njurskada. Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet ska utvärderas efter behandling av patienter som löper hög risk för tumörlyssyndrom (förhöjt LDH, stor tumörvolym, höga utgångshalter av urinsyra eller serumfosfat). Hydratisering, urinalkalisering och profylax med allopurinol eller andra medel för att förebygga hyperurikemi kan minimera potentiella komplikationer till följd av tumörlyssyndrom.

Immunisering

Immunisering kan vara överksam om det ges under behandling med Pixuvri. Immunisering med levande virusvacciner är kontraindicerat till följd av den immunsuppression som är förknippad med Pixuvri-behandling (se avsnitt Kontraindikationer).

Extravasation

Om extravasation inträffar ska administreringen omedelbart avbrytas och startas om i en annan ven. Pixuvri ger inte upphov till blåsor, vilket minimerar risken för lokala reaktioner efter extravasation.

Förebyggande av ljuskänslighetsreaktioner

Ljuskänslighet är en potentiell risk baserat på prekliniska *in vitro*- och *in vivo*-data. Ett fall av ljuskänslighetsreaktion har rapporterats i det kliniska prövningsprogrammet. Fallet ansågs inte allvarligt och patienten återhämtade sig. Som förebyggande åtgärd bör patienter få rådet att undvika solljus, bland annat genom att bära solskyddande kläder och använda solskyddsmedel. Eftersom de flesta läkemedelsinducerade ljuskänslighetsreaktioner förorsakas av våglängder inom UV-A-området rekommenderas solskyddsmedel som är kraftigt UV-A-absorberande.

Patienter som står på natriumfattig kost

Detta läkemedel innehåller cirka 1 000 mg (43 mmol) natrium per dos efter spädning. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Interaktioner

Det finns inga rapporter om läkemedelsinteraktioner i människa och inga studier har utförts av interaktionen mellan läkemedel i människa.

Inhibitionsstudier *in vitro*

In vitro-studier med de vanligaste humana cytokrom P450-isoformerna (bland annat CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4) har visat på en möjlig inhibition av blandad typ av CYP1A2 och CYP2C8 som kan vara av klinisk relevans. Inga andra signifikanta kliniskt relevanta interaktioner med CYPP450-isoformer påträffades.

Teofyllin: vid samtidig administrering av läkemedlet teofyllin med sitt smala terapeutiska index, som främst metaboliseras av CYP1A2, finns en teoretisk risk för att detta substrat kan öka i koncentration med teofyllin-toxicitet som följd. Halterna av teofyllin

ska noggrant övervakas veckorna direkt efter inledandet av samtidig behandling med Pixuvri.

Warfarin metaboliseras delvis av CYP1A2, och vid samtidig administrering av detta läkemedel finns det därför en teoretisk risk avseende den effekt som hämningen av dess metabolism kan få på dess avsedda verkan. Koagulationsparametrar, i synnerhet internationellt normaliserat ratio (INR), ska noggrant övervakas dagarna direkt efter inledandet av samtidig behandling med Pixuvri.

Amitriptylin, haloperidol, klozapin, ondansetron och propranolol metaboliseras av CYP1A2, och det finns därför en teoretisk risk för att samtidig administrering av Pixuvri kan öka halterna i blodet av detta läkemedel.

Även om det inte gick att bekräfta en risk för pixantrons hämning av CYP2C8, bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering av substanser som främst metaboliseras via CYP2C8, såsom *repaglinid, rosiglitazon eller paklitaxel* t.ex. genom noggrann kontroll av eventuella biverkningar.

Baserat på *in vitro*-studier befanns pixantron vara ett substrat för membrantransportproteinerna P-gp/BRCP och OCT1, och medel som hämmar dessa transportörer har potentialen att minska leverns förmåga att ta upp och utsöndra pixantron. Antalet blodkroppar ska noga övervakas vid samtidig administrering med medel som hämmar sådana transportörer som cyklosporin A eller takrolimus, vilka ofta används för att kontrollera kronisk transplantat-kontra-värdreaktion (graft-versus-host disease), och hivläkemedlen ritonavir, saquinavir eller nelfinavir.

