



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin.

Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 2,2 mg/ml Daunorubicin und 5 mg/ml Cytarabin, im Molverhältnis 1:5 in fester Kombination in Liposomen verkapselt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Violettes Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vyxeos liposomal ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapieassoziiertes akuter myeloidischer Leukämie (t-AML) oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML-MRC).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vyxeos liposomal sollte unter Aufsicht eines in der Anwendung von chemotherapeutischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes eingeleitet und überwacht werden.

Vyxeos liposomal hat eine andere Dosierung als Daunorubicin-Injektionen und Cytarabin-Injektionen und darf nicht gegen andere Daunorubicin- und/oder Cytarabinhaltige Produkte ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Vyxeos liposomal wird anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten nach folgendem Schema dosiert:

Tabelle 1: Dosis und Dosierungsschema für Vyxeos liposomal

Therapie	Dosierungsschema
Erste Induktion	Daunorubicin 44 mg/m ² und Cytarabin 100 mg/m ² an den Tagen 1, 3 und 5
Zweite Induktion	Daunorubicin 44 mg/m ² und Cytarabin 100 mg/m ² an den Tagen 1 und 3
Konsolidierung	Daunorubicin 29 mg/m ² und Cytarabin 65 mg/m ² an den Tagen 1 und 3

Empfohlenes Dosierungsschema für die Remissionsinduktion

Das empfohlene Dosierungsschema für Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m², intravenös über 90 Minuten angewendet, ist:

- an den Tagen 1, 3 und 5 als erster Zyklus der Induktionstherapie.

- an den Tagen 1 und 3 als nachfolgender Zyklus der Induktionstherapie, falls erforderlich.

Ein nachfolgender Induktionszyklus kann bei denjenigen Patienten angewendet werden, die keine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigen. Zum Erreichen eines normal erscheinenden Knochenmarks kann mehr als ein Induktionszyklus erforderlich sein. Die Beurteilung des Knochenmarks nach der Erholung vom vorigen Zyklus der Induktionstherapie entscheidet darüber, ob ein weiterer Induktionszyklus erforderlich ist. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert oder bis die Erkrankung fortschreitet bis zu einem Maximum von 2 Induktionszyklen.

Empfohlenes Dosierungsschema für die Konsolidierung

Der erste Konsolidierungszyklus sollte 5 bis 8 Wochen nach Beginn der letzten Induktion angewendet werden.

Das empfohlene Dosierungsschema für Vyxeos liposomal 29 mg/65 mg/m², intravenös über 90 Minuten angewendet, ist:

- an den Tagen 1 und 3 als nachfolgender Zyklus der Konsolidierungstherapie, falls erforderlich.

Eine Konsolidierungstherapie wird für Patienten empfohlen, die eine Remission erreicht haben und die eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von > 500/μl und eine Thrombozytenzahl von > 50.000/μl ohne inakzeptable Toxizität erreicht haben. Bei Patienten, die innerhalb von 5 bis 8 Wochen nach Beginn der ersten Konsolidierung keine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigen, kann anschließend eine weitere Konsolidierung durchgeführt werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert oder bis die Erkrankung fortschreitet bis zu einem Maximum von 2 Konsolidierungszyklen.

Empfohlene Dosisanpassungen während der Behandlung

Die Patienten sollten auf hämatologische Reaktionen und Toxizitäten überwacht werden.

Falls nötig, sollte die Anwendung verzögert oder dauerhaft abgesetzt werden, wie unten beschrieben.

Die Patienten können gegen Übelkeit und Erbrechen vorbehandelt werden. Vor der Einleitung von Vyxeos liposomal sollte eine anti-hyperurikämische Therapie (z. B. Allopurinol) in Betracht gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Bei leichten Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. leichtes Hitzegefühl, Hautausschlag, Juckreiz) sollte die Behandlung abgebrochen und der Patient überwacht werden, einschließlich der Überwachung der Vitalfunktionen. Sobald die Symptome abgeklungen sind, sollte die Behandlung langsam wieder aufgenommen werden. Dabei sollte die Infusionsrate halbiert und Diphenhydramin (20–25 mg) sowie Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden.

Bei mäßigen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. mäßiger Hautausschlag, Hitzegefühl, leichte Atemnot, Brustkorbbeschwerden) sollte die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin (20–25 mg oder Äquivalent) und Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden. Die Infusion sollte nicht wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient erneut behandelt wird, sollte Vyxeos liposomal in der gleichen Dosis und Infusionsrate mit Prämedikation gegeben werden.

Bei schweren/lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. eine den Einsatz von Vasopressoren erfordernde Hypotonie, Angioödem, Bronchodilatationstherapie erfordernde Atemnot, generalisierte Urtikaria) muss die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin (20–25 mg) und Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden, und falls angezeigt, sollten zusätzlich Epinephrin (Adrenalin) oder Bronchodilatoren gegeben werden. Die Infusion nicht wieder aufnehmen und keine erneute Behandlung beginnen. Die Behandlung mit Vyxeos liposomal ist dauerhaft abzubrechen. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kardiotoxizität

Vor Beginn der Behandlung wird eine Beurteilung der Herzfunktion empfohlen, insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko für kardiale Toxizität. Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Kardiomyopathie entwickeln, sollte die Behandlung mit Vyxeos liposomal abgesetzt werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn eine geplante Dosis von Vyxeos liposomal versäumt wird, sollte die Dosis so schnell wie möglich gegeben und der Dosierungsplan unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht (Kreatinin-Clearance [CrCL] 60 ml/min bis 89 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Gleichung [C-G]), mäßig (CrCL 30 ml/min bis 59 ml/min) oder stark (CrCL < 30 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos liposomal bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung, die mit Dialyse behandelt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel kleiner oder gleich 50 μmol/l ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von Vyxeos liposomal bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die zu einem Bilirubinspiegel von mehr als 50 μmol/l führen. Vyxeos liposomal sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Vyxeos liposomal wurde außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete bei Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen im Alter von 1–21 Jahren mit rezidivierender AML in Studien untersucht. Aufgrund der geringen Größe dieser Studien ist es nicht möglich, daraus zu folgern, dass der Nutzen der Anwendung die Risiken überwiegt.

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Vyxeos liposomal ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es darf nicht intramuskulär, intrathekal oder subkutan angewendet werden.

Vyxeos liposomal wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten angewendet. Um das Risiko einer Gewebnekrose zu vermeiden, sollte darauf geachtet werden, dass keine Paravasate entstehen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Andere Daunorubicin- und/oder Cytarabin-haltige Produkte

Vyxeos liposomal darf nicht mit anderen Daunorubicin und/oder Cytarabin-haltigen Arzneimitteln ausgetauscht oder abgewechselt werden. Aufgrund erheblicher Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern unterscheiden sich die Empfehlungen für die Dosis und das Dosierungsschema von Vyxeos liposomal von denen für Daunorubicinhydrochlorid-Injektionen, Cytarabin-Injektionen, Daunorubicincitrat-Liposomen-Injektionen und Cytarabin-Liposomen-Injektionen. Der Arzneimittelname und die Dosis müssen vor der Anwendung überprüft werden, um Dosierungsfehler zu vermeiden.