Försiktighet ska dessutom iakttas när pixantron kontinuerligt samadministreras med utflödestransportinducerare som rifampicin, karbamazepin och glukokortikoider, då utsöndringen av pixantron skulle kunna öka med minskad systemisk exponering som följd.

Graviditet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor och deras partners måste rådas att undvika graviditet.

Kvinnor och män skall använda effektiv preventivmetod under och upp till 6 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av pixantron i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Pixuvri rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om Pixuvri/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med Pixuvri.

Fertilitet

Efter upprepade administreringar av Pixuvri vid så låga doser som 0,1 mg/kg/dag upptäcktes dosberoende testikulär atrofi hos

hundar. Denna effekt har inte utvärderats hos människor. Liksom andra medel inom den allmänna klassen av medel som är skadliga för deoxiribonukleinsyra (DNA) kan Pixuvri vara förknippat med nedsatt fertilitet. Även om effekten på fertiliteten är obekräftad kommer de manliga patienterna att rekommenderas att använda preventivmedel som förebyggande åtgärd (helst barriärmetoder) under behandlingen och under en period av 6 månader efter behandlingen för att ge tid åt nya spermier att mogna. För att undvika risken för långvarig infertilitet bör förvaring på spermabank övervägas.

Trafik

Det är inte känt om Pixuvri påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste toxiciteten är benmärgshämning, i synnerhet av den neutrofila linjen. Även om incidensen för kraftig benmärgshämning med kliniska följder är relativt låg har patienter som behandlats med Pixuvri genomgått noggrann övervakning genom täta blodkroppsräkningar, särskilt avseende neutropeni. Incidensen för svåra infektioner var låg och opportunistiska infektioner förknippade med ett försvagat immunsystem kunde inte ses. Även om förekomsten av kardiotoxicitet i form av kronisk hjärtinsufficiens verkar vara lägre än vad som skulle förväntas med relaterade läkemedel såsom antracykliner rekommenderas övervakning av LVEF antingen genom MUGA- scintografi eller genom ECHO för att bedöma subklinisk kardiotoxicitet. Erfarenheten med pixantron är begränsad till patienter med LVEF ≥ 45 % där de flesta patienter har värden ≥ 50 %. Erfarenheten är

begränsad av administrering av Pixuvri till mer signifikant kardiellt komprometterade patienter och får endast utföras i samband med klinisk prövning. Andra toxiciteter såsom illamående, kräkningar och diarré var i allmänhet mindre vanliga, lindriga, reversibla, hanterbara, och var något som förväntades hos patienter som behandlas med cytotoxiska medel. Effekter på lever- eller njurfunktion var minimala.

Tabellista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats med Pixuvri har tagits från slutgiltiga data från alla slutförda monoterapistudier (n=197). Biverkningar listas i tabell 3 nedan ordnade efter MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter minskande svårighetsgrad.

Tabell 3. Rapporterade biverkningar i samband med Pixuvri i slutförda Pixuvri- monoterapistudier ordnade efter frekvens

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga</i>	Neutropen infektion, luftvägsinfektion, infektion, sepsis
	<i>Mindre vanliga</i>	Bronkit, candidainfektion, cellulit, herpes zoster, meningit, nagelinfektio

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
		n, oral svampinfektion, oral herpes, pneumoni, salmonella-gastroenterit, septisk chock
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<i>Mindre vanliga</i>	Neoplasmautveckling Sekundär malignitet (inklusive rapporter om AML och MDS)
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga</i>	Neutropeni, leukopeni, lymfopeni, anemi, trombocytopeni
	<i>Vanliga</i>	Febril neutropeni, blodpåverkan
	<i>Mindre vanliga</i>	Benmargssvikt, eosinofili
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga</i>	Överkänslighet mot läkemedlet
Metabolism och nutrition	<i>Vanliga</i>	Anorexi, hypofosfate mi
	<i>Mindre vanliga</i>	Hyperurikemi, hypokalce mi, hyponatremi
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga</i>	Ångest, sömnlöshet, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Förändrad smakupplevelse, parestesier, huvudvärk, somnolens