Schwere Myelosuppression

Schwere Myelosuppression (einschließlich tödlicher Infektionen und hämorrhagischer Ereignisse) wurde bei Patienten nach der Anwendung einer therapeutischen Dosis von Vyxeos liposomal berichtet. Schwere oder tödliche hämorrhagische Ereignisse, einschließlich tödlicher Blutungen des Zentralnervensystems (ZNS), die mit einer schweren Thrombozytopenie einhergehen, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Vyxeos liposomal behandelt wurden. Vor Therapiebeginn sollten die Blutwerte beurteilt werden. Während der Behandlung mit

Vyxeos liposomal sollten die Patienten sorgfältig auf mögliche klinische Komplikationen durch Myelosuppression überwacht werden. Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Vyxeos liposomal kann die Zeit bis zur Erholung der ANC und der Thrombozyten verlängert sein und eine zusätzliche Überwachung erfordern.

Solange eine starke Neutropenie besteht, können prophylaktisch Antiinfektiva (einschließlich antibakterieller Mittel, Virostatika und Antimykotika) gegeben werden, bis sich der ANC-Wert auf 500/µl oder höher erholt hat. Beim Auftreten von myelosuppressiven Komplikationen sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden, z. B. Antiinfektiva, koloniestimulierende Faktoren oder Transfusionen. Die Blutwerte sollten bis zur Erholung regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiotoxizität

Kardiotoxizität ist ein bekanntes Risiko einer Anthracyclinbehandlung. Eine vorherige Therapie mit Anthracyclinen (dies schließt auch die Patienten ein, die zuvor die empfohlenen maximalen kumulierten Dosen von Doxorubicin oder Daunorubicinhydrochlorid erhalten haben), eine vorbestehende Herzerkrankung (einschließlich einer beeinträchtigten Herzfunktion), eine frühere Strahlentherapie des Mediastinums oder die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Produkten kann das Risiko einer durch Daunorubicin induzierten Herztoxizität erhöhen.

In zwei einarmigen Studien bei 65 zuvor mit Anthracyclin behandelten Kindern mit rezidivierender oder refraktärer AML, die einen einzelnen Induktionszyklus (Zyklus 1) Vyxeos liposomal erhielten, wurden Herzerkrankungen (einschließlich Sinustachykardie, QT-Verlängerung und verkleinerte Auswurfraction) beobachtet. Mehrere weitere Langzeit-Behandlungsstudien mit Anthracyclin/Anthracendion bei Kindern legen ebenfalls nahe, dass kongestive Kardiomyopathien mit einer Latenz von vielen Jahren auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht-liposomales Daunorubicin in kumulierten Gesamtdosen von > 550 mg/m² wurden mit einer erhöhten Inzidenz von behandlungsbedingter kongestiver Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Bei Patienten, die eine Strahlentherapie des Mediastinums erhalten haben, scheint dieser Grenzwert niedriger (400 mg/m²) zu sein. Der Zusammenhang zwischen der kumulierten Vyxeos liposomal-Dosis und dem Risiko einer kardialen Toxizität wurde nicht bestimmt. Die kumulierte Gesamtexposition gegenüber Daunorubicin ist in der Tabelle unten beschrieben.

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn die Herzfunktion mittels Elektrokardiogramm (EKG) und einer quantitativen Radionuklid-ventrikulographie/Herzbinnenraumszintigraphie (MUGA) oder einer Echokardiographie (ECHO) zu beurteilen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte kardiale Toxizität. Die Herzfunktion sollte engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion sollte die Behandlung mit Vyxeos liposomal abgebrochen werden, es sei denn, der Vorteil einer eingeleiteten oder fortgesetzten Behandlung überwiegt das Risiko (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Empfängnisverhütung und Schwangerschaft

Die Patientinnen sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Vyxeos liposomal eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männliche und weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis von Vyxeos liposomal noch 6 Monate lang eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Mit Daunorubicin und Cytarabin sind schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen berichtet worden.

Bei mäßigen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. mäßiger Ausschlag, Hitzegefühl, leichte Atemnot, Brustkorbbeschwerden) sollte die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin (20–25 mg oder Äquivalent) und Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden. Die Infusion sollte nicht wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient erneut behandelt wird, sollte Vyxeos liposomal mit der gleichen Dosis und Infusionsrate und mit Prämedikation gegeben werden.

Bei schweren/lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. eine den Einsatz von Vasopressoren erfordernde Hypotonie, Angioödem, eine Bronchodilatationstherapie erfordernde Atemnot, generalisierte Urtikaria) muss die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin (20–25 mg) und Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden, und falls angezeigt, sollten zusätzlich Epinephrin (Adrenalin) oder Bronchodilatoren gegeben werden. Die Infusion sollte nicht wieder aufgenommen werden und es sollte keine erneute Behandlung begonnen werden. Die Behandlung mit Vyxeos liposomal ist dauerhaft abzubrechen. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Tabelle 2: Kumulierte Exposition gegenüber Daunorubicin pro Vyxeos liposomal-Therapiezyklus

Therapie	Daunorubicin pro Dosis	Anzahl Dosen pro Zyklus	Daunorubicin pro Zyklus
Erste Induktion	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Zweite Induktion	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Einzelne Konsolidierung	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Gewebnekrose

Daunorubicin wurde mit lokaler Gewebnekrose an Paravasationsstellen des Arzneimittels in Verbindung gebracht. In klinischen Studien mit Vyxeos liposomal trat 1 Paravasationsereignis auf, es wurde jedoch keine Nekrose beobachtet. Es sollte darauf geachtet werden, dass bei der Gabe von Vyxeos liposomal keine Paravasation entsteht. Vyxeos liposomal darf nur intravenös angewendet werden. Es darf nicht intramuskulär, intrathekal oder subkutan angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Leberfunktion kann das mit Daunorubicin und Cytarabin assoziierte Toxizitätsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, die Leberfunktion vor der Gabe von Vyxeos liposomal und regelmäßig während der Behandlung mittels konventioneller klinischer Labortests zu beurteilen. Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos liposomal bei Patienten mit prätherapeutischen Serum-Bilirubinwerten > 50 µmol/l oder mit terminaler Nierenerkrankung, die mit Dialyse behandelt wird. Vyxeos liposomal sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2).