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
	<i>Mindre vanliga</i>	Yrsel, letargi
Ögon	<i>Vanliga</i>	Konjunktivit
	<i>Mindre vanliga</i>	Torra ögon, keratit
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga</i>	Svindel
Hjärtat*	<i>Vanliga</i>	Vänsterkammardysfunktion, hjärtpåverkan, kronisk hjärtinsufficiens, vänstergrenblock, takykardi
	<i>Mindre vanliga</i>	Arytmi
Blodkärl	<i>Vanliga</i>	Blekhet, kärlmissfärgning, hypotoni
	<i>Mindre vanliga</i>	Kärlproblem
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	<i>Vanliga</i>	Dyspné, hosta
	<i>Mindre vanliga</i>	Pleural effusion, pneumonit, rinorré
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga</i>	Illamående, kräkningar
	<i>Vanliga</i>	Stomatit, diarré, förstoppning, buksmärta, muntorrhet, dyspepsi,
	<i>Mindre vanliga</i>	Esofagit, orala parestesier, rektalblödning
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanliga</i>	Hyperbilirubinemi, levertoxicitet
	<i>Mycket vanliga</i>	

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Hud och subkutan vävnad*		Hudmissfärgning, alopeci
	<i>Vanliga</i>	Erytem, nagelpåverkan, prurit
	<i>Mindre vanliga</i>	Nattliga svettningar, petekier, fläckiga hudutslag
Muskuloskeletalsystemet och bindväv	<i>Vanliga</i>	Värk i skelettet
	<i>Mindre vanliga</i>	Artralgi, artrit, ryggont, muskelsvaghet, muskuloskeletala bröstsmärta, muskuloskeletal stelhet, nacksmärta, smärta i extremiteter
Njurar och urinvägar	<i>Mycket vanliga</i>	Urinmissfärgning
	<i>Vanliga</i>	Proteinuri, hematuri
	<i>Mindre vanliga</i>	Oliguri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga</i>	Spontan penil erektion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga</i>	Asteni
	<i>Vanliga</i>	Trötthet, slemhinneinflammation, pyrexia, bröstsmärta, ödem

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
	<i>Mindre vanliga</i>	Frossa, köldkänsla vid injektionsstället, lokal reaktion
Undersökningar	<i>Vanliga</i>	Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas, förhöjda nivåer av aspartataminotransferas, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas i blodet, ökat kreatinin i blodet
	<i>Mindre vanliga</i>	Bilirubin i urinen, förhöjda nivåer av fosfat i blodet, förhöjda nivåer av urea i blodet, förhöjda nivåer av gamma-glutamyltransferas, ökat antal neutrofiler, viktninskning

* *Biverkningar diskuteras nedan*

Beskrivning av valda biverkningar

Hematologiska toxiciteter och komplikationer av neutropeni

Hematologiska toxiciteter har varit den oftast iakttagna toxiciteten, men har i allmänhet varit lätta att hantera med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och transfusionsstöd vid behov. Även om neutropeni av grad 3-4 uppträdde oftare bland

dem som fick Pixuvri i de randomiserade prövningarna var de oftast okomplicerade, icke-kumulativa och förknippade med låg incidens av febril neutropeni eller infektioner. Inga fall hade dödlig utgång. Viktigt nog gjordes ingen rutinmässig begäran av tillväxtfaktorstöd och befanns transfusioner med röda blodkroppar och trombocyter vara mindre vanliga. (Se avsnitt Varningar och försiktighet)

Kardiotoxicitet

I studien PIX 301 fick 13 patienter (19,1 %) i Pixuvri-gruppen minskad ejektionsfraktion. Hos 11 Pixuvri-behandlade patienter var dessa händelser av grad 1–2 och hos 2 patienter var de av grad 3. Dessa var övergående och inte relaterade till Pixuvri-dosen. Hjärtinsufficiens (MedDRA-termerna hjärtinsufficiens, akut hjärtinsufficiens och kronisk hjärtinsufficiens) inträffade hos 6 patienter (8,8 %) som behandlades med Pixuvri (2 patienter med grad 1–2, 1 patient med grad 3, och 3 patienter, av vilka 2 inte ansågs relaterade, med grad 5). Tre Pixuvri-patienter (4,4 %) hade takykardi, arytm, sinustakykardi, supraventrikulär takykardi eller bradykardi. De flesta patienter hade tidigare fått doxorubicin eller motsvarande i doser upp till 450 mg/m².