Labortests

Vyxeos liposomal kann eine Hyperurikämie infolge einer schnellen Lyse der leukämischen Zellen hervorrufen. Der Harnsäurespiegel im Blut sollte überwacht und im Falle einer Hyperurikämie eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Wilson-Krankheit oder andere kupferbedingte Erkrankungen in der Vorgeschichte

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Kupfergluconat, was 14 mg elementarem Kupfer entspricht. Bei Patienten mit Wilson-Krankheit oder einer anderen kupferbedingten Erkrankung in der Vorgeschichte sollte Vyxeos liposomal nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 6.1). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer akuten Kupfertoxizität ist Vyxeos liposomal abzusetzen.

Immunsuppressoriale Wirkungen/Erhöhte Infektionsanfälligkeit

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch Chemotherapeutika immungeschwächt sind, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Vyxeos liposomal erhalten, muss eine Impfung mit Lebendimpfstoffen vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe dürfen angewendet werden; allerdings ist ein vermindertes Ansprechen auf diese Impfstoffe möglich.

Gastrointestinale Mukositis und Diarrhö

Es ist zu berücksichtigen, dass die Aufnahme von oraler Begleitmedikation durch die häufig in Verbindung mit einer intensiven Chemotherapie auftretende gastrointestinale Mukositis und/oder Diarrhö erheblich beeinflusst werden kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Vyxeos liposomal wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die Abgabe von Daunorubicin und Cytarabin in der liposomalen Formulierung von Vyxeos liposomal sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen verringern, da die systemischen freien Konzentrationen von Daunorubicin und Cytarabin viel niedriger sind als bei Anwendung der nicht-liposomalen Formulierung.

Kardiotoxische Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Wirkstoffen kann das Risiko einer Kardiotoxizität erhöhen. Die Anwendung von Vyxeos liposomal bei Patienten, die zuvor Doxorubicin erhalten haben, erhöht das Risiko einer Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4). Vyxeos liposomal darf nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen angewendet werden, sofern die Herzfunktion des Patienten nicht engmaschig überwacht wird.

Hepatotoxische Wirkstoffe

Hepatotoxische Arzneimittel können die Leberfunktion beeinträchtigen und die Toxizität erhöhen. Da Daunorubicin von der Leber metabolisiert wird, können durch Begleittherapien hervorgerufene Veränderungen der Leberfunktion den Metabolismus, die Pharmakokinetik, die therapeutische Wirksamkeit und/oder die Toxizität von Vyxeos liposomal beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Wenn Vyxeos liposomal zusammen mit hepatotoxischen Mitteln verabreicht wird, sollte die Leberfunktion häufiger überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitGebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Um eine Schwangerschaft auszuschließen, sollten Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung mit Vyxeos liposomal einen Schwangerschaftstest durchführen. Sowohl männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter als auch weibliche Patienten sollten während der Behandlung und nach der letzten Dosis von Vyxeos liposomal noch 6 Monate lang eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos liposomal bei Schwangeren vor. Aufgrund der Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien und des Wirkmechanismus sollte Vyxeos liposomal nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung und rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Vyxeos liposomal schwanger wird, muss sie über die potenziellen Risiken für den Fetus informiert werden. In jedem Fall werden eine kardiologische Untersuchung und ein Blutbild bei Feten und Neugebore-

nen empfohlen, deren Mütter während der Schwangerschaft behandelt wurden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vyxeos liposomal in die Muttermilch übergeht. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Kindern durch Vyxeos liposomal sollte Frauen geraten werden, während der Vyxeos liposomal-Therapie nicht zu stillen.

Fertilität

Präklinische Befunde deuten darauf hin, dass die männliche Fertilität durch eine Behandlung mit Vyxeos liposomal beeinträchtigt werden kann (siehe Abschnitt 5.3).

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

Vyxeos liposomal hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Vyxeos liposomal wurde über Ermüdung und Schwindelgefühl berichtet. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (UAWs) waren Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag (66,9%), febrile Neutropenie (63,5%), Ödem (52,3%), Diarrhö/Kolitis (49,9%), Mukositis (49,9%), Ermüdung (46,4%), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (44,5%), Abdominalschmerz (36,3%), verminderter Appetit (33,9%), Husten (33,9%), Kopfschmerz (32,3%), Schüttelfrost (31,2%), Arrhythmie (30,4%), Fieber (29,6%), Schlafstörungen (25,1%) und Hypotonie (23,7%).

Die schwerwiegendsten und am häufigsten auftretenden UAWs waren Infektion (58,7%), Kardiotoxizität (18,7%) und Blutung (13,1%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der Tabelle auf Seite 4 sind die UAWs in der entsprechenden Kategorie und mit der höchsten Häufigkeit aufgeführt, wie sie in den der wichtigsten klinischen Studien beobachtet wurden.

Die Häufigkeit wird wie folgt angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Zur Klassifikation von UAWs der Schweregrade 3–5 ist eine umfassende Liste beim NCI unter NCI CTCAE verfügbar. Die Toxizität wird mit spezifischen Parametern je nach betroffenem Organsystem als leicht (Grad 1), mäßig (Grad 2), schwer (Grad 3) oder lebensbedrohlich (Grad 4) eingestuft. Zur Bezeichnung eines Todesfalls wird für einige der Kriterien „Tod“ (Grad 5) verwendet.

Tabelle 3: UAWs, die in klinischen Studien bei den mit Vyxeos liposomal behandelten Patienten (n = 375) berichtet wurden

Systemorganklasse	UAWs/Häufigkeit (%)	UAWs der Schweregrade 3–5/Häufigkeit (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Infektion (78,1)	Sehr häufig Infektion (58,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Febrile Neutropenie (63,5) Häufig Thrombozytopenie (4,5) Neutropenie (3,7) Anämie (3,2)	Sehr häufig Febrile Neutropenie (62,4) Häufig Thrombozytopenie (3,7) Neutropenie (3,5) Anämie (2,1)
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag) (66,9)	Häufig Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag) (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig Tumorlyse-Syndrom (7,5)	Häufig Tumorlyse-Syndrom (2,7)
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Schlafstörungen (25,1) Angstgefühl (17,3) Delir (15,5)	Häufig Delir (2,4) Gelegentlich Schlafstörungen (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerz (32,3) Schwindelgefühl (23,2)	Häufig Kopfschmerz (1,1) Gelegentlich Schwindelgefühl (0,8)
Augenerkrankungen	Sehr häufig Sehverschlechterung (10,4)	Gelegentlich Sehverschlechterung (0,3)
Herzkrankungen	Sehr häufig Kardiotoxizität (72) Arrhythmie ^a (30,4) Brustkorbschmerz (17,6)	Sehr häufig Kardiotoxizität (18,7) Häufig Arrhythmie ^a (4,3) Brustkorbschmerz (1,9)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Blutung (69,1) Hypotonie (23,7) Hypertonie (17,3)	Sehr häufig Blutung (13,1) Häufig Hypertonie (6,9) Hypotonie (4,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe (36,5) Husten (33,9) Pleuraerguss (13,9)	Sehr häufig Dyspnoe (13,1) Gelegentlich Pleuraerguss (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit (51,7) Diarrhö/Kolitis (49,9) Mukositis (49,9) Obstipation (42,7) Abdominalschmerz (36,3) Appetit vermindert (33,9) Erbrechen (27,7) Häufig Dyspepsie (9,6)	Häufig Diarrhö/Kolitis (6,1) Abdominalschmerz (2,9) Mukositis (2,1) Appetit vermindert (1,6) Obstipation (1,1) Übelkeit (1,1) Gelegentlich Dyspepsie (0,5) Erbrechen (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Pruritus (17,3) Hyperhidrosis (10,1) Häufig Nächtliche Schweißausbrüche (8,3) Alopezie (3,2) Gelegentlich Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (0,8)	Gelegentlich Hyperhidrosis (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (44,5)	Häufig Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (5,1)

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Wegen der unter Vyxeos liposomal auftretenden Neutropenie waren Infektionen verschiedener Art sehr häufige UAWs. In der klinischen Studienpopulation waren Pneumonie, Sepsis und Bakteriämie die am häufigsten auftretenden schwerwiegenden Infektions-UAWs. Die Inzidenz von Infektionsereignissen betrug 78,1 %; die Inzidenz von nicht schwerwiegenden Infektionsereignissen betrug 73,1 %; die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionsereignissen betrug 28,5 %; die Inzidenz von Infektionen, die zu einem Therapieabbruch führten, betrug 0,5 %. Die Inzidenz tödlicher Infektionen betrug 6,9 %. Die aufgetretenen tödlichen Infektionen waren Sepsis und Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungen

Wegen der unter Vyxeos liposomal auftretenden Thrombozytopenie wurden in den klinischen Studien verschiedene Blutungsereignisse beobachtet. Das häufigste Blutungsereignis war Epistaxis, und die Mehrzahl dieser Ereignisse wurde als nicht schwerwiegend betrachtet (29,1 %). Die Inzidenz von Blutungsereignissen betrug 69,1 %; die Inzidenz von nicht schwerwiegenden Blutungsereignissen betrug 67,2 %; die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen betrug 5,6 %; die Inzidenz von Blutungsereignissen, die zum Therapieabbruch führten, betrug 0. Die Inzidenz von tödlichen Blutungsereignissen betrug 2,1 %. Schwerwiegende oder tödliche Blutungsereignisse, einschließlich tödlicher ZNS-Blutungen, die mit einer schweren Thrombozytopenie einhergehen, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Vyxeos liposomal behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiotoxizität

In den klinischen Studien mit Vyxeos liposomal wurden Fälle von Kardiotoxizität beschrieben. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden UAWs waren verminderte Auswurfraction und kongestives Herzversagen. Kardiotoxizität ist ein bekanntes Risiko einer Anthracyclinbehandlung. Die Inzidenz aller Kardiotoxizitätsereignisse betrug 72,0 %; die Inzidenz nicht schwerwiegender Kardiotoxizitätsereignisse betrug 68,5 %; die Inzidenz schwerwiegender Kardiotoxizitätsereignisse betrug 9,1 %; die Inzidenz von Kardiotoxizitätsereignissen, die zum Therapieabbruch führten, betrug 0,5 %. Die Inzidenz tödlicher Kardiotoxizitätsereignisse betrug 0,5 %. Herzstillstand wurde als ein tödliches Ereignis berichtet; bei dem Patienten waren Thrombozytopenie und Neutropenie aufgetreten, die zum Herzstillstand beitrugen (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit

In den klinischen Studien mit Vyxeos liposomal waren Überempfindlichkeitsreaktion sehr häufige UAWs. Die am häufigsten berichtete Überempfindlichkeits-UAW war Ausschlag, und die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend (38,9 %). Die Inzidenz aller Überempfindlichkeitsereignisse betrug 66,9 %; die Inzidenz nicht schwerwiegender Überempfindlichkeitsereignisse betrug 66,9 %; die Inzidenz nicht schwerwiegender Überempfindlichkeitsereignisse betrug 66,9 %; die Inzidenz nicht schwerwiegender Überempfindlichkeitsereignisse betrug 66,9 %.



Fortsetzung Tabelle 3

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig Niereninsuffizienz (10,4)	Häufig Niereninsuffizienz (6,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Ödem (52,3) Ermüdung (46,4) Schüttelfrost (31,2) Fieber (29,6)	Sehr häufig Ermüdung (10,4) Häufig Fieber (3,2) Ödem (2,7) Gelegentlich Schüttelfrost (0,3)

^a Die Gruppenbezeichnung Arrhythmie beinhaltet Vorhofflimmern, Bradykardie, und die am häufigsten berichtete Arrhythmie war Tachykardie.

eignisse betrug 66,4 %, davon waren 38,9 % Ausschlag. Die Inzidenz schwerwiegender Überempfindlichkeitsereignisse betrug 1,1 %; die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsereignissen, die zum Therapieabbruch führten, betrug 0. Die Häufigkeit von tödlichen Überempfindlichkeitsereignissen betrug 0 (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Vyxeos liposomal bei 38 pädiatrischen Patienten mit rezidivierter AML in Studie AAML 1421 ähnelte im Großen und Ganzen dem, das bei erwachsenen Patienten in der zugelassenen Indikation mit neu erfolgter AML-Behandlung mit Vyxeos liposomal beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.2). Zu den in Studie AAML 1421 beobachteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten, die von den bei erwachsenen Patienten beobachteten abwichen oder stärker waren (unter Berücksichtigung der Einschränkungen bei Vergleichen zwischen Studien) gehörten makulo-papulöser Ausschlag (47,4 %), QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (28,9 %), Early-Onset-Kardiotoxizität (definiert als > 10%ige LVEF-Abnahme bis Abschluss-LVEF < 50 % LVEF; 21 %), schwere Hypokaliämie (13,2 %), Hyperglykämie (7,9 %) und erhöhte ALT (7,9 %). Hypertonie wurde bei 18,2 % dieser pädiatrischen Patienten beobachtet.