En initial hjärtundersökning med en MUGA-scintografi eller ECHO rekommenderas, i synnerhet hos patienter med riskfaktorer för ökad kardiotoxicitet. Upprepad MUGA-scintografi eller ECHO-kontroll av LVEF ska övervägas hos patienter med riskfaktorer såsom hög ackumulerad exponering för tidigare antracykliner eller signifikant befintlig hjärtsjukdom. (Se avsnitt Varningar och försiktighet)

Andra vanliga toxiciteter

Hud- och urinmissfärgning är kända relaterade effekter av administrering av Pixuvri till följd av den kemiska föreningens färg (blå). Missfärgningen av huden försvinner oftast efter några dagar eller veckor i takt med att läkemedlet elimineras.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I det kliniska prövningsprogrammet har ett fall av överdos med Pixuvri utan samtidiga biverkningar rapporterats.

Enskilda doser av pixantron har getts upp till 158 mg/m^2 i kliniska prövningar med dosupptrappning utan att dosrelaterad toxicitet har påträffats.

Vid eventuell överdosering rekommenderas stödåtgärder.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Pixuvri är pixantron, en cytotoxisk aza-antracenedion.

Till skillnad från godkända antracykliner (bland annat doxorubicin) och antracenedioner (mitoxantron) är pixantron bara en svag hämmare av topoisomeras II. Dessutom alkylerar pixantron DNA direkt, till skillnad från antracykliner eller antracenedioner, och bildar stabila DNA-addukter och dubbelsträngsbrott. Genom att det införlivar en kväve som heteroatom i ringstrukturen och inte har några ketongrupper så har pixantron mindre potential för att generera reaktiva syrevarianter, binda järn och bilda alkoholmetaboliter som anses vara orsak till antracyklinernas kardiotoxicitet. Till följd av denna unika struktur gav pixantron upphov till minimal kardiotoxicitet i djurmodeller jämfört med doxorubicin eller mitoxantron.

En jämförande retrospektiv PK/PD-analys på populationsnivå av fas 1-prövningar och kombinationskuror (fas 1/2) visade att progressionsfri överlevnad och grad 2-3 neutropeni var relaterade till Pixuvri-exponering.

Klinisk effekt och säkerhet

Pixuvris säkerhet och effekt som monoterapi utvärderades i en randomiserad, aktivt kontrollerad multicenterprövning med patienter med återfall i eller refraktärt aggressivt NHL efter att de fått minst två tidigare behandlingar (PIX301). Vid denna studie randomiserades 140 patienter (1:1) till behandling med antingen Pixuvri eller till en prövarvald kemoterapi som monoterapi i komparatorgruppen. Patientdemografi och initiala sjukdomsegenskaper var välbalanserade mellan behandlingsgrupperna, och inga statistiskt signifikanta skillnader noterades. För hela studien var patienternas medianålder 59 år, 61 % var män, 64 % var kaukasiska, 76 % hade initialt Ann Arbor stadium III/IV, 74 % hade initialt International Prognostic Index (IPI)

poäng ≥ 2 , och 60 % hade fått ≥ 3 tidigare kemoterapier. Patienter med mantelcellslymfom ingick inte i den avgörande studien. Patienter i PIX 301 måste ha varit mottagliga för tidigare antracyklin-behandling (bekräftad eller obekräftad CR eller PR).

Uppgifter om patienter som tidigare behandlats med rituximab är begränsade (38 patienter i Pixuvri-delen och 39 patienter i komparatorordelen).

Tumörsvar bedömdes genom en blindad oberoende central granskningspanel i enlighet med den internationella konferensen för standardisering av svarskriterier för NHL. Patienter som behandlats med Pixuvri uppvisade en signifikant högre frekvens av fullständiga svar och obekräftade fullständiga svar (CR/CRu), och en högre objektiv svarsfrekvens (ORR), jämfört med komparatorgruppen (se tabell 4).