Es stehen keine pädiatrischen Langzeit-Sicherheitsdaten über die Dauer der Studie (26 Monate) hinaus zur Verfügung. Daher gibt es keine pädiatrischen Sicherheitsdaten zur Langzeit-Kardiotoxizität von Vyxeos liposomal, einschließlich der Langzeit-Kardiotoxizität bei Anwendung von Dosen oberhalb der maximalen kumulierten Lebenszeitdosis von Anthracyclinen. Die Auswirkungen einer Behandlung mit Vyxeos liposomal auf Wachstum und Reifung sind nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Erfahrungen im Umgang mit Überdosierungen bei Patienten. Im Falle einer Überdosierung wird eine Verschlimmerung der Nebenwirkungen von Vyxeos liposomal erwartet, und bis zur Genesung des Patienten ist eine unterstützende Behandlung (einschließlich Antiinfektiva, Blut- und Blutplättchentransfusionen, koloniestimulierender Faktoren und gegebenenfalls Intensivpflege) angezeigt. Der Patient ist im Therapieverlauf sorgfältig auf Anzeichen von Kardiotoxizität zu überwachen und je nach klinischer Indikation entsprechend unterstützend zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Kombinationen von antineoplastischen Mitteln, Cytarabin und Daunorubicin, ATC-Code: L01XY01.

Wirkmechanismus

Vyxeos liposomal ist eine liposomale Formulierung einer festen Kombination von Daunorubicin und Cytarabin im Molverhältnis 1:5. Es hat sich *in vitro* und *in vivo* gezeigt, dass ein Molverhältnis von 1:5 die synergistische Antitumoraktivität bei AML maximiert.

Daunorubicin hat eine antimittotische und zytotoxische Aktivität. Diese basiert auf der Bildung von Komplexen mit DNA, einer Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität, einer Hemmung der DNA-Polymerase-Aktivität, einer Beeinflussung der Regulation der Genexpression und der Produktion von DNA-schädigenden freien Radikalen.

Cytarabin ist ein zellzyklusphasenspezifisches antineoplastisches Mittel, das nur während der S-Phase der Zellteilung wirkt. Intrazellulär wird Cytarabin in Cytarabin-5-Triphosphat (Ara-CTP) umgewandelt, den aktiven Metaboliten. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig bekannt, Ara-CTP wirkt anscheinend vor allem durch eine Hemmung der DNA-Synthese. Der Einbau in die DNA und RNA könnte ebenfalls zur Zytotoxizität von Cytarabin beitragen. Cytarabin ist zytotoxisch für proliferierende Säugetierzellen in Kultur.

Vyxeos liposomal-Liposomen weisen eine verlängerte Plasma-Halbwertszeit nach intravenöser Infusion auf. Dabei bleiben mehr als 99 % des Daunorubicins und des Cytarabins im Plasma in den Liposomen verkapselt.

Die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML wurde in einer einzelnen kontrollierten klinischen Studie (Studie 301) beurteilt und die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierter AML wurde in einer einzelnen klinischen Studie (AAML 1421) beurteilt.

Die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML wurde in einer einzelnen kontrollierten klinischen Studie (Studie 301) beurteilt und die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierter AML wurde in einer einzelnen klinischen Studie (AAML 1421) beurteilt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML wurde in einer einzelnen kontrollierten klinischen Studie (Studie 301) beurteilt und die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierter AML wurde in einer einzelnen klinischen Studie (AAML 1421) beurteilt.

Studie 301 bei Patienten mit unbehandeltem Hochrisiko-AML

Die Studie 301 war eine randomisierte, multizentrische, offene, Parallelgruppen-Überlegenheitsstudie der Phase 3, in der Vyxeos liposomal gegenüber einer Standardkombination von Cytarabin und Daunorubicin (7 + 3) bei 309 Patienten im Alter von 60 bis 75 Jahren mit unbehandeltem Hochrisiko-AML beurteilt wurde. Patienten mit den folgenden AML-Subtypen wurden in die Studie aufgenommen: therapieassoziierte (t-AML), Myelodysplasie-AML (MDS AML) und chronische myelomonozytäre Leukämie-AML (CMML AML) mit dokumentierter Vorgeschichte von MDS oder CMML vor der Transformation zu AML, und *de novo*-AML mit den für Myelodysplasie charakteristischen Veränderungen des Karyotyps (nach den WHO-Kriterien 2008).

Die Studie umfasste 2 Phasen: 1) Behandlungsphase, in der die Patienten bis zu 2 Induktions- und 2 Konsolidierungszyklen erhielten, und 2) eine Nachsorge-Phase, die 30 Tage nach dem letzten Induktions- oder Konsolidierungszyklus begann und bis zu 5 Jahre nach der Randomisierung andauerte. Die Anzahl der Induktionen und Konsolidierungen, die ein Patient erhielt, war davon abhängig, ob ein vollständiges Ansprechen (CR: complete response) oder ein vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Erholung (CRI: complete response with incomplete recovery) erreicht wurde, was anhand einer Beurteilung des Knochenmarks bestätigt wurde. Nur in den klinischen Studien wurde Vyxeos liposomal als 100 Einheiten/m²/Tag (entspricht 44 mg/100 mg/m²) intravenös über 90 Minuten verabreicht, und zwar im ersten Induktionszyklus an den Tagen 1, 3 und 5 sowie bei Patienten, die eine zweite Induktion benötigten, an den Tagen 1 und 3. Für Patienten, die im ersten Induktionszyklus keine CR

oder CRI erreichten, wurde eine zweite Induktion sehr empfohlen. Für Patienten, die eine Reduktion des Blasten-Anteils von mehr als 50 % erreichten, war sie obligatorisch. Eine Post-Remissionstherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) wurde entweder anstelle oder nach einer Konsolidierungs-Chemotherapie erlaubt. Bei Konsolidierungszyklen wurde die Vyxeos liposomal-Dosis an den Tagen 1 und 3 auf 65 Einheiten/m²/Tag (entspricht 29 mg/65 mg/m²), nur in klinischen Studien, verringert. Im 7 + 3-Arm bestand die erste Induktion aus Cytarabin 100 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 7 durch kontinuierliche Infusion und Daunorubicin 60 mg/m²/Tag an den Tagen 1, 2 und 3, während in der zweiten Induktion und der Konsolidierung Cytarabin an den Tagen 1 bis 5 und Daunorubicin an den Tagen 1 und 2 gegeben wurde.

Es wurden 153 Patienten dem Vyxeos liposomal-Arm und 156 Patienten dem 7 + 3-Kontrollarm randomisiert zugewiesen. Das mediane Alter der randomisierten Patienten betrug 68 Jahre (Bereich 60–75 Jahre); 61 % waren männlich und 88 % hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0–1. Bei Therapiebeginn hatten 20 % t-AML, 54 % hatten AML mit einer vorhergehenden hämatologischen Erkrankung und 25 % hatten *de novo* AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen; 34 % waren zuvor mit einer hypomethylierenden Substanz wegen MDS behandelt worden; 54 % hatten einen ungünstigen Karyotyp.