Tabell 4. Sammanfattning av svar per oberoende utvärderingspanel (ITT-population)

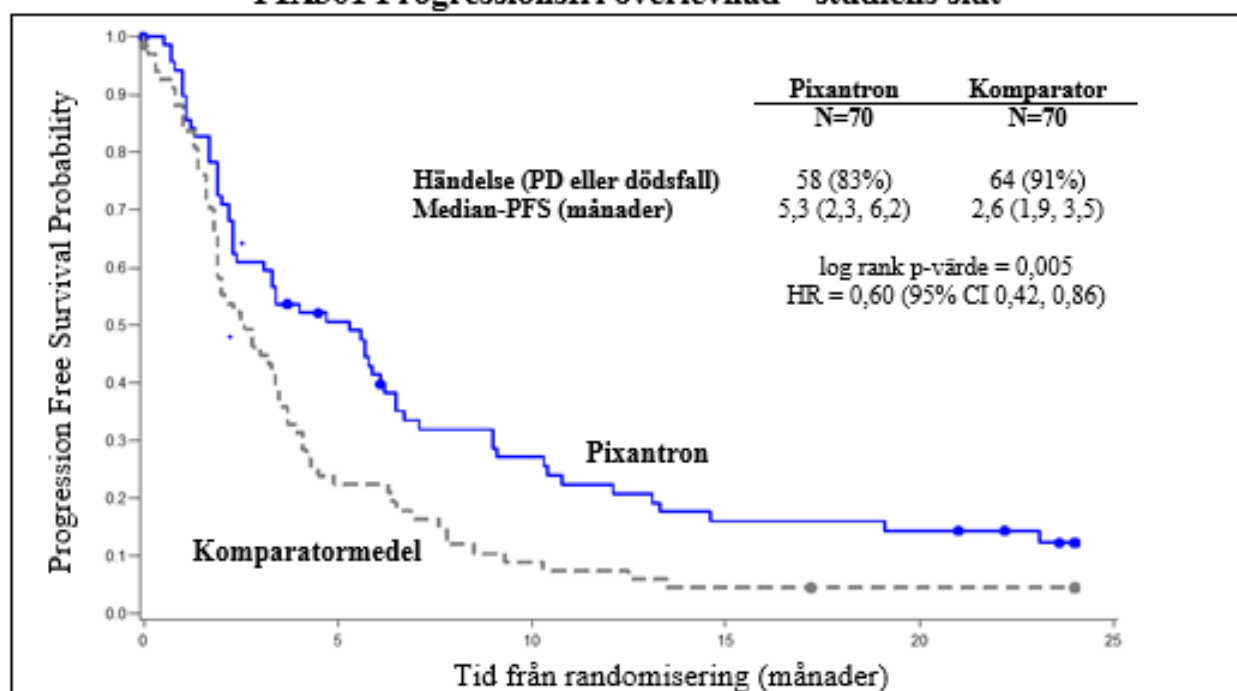
	Behandlingens slut			Studiens slut		
	Pixuvri (n=70)	Kompara tor (n=70)	P-värde	Pixuvri (n=70)	Kompara tor (n=70)	P-värde
CR/CRu	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
CR	8 (11,4 %)	0 (0 %)		11 (15,7 %)	0 (0,0 %)	
CRu	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)		6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
Fishers exakta test användes för att jämföra proportioner i Pixuvris och komparatorns kemoterapeutiska grupper.						

	Behandlingens slut			Studiens slut		
	Pixuvri (n=70)	Kompara tor (n=70)	P-värde	Pixuvri (n=70)	Kompara tor (n=70)	P-värde
ORR (CR, Cru och PR)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001
Fishers exakta test användes för att jämföra proportioner i Pixuvris och komparatorns kemoterapeutiska grupper.						