Die demographischen Merkmale und die prätherapeutischen Charakteristika der Erkrankung waren im Allgemeinen zwischen den Studienarmen ausgewogen. Eine FLT3-Mutation wurde bei 15 % (43/279) der getesteten Patienten und NPM1-Mutation bei 9 % (25/283) der Patienten identifiziert.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, gemessen vom Datum der Randomisierung bis zum Tod durch beliebige Ursache. Für Vyxeos liposomal konnte in der ITT-Population eine Überlegenheit im Gesamtüberleben gegenüber dem 7 + 3-Behandlungsschema mit Vergleichspräparat gezeigt werden (Abbildung 1). Die mediane Überlebenszeit für den Vyxeos liposomal-Behandlungsarm betrug 9,56 Monate, im Vergleich zu 5,95 Monaten für den 7 + 3-Behandlungsarm (Hazard-Ratio = 0,69, 95%-KI = 0,52, 0,90, zweiseitiger Log-Rank-Test p = 0,005).

Die Gesamtrate der HSCT betrug 34 % (52/153) im Vyxeos liposomal-Arm und 25 % (39/156) im Kontrollarm.

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 4

60-Monate-Nachverfolgung

Die Rate des Gesamtüberlebens nach 60 Monaten war im Behandlungsarm mit Vyxeos liposomal höher (18 %) als im 7 + 3-Behandlungsarm (8 %); die Hazard-Ratio betrug 0,70, 95%-KI = 0,55; 0,91.

Kinder und Jugendliche

Rezidierte AML

Die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal als Einzelwirkstoff wurde in einer einarmigen Studie der Phase I/II (AAML 1421) zur Be-

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, ITT-Population

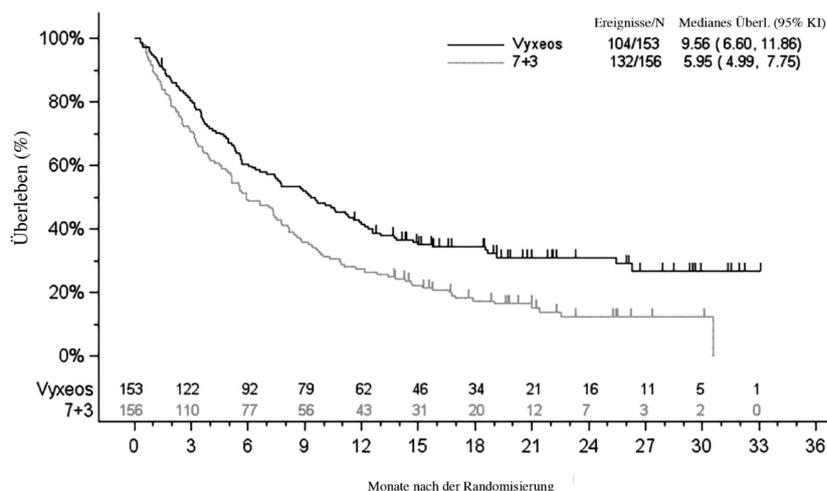


Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für die Studie 301

	Vyxeos liposomal N = 153	7 + 3 N = 156
Gesamtüberleben		
Medianes Überleben, Monate (95%-KI)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,69 (0,52, 0,90)	
p-Wert (2-seitig) ^a	0,005	
Ereignisfreies Überleben		
Medianes Überleben, Monate (95%-KI)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,74 (0,58, 0,96)	
p-Wert (2-seitig) ^a	0,021	
Vollständige Ansprechrate		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds-Ratio (95%-KI)	1,69 (1,03, 2,78)	
p-Wert (2-seitig) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds-Ratio (95%-KI)	1,77 (1,11, 2,81)	
p-Wert (2-seitig) ^b	0,016	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; CR= Vollständiges Ansprechen; CRi= Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Erholung

^a p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test, mit Stratifikation nach Alter und AML-Subtyp

^b p-Wert aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Stratifikation nach Alter und AML-Subtyp

urteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei 38 Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen im Alter zwischen 1 und 21 Jahren mit AML im ersten Rezidiv untersucht. Die Studienbehandlung bestand aus einem Induktionszyklus Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m² intravenös verabreicht über 90 Minuten an den Tagen 1, 3 und 5, gefolgt von Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG) als 2. Zyklus. Das mediane Alter der Patienten betrug 11 Jahre (Bereich 1–21 Jahre). Acht (21 %) Patienten waren zwischen 18 und 21 Jahre alt; Patienten, die > 450 mg/m² Daunorubicin-Äquivalente erhalten hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt war die Gesamt-Ansprechrates (definiert als CR oder CRp) nach Vyxeos liposomal (Zyklus 1), gefolgt von FLAG (Zyklus 2). Die Gesamt-Ansprechrates betrug 68 % (90 %-Clopper-Pearson-KI 53 % bis 80 %). Nach Zyklus 1 wiesen 16 Patien-

ten (43 %) ein CR + CRp auf, davon erreichten 14 (38 %) ein CR; bei den 7 Patienten mit verfügbaren Rezidivdaten betrug die mediane Dauer des CR 284 Tage.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Daunorubicin und Cytarabin, angewendet als Vyxeos liposomal, wurde bei erwachsenen Patienten untersucht, die eine Dosis von Daunorubicin 44 mg/m² und Cytarabin 100 mg/m² als 90-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1, 3 und 5 erhielten. Die Pharmakokinetik jedes Arzneimittels wurde anhand der Gesamtkonzentrationen im Plasma (d.h. verkapseltes plus nicht verkapseltes Arzneimittel) bestimmt. Nach der am Tag 5 verabreichten Dosis betrug die mittlere (% Variationskoeffizient [VK]) maximale Plasmakonzentration (C_{max}) für Daunorubicin 26,0 mcg/ml (32,7 %) und für Cytarabin 62,2 mcg/ml (33,7 %). Die mittlere (% VK) Fläche unter der Kurve (AUC) während



eines Dosierintervalls für Daunorubicin betrug 637 mcg.h/ml (38,4%) und für Cytarabin 1.900 mcg.h/ml (44,3%).

Wenn Daunorubicin und Cytarabin als Bestandteile von Vyxeos liposomal gegeben werden, scheinen die Liposomen ihre Gewebeerzeugung und Eliminierungsraten zu steuern. Während die nicht liposomalen Arzneimittel deutlich unterschiedliche Clearances (CL), Verteilungsvolumina (V) und terminale Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) haben, bewirkt Vyxeos liposomal, dass diese pharmakokinetischen Parameter sich angleichen.

Das Akkumulationsverhältnis betrug 1,3 für Daunorubicin und 1,4 für Cytarabin. Es gab keine Hinweise auf zeitabhängige Kinetik oder größere Abweichungen von der Dosisproportionalität im Bereich von 1,3 mg/3 mg pro m² bis 59 mg/134 mg pro m² (0,03- bis 1,3-Faches der empfohlenen Dosis).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (% VK) für Daunorubicin beträgt 6,6 l (36,8%) und für Cytarabin 7,1 l (49,2%). Die Plasmaproteinbindung wurde nicht untersucht.