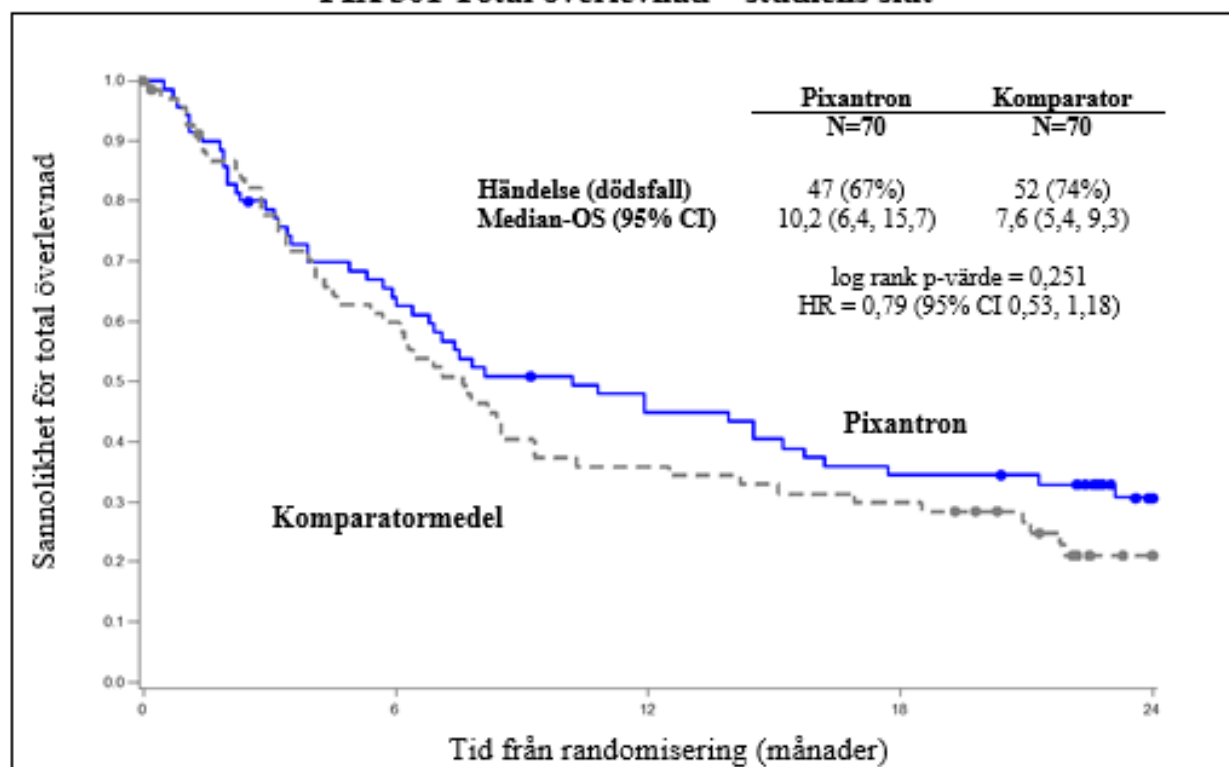
Patienter som behandlats med Pixuvri uppvisade 40 % förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med patienter som behandlats med komparatormedel med 2,7 månader längre medianvärde för PFS (riskkvot (HR)=0,60, logrank p=0,005) (se figur 1 nedan).

Medianvärdet för total överlevnad för patienter som behandlats med Pixuvri var 2,6 månader längre än för patienter som behandlats med komparator (HR=0,79, logrank p=0,25) (se figur 2 nedan).

Figur 1
PIX301 Progressionsfri överlevnad – studiens slut



Figur 2
PIX 301 Total överlevnad – studiens slut



Hos patienter som förbehandlats med rituximab framgick ändå överlägsna behandlingsfördelar med Pixuvri jämfört med komparatorn i resultaten för total svarsfrekvens (31,6 % med Pixuvri mot 17,9 % med komparatorn) och medianen för progressionsfri överlevnad (3,3 månader med Pixuvri mot 2,5 månader med komparatorn). Pixuvris nytta har dock inte fastställts vid användning som minst femte linjens behandling hos patienter som är refraktära mot den senaste behandlingen, och bara mycket begränsade uppgifter finns för denna patientgrupp.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Pixuvri för alla grupper av den pediatrika populationen vid behandling av non-Hodgkins lymfom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter intravenös administrering nådde plasmakoncentrationen av pixantron maximal koncentration vid slutet av infusionen och gick sedan ned flerexponentiellt. Farmakokinetiken för Pixuvri var dosberoende inom dosintervallet 3 mg/m² till 105 mg/m² och inga större skillnader iaktogs när läkemedlet gavs som monoterapi eller i kombinationsstudier. Genomsnittlig exponering som monoterapi:

Pixuvridos (mg/m ²)	Antal patienter	AUC (0-24h) (ng.tim/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

Vid en analys av PK-data på populationsnivå för en registrerad måldos på 50 mg/m² pixantron var 28-dagarscykelns medianexponering 6320 ng.tim/ml (90 % CI, 5990-6800 ng.tim/ml), för 3 doser / 4 veckors cykel.

Distribution

Pixuvri har en stor distributionsvolym på 25,8 l och är bundet till plasmaproteiner till cirka 50 %.

Metabolism

Acetylerade metaboliter är pixantrons främsta metabola produkter. *In vitro*-omvandling av pixantron till de acetylerade metaboliterna genom antingen NAT1 eller NAT2 var dock mycket begränsad. Den kemiska föreningen utsöndrades huvudsakligen oförändrad i mänskligt urin, och mycket små mängder av fas I och fas II

acetylerade metaboliter påträffades. Metabolism verkar därför inte vara en betydande elimineringsväg för pixantron. Acetylerade metaboliter var farmakologiskt inaktiva och metabolt stabila.

Eliminering

Pixantron har en måttlig till hög total plasmaclearance på 72,7 l/tim och en låg renal utsöndring som står för mindre än 10 % av den administrerade dosen under 0–24 timmar. Den terminala halveringstiden låg i intervallet 14,5 till 44,8 tim med ett genomsnitt på $23,3 \pm 8,0$ (n=14, CV=34 %) och ett medianvärde på 21,2 tim. Till följd av begränsad renal clearance sker plasmaclearance huvudsakligen utanför njurarna. Pixuvri kan metaboliseras i levern och/eller utsöndras i gallan. Eftersom metabolismen verkar vara begränsad kan utsöndring av oförändrat pixantron i gallan vara den främsta elimineringsvägen. Hepatiskt clearance följer det hepatiska plasmaflödet, vilket tyder på en hög hepatisk extraktionskvot och därför effektiv eliminering av den verksamma modersubstansen. Leverns upptag av pixantron medieras möjligen av aktiva OCT1-transportörer och dess utsöndring via gallan av P-gp och BCRP.

Pixantron hade bara svag eller ingen kapacitet att hämma transportmekanismen P-gp, BCRP och BSEP *in vitro*.

Pixantron hämmade faktiskt OCT1-medierad metformintransport *in vitro*, men förväntas inte hämma OCT1 *in vivo* vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Pixantron var en dålig hämmare av upptagstransportörerna OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro*.

Linjäritet/icke-linjäritet

Pixantrons farmakokinetik visade sig vara linjär inom ett brett intervall av doser, från 3 mg/m² till 105 mg/m².

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

En relation mellan plasmaexponering för pixantron och neutrofilantal har observerats.

Prekliniska uppgifter

Efter en enskild intravenös administrering av Pixuvri vid 29 mg/kg och 38 mg/kg sågs plötsliga dödsfall hos möss (114 mg/m², LD10). Sänkta halter av vita och röda blodkroppar och förändringar av benmärg, mjälte, njure och testiklar observerades. Liknande fynd rapporterades i råttor, och i hundar vid 116 mg/m². Hos hundar uppstod takykardi och EKG-förändringar direkt efter behandling.

I studier vid upprepado dosering hos möss, råttor och hundar var de främsta fynden myelotoxicitet, nefrotoxicitet (utom i hundar) och testikelskador.

Pixuvri som gavs till hundar vid 0,5 till 0,9 mg/kg under sex cykler ledde inte till mortalitet eller allvarliga kliniska tecken, såsom EKG- eller kroppsviktsförändringar. Vad gäller minskning av antalet vita blodkroppar och trombocyter (reversibel) och lymfoid reduktion (mjälte och thymus) var hannar känsligare för behandling, liksom vad gäller den tydliga toxiciteten för fortplantningsorganen, såsom förväntas av ett cytotoxiskt medel. Förutom en övergående ökning av exponeringen hos honor efter den tredje cykeln fanns inga tydliga skillnader i de farmakokinetiska parametrarna. Hannar uppvisade dock något högre exponering än honor.