Metabolismus und Biotransformation

Ähnlich wie nicht liposomales Daunorubicin und Cytarabin werden nach der Freisetzung aus den Vyxeos liposomal-Liposomen sowohl Daunorubicin als auch Cytarabin im Körper weitgehend metabolisiert. Daunorubicin wird überwiegend durch hepatische und nichthepatische Aldo-Keto-Reduktase und Carbonyl-Reduktase zum aktiven Metaboliten Daunorubicinol katalysiert. Cytarabin wird durch Cytidin-Desaminase zu dem inaktiven Metaboliten 1-β (beta)-Darabinofuranosyluracil (AraU) metabolisiert. Anders als nicht liposomales Daunorubicin und Cytarabin, die rasch zu den jeweiligen Metaboliten verstoffwechselt werden, sind Daunorubicin und Cytarabin nach Vyxeos liposomal-Verabreichung freie Basen, die in Liposomen verkapselt sind. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile von 13 bis 26 Patienten, die Vyxeos liposomal 100 Einheiten/m² (dies entspricht 44 mg/m² Daunorubicin und 100 mg/m² Cytarabin) an den Tagen 1, 3 und 5 erhielten, zeigen, dass das mittlere AUC_{last}-Verhältnis von Metabolit:Muttersubstanz für Daunorubicinol zu Daunorubicin 1,79% und für AraU zu Cytarabin 3,22% betrug, was unter den normalerweise für nicht liposomale Produkte berichteten Werten liegt, die bei etwa 40–60% für Daunorubicinol-zu-Daunorubicin und etwa 80% für AraU-zu-Cytarabin liegen. Die niedrigeren Prozentsätze des Metabolit:Muttersubstanz Verhältnisses nach der Vyxeos liposomal-Gabe deuten darauf hin, dass der größte Teil des gesamten Daunorubicins und Cytarabins im Blutkreislauf in den Vyxeos liposomal-Liposomen eingeschlossen ist, wo sie für Arzneimittel metabolisierende Enzyme nicht zugänglich sind.

Elimination

Vyxeos liposomal weist eine verlängerte Halbwertszeit (% VK) von 31,5 h (28,5%) für Daunorubicin und 40,4 h (24,2%) für Cytarabin auf, wobei > 99% des Daunorubicins und Cytarabins im Plasma in den Liposomen verkapselt bleiben. Die Clearance

(% VK) beträgt 0,16 l/h (53,3%) für Daunorubicin und 0,13 l/h (60,2%) für Cytarabin.

Die Harnausscheidung von Daunorubicin und Daunorubicinol macht 9% der verabreichten Daunorubicin-Dosis aus. Die Harnausscheidung von Cytarabin und AraU macht 71% der verabreichten Cytarabin-Dosis aus.

Besondere Patientengruppen

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Clearance- und Volumenparameter von Daunorubicin und Cytarabin durch Alter (1 bis 81 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht, Body-Mass-Index und Leukozytenzahl beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die dosisnormalisierten mittleren Gesamtexpositionen von Daunorubicin und Cytarabin, die bei Kindern und Jugendlichen nach 59 mg/135 mg/m² beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen von Daunorubicin und Cytarabin nach 44 mg/100 mg/m² bei Erwachsenen.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Vyxeos liposomal bei Patienten im Alter von > 85 Jahren wurde noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf Basis einer dedizierten Studie zur Beurteilung der Auswirkungen einer mäßig bis stark eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Vyxeos liposomal und einer populationspharmakokinetischen Analyse unter Verwendung von Daten aus klinischen Studien an Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, wurde hinsichtlich der Clearance von Daunorubicin oder Cytarabin kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vorbestehender leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit prätherapeutisch normaler Nierenfunktion beobachtet. Die möglichen Auswirkungen einer terminalen Nierenerkrankung, die mit Dialyse behandelt wird, auf die Pharmakokinetik von Daunorubicin und Cytarabin in Vyxeos liposomal-Form sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik des Gesamt-Daunorubicins und Gesamt-Cytarabins war bei Patienten mit Bilirubin-Werten ≤ 50 μmol/l nicht verändert. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Bilirubin-Werten > 50 μmol/l ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Vyxeos liposomal bei wiederholter Gabe wurde in Toxizitätsstudien mit zwei Zyklen intravenöser Infusion und 28-tägigen Erholungsphasen an Ratten und Hunden getestet. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Vyxeos liposomal traten bei allen Dosierungen auf (niedriger bis kein Sicherheitsabstand basierend auf systemischen Expositionen), sie entsprachen im Allgemeinen den für nicht liposomales Daunorubicin und/oder Cytarabin dokumentierten Wirkungen, hauptsächlich gastrointestinale und hämatologische Be-

funde. Obwohl in diesen Studien die Parameter des zentralen Nervensystems (ZNS) und des kardiovaskulären Systems eingeschlossen wurden, war aufgrund der beobachteten Morbidität und Mortalität eine zusammenfassende Beurteilung der Sicherheitspharmakologie von Vyxeos liposomal nicht möglich.

Studien zur Genotoxizität, Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit Vyxeos liposomal nicht durchgeführt. Studien zu den Einzelwirkstoffen liegen jedoch vor.

Genotoxizität

Cytarabin oder sein aktiver Metabolit Ara-C war mutagen (bakterieller Mutagenitäts-Assay) sowie *in vitro* (Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-Austausch [sister-chromatid exchanges, SCE] in menschlichen Leukozyten) und *in vivo* (Chromosomenaberrations- und SCE-Assay bei Nagern) klastogen. Cytarabin bewirkte *in vitro* die Transformation von Embryozellen des Hamsters und H-43-Zellen der Ratte und wirkte klastogen auf Meiosezellen. Daunorubicin war mutagen (bakterieller Mutagenitäts-Assay, V79-Hamsterzellen-Assay) sowie *in vitro* (CCRF-CEM humane Lymphoblasten) und *in vivo* (SCE-Assay im Knochenmark der Maus) klastogen.

Karzinogenität

Studien mit Cytarabin wurden nicht identifiziert. Veröffentlichte Daten mit Ara-C, dem aktiven Metaboliten von Cytarabin, ergaben keine Hinweise auf Karzinogenität. Veröffentlichte Daten mit Daunorubicin legen eine mögliche Tumorigenität bei Ratten nach einer Einzeldosis von 5 mg/kg oder 10 mg/kg (dem 0,68- bis 1,4-Fachen der empfohlenen Dosis für Menschen auf der Grundlage von mg/m²) nahe. Die IARC Working Group (IARC 2000) stufte Daunorubicin in Gruppe 2B, also der Arzneimittel, die für Menschen potenziell karzinogen sind, ein.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Cytarabin zeigte embryotoxische Wirkungen bei Mäusen und bei Verabreichung während der Organogenese teratogene Wirkungen bei Mäusen und Ratten. Cytarabin verursachte außerdem Fehlbildungen des Spermienkopfes bei Mäusen und eine gestörte Spermatogenese bei Ratten. Eine Einzeldosis Cytarabin, die am Tag 14 der Trächtigkeit an Ratten verabreicht wurde, reduzierte die pränatale und postnatale Hirngröße und verursachte eine dauerhafte Beeinträchtigung der Lernfähigkeit. Daunorubicin wirkte bei Ratten embryotoxisch und verursachte fetale Missbildungen bei Verabreichung während der Organogenese. Darüber hinaus verursachte Daunorubicin bei Hunden Hodenatrophie und totale Aplasie der Samenzellen in den Samenleitern.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Wie die Untersuchung der Risiken für die Umwelt gezeigt hat, ist nicht zu erwarten, dass Vyxeos liposomal persistierend, bioakkumulierbar oder umwelttoxisch ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Colfoscerilstearat
1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phospho(3)-sn-glycerol Cholesterol
Kupfer(II)-D-gluconat Trolamin (zur pH-Einstellung)
Sucrose

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 Durchstechflaschen
3 Jahre

Stabilität der rekonstituierten Suspension in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für einen Zeitraum von 4 Stunden nachgewiesen, wenn sie aufrecht stehend bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt wird.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, dass aufgrund des beim Öffnen/bei der Rekonstitution/Verdünnung angewendeten Verfahrens das Risiko einer mikrobiellen Kontaminierung ausgeschlossen werden kann.

Wenn die Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Stabilität der verdünnten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für einen Zeitraum von 4 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, dass aufgrund des beim Öffnen/bei der Rekonstitution/Verdünnung angewendeten Verfahrens das Risiko einer mikrobiellen Kontaminierung ausgeschlossen werden kann.

Wenn die Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Die maximale kombinierte Aufbewahrungszeit für das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche und das in einem Infusionsbeutel verdünnte rekonstituierte Produkt beträgt bei 2 °C bis 8 °C bis zu 4 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht stehend lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml-Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und einem Aluminiumsiegel, die 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin enthält.

Jede Packung enthält entweder 1 Durchstechflasche, 2 Durchstechflaschen oder 5 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vyxeos liposomal ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Die geltenden speziellen Verfahren zur Handhabung und Entsorgung sind einzuhalten. Das Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Anweisungen für die Zubereitung:

- Dosis und Anzahl der Vyxeos liposomal-Durchstechflaschen anhand der KOF des Patienten bestimmen, wie in Abschnitt 4.2 angegeben.
- Die entsprechende Anzahl von Vyxeos liposomal-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und 30 Minuten lang auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) bringen.
- Anschließend jede Durchstechflasche unter Verwendung einer 20-ml-Spritze mit 19 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren und sofort danach einen 5-Minuten-Kurzzeitmesser starten.
- Den Inhalt der Durchstechflasche 5 Minuten lang vorsichtig verwirbeln und die Durchstechflasche dabei alle 30 Sekunden vorsichtig auf den Kopf drehen.
- Nicht erhitzen, vortexen oder stark schütteln.
- Produkt nach der Rekonstitution 15 Minuten ruhen lassen.
- Das rekonstituierte Produkt sollte eine opake, violette, homogene Dispersion sein, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist.
- Wenn das rekonstituierte Produkt nicht sofort in einem Infusionsbeutel verdünnt wird, ist bis zu 4 Stunden lang eine Aufbewahrung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) möglich.
- Nach Aufbewahrung des rekonstituierten Produkts in der Durchstechflasche bei 2 °C bis 8 °C über bis zu 4 Stunden in aufrechter Position muss das rekonstituierte Produkt unverzüglich zu einer Infusionslösung verdünnt werden und die 90-minütige Infusion erfolgen.
 - o Das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche und das zu einer Infusionslösung verdünnte rekonstituierte Produkt sind bei Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C für eine maximale kombinierte Aufbewahrungszeit von bis zu 4 Stunden stabil. Die 4-stündige Stabilität des rekonstituierten Produkts in der Durchstechflasche erlaubt keine weiteren 4 Stunden Stabilität, nachdem die entsprechende Dosis aus der rekonstituierten Durchstechflasche zu einer Infusionslösung verdünnt wurde.

- o Die 4-stündige Stabilität bei Aufbewahrung des im Infusionsbeutel verdünnten rekonstituierten Produkts bei 2 °C bis 8 °C beinhaltet weder die benötigte Zeit für die Rekonstitution noch den 90-minütigen Infusionszeitraum.

- o Die verdünnte Infusionslösung muss nach Ablauf der bis zu 4-stündigen Stabilitätsdauer unverzüglich über einen Infusionszeitraum von 90 Minuten infundiert werden.

- Das benötigte Volumen an rekonstituiertem Vyxeos liposomal mit Hilfe der folgenden Formel berechnen: erforderliches Volumen (ml) = Dosis von Daunorubicin (mg/m²) × KOF des Patienten (m²/2,2 (mg/ml)). Die Konzentration der rekonstituierten Lösung beträgt 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) Daunorubicin und 100 mg/20 ml (5 mg/ml) Cytarabin.
- Jede Durchstechflasche vor dem Entnehmen des Konzentrats für die Verdünnung 5-mal vorsichtig auf den Kopf drehen.
- Das berechnete Volumen an rekonstituiertem Vyxeos liposomal mit einer sterilen Spritze aseptisch aus der (den) Durchstechflasche(n) aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 500 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%-iger Glucoselösung übertragen. Möglicherweise befindet sich noch Restprodukt in der Durchstechflasche. Nicht verwendetes Arzneimittel entsorgen.
- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Durch die Verdünnung des rekonstituierten Produktes entsteht eine tiefviolette, transluzente, homogene Dispersion.
- Wenn die verdünnte Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist bis zu 4 Stunden lang eine Aufbewahrung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) möglich.
- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung nach dem Kühlen zu mischen.

Anweisungen für die Verabreichung

- Vyxeos liposomal darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit anderen Arzneimitteln als Infusion verabreicht werden.
- Vyxeos liposomal wird über eine Infusionspumpe durch einen zentralen Venenkatheter oder einen peripher eingesetzten zentralen Katheter als konstante intravenöse Infusion über 90 Minuten verabreicht. Für die intravenöse Infusion von Vyxeos liposomal kann ein Inline-Membranfilter verwendet werden, sofern die Filterporengröße mindestens 15 µm oder mehr im Durchmesser beträgt.
- Die Leitung nach