Hos hundar påverkades inte hjärtat av behandling, eftersom det varken sågs EKG-förändringar vid olika behandlingstidpunkter eller hjärtförändringar i allmän patologi och histopatologi. Njurfunktion och -histologi var likaså opåverkade i både 4- och 26-veckorsstudierna.

Pixuvris kardiotoxiska potential jämfört med ekviaktiva doser av doxorubicin och mitoxantron utvärderades på behandlingsnaiva möss som förbehandlats med doxorubicin. Pixantrondimaleat upp till 27 mg/kg gavs två gånger i veckan i 4 veckor utan att inducera några kardiotoxiska effekter, medan mitoxantron som förväntat var kardiotoxiskt vid alla testade doser (0,6, 1,6 och 1,5 mg/kg). Lätt nefropati inducerades av Pixuvri. Minimal kardiotoxicitet av Pixuvri demonstrerades dessutom med upprepade behandlingscykler vid samma doser.

Genotoxicitetsstudier bekräftade potentialen för klastogena effekter i däggdjursceller *in vitro* och *in vivo*. Pixuvri var mutagent i Ames-testet, ökade antalet kromosomaberrationer i mänskliga lymfocyter, och ökade frekvensen av mikrokärnor *in vivo*.

Pixuvri gav upphov till toxicitet hos moder och foster i råttor och kaniner, också vid så låg dos som 1,8 mg/kg som gavs på 9–11:e dagen av dräktigheten, medan högre doser ledde till bortstötningar och total resorption av foster. Embryotoxicitet kännetecknades av nedsatt genomsnittlig fostervikt, fostermisbildningar och ofullständig eller försenad fosterossifikation. Inga långsiktiga djurstudier har utförts för att fastställa Pixuvris karcinogena potential. Ingen lokal toleransstudie har utförts.

Pixuvri har visats ge upphov till fototoxiska effekter på 3T3-celler *in vitro*.

I en studie av kolonibildande enheter på möss överensstämde myelotoxiciteten av Pixuvri och mitoxantron som administrerats vid deras LD10 (pixantrondimaleat 38 mg/kg och mitoxantron 6,1 mg/kg).

Innehåll

En injektionsflaska innehåller pixantrondimaleat motsvarande 29 mg pixantron, natriumklorid, laktosmonohydrat, natriumhydroxid (för pH-justering) och saltsyra (för pH-justering).

Efter beredning innehåller varje ml koncentrat pixantronmaleat motsvarande 5,8 mg pixantron.

En injektionsflaska innehåller 39 mg natrium. Efter beredning och spädning innehåller detta läkemedel cirka 1 g (43 mmol) natrium per dos, motsvarande 50 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C).

Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Färdigberedd och utspädd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid rumstemperatur (15°C till 25°C) när lösningen utsattes för dagsljus i standardinfusionspåsar av polyetylen (PE).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider vid användning och förhållanden före användning som normalt inte får överstiga 24 timmar vid 2°C till 8°C, om inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

Beredning och spädning

Utför aseptisk beredning av varje injektionsflaska på 29 mg med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Det frystorkade pulvret bör vara fullständigt löst inom 60 sekunder efter skakning. Detta ger en mörkblå lösning med en koncentration av pixantron på 5,8 mg/ml.

Dra aseptiskt upp den volym som krävs för den aktuella dosen (baserat på 5,8 mg/ml koncentration) och för över till en 250 ml infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Den slutgiltiga koncentrationen av pixantron i infusionspåsen ska understiga 580 mikrogram/ml baserat på tillförsel av det beredda läkemedlet. Kompatibilitet med andra spädningsvätskor är inte fastställd. Efter överföringen ska innehållet i infusionspåsen blandas ordentligt. Blandningen ska vara en klar och mörkblå lösning.

In-line-filter av polyetersulfon med 0,2 µm porstorlek ska användas under administrering av Pixuvri-lösningen efter spädning.

Pixuvri är ett cytotoxiskt medel. Undvik kontakt med hud eller ögon. Använd handskar, masker och skyddsglasögon vid hantering av Pixuvri och under dekontaminering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Pixuvri är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall, däribland material som använts till beredning, spädning och administrering, ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska medel.

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 29 mg (mörkblått frystorkat pulver)

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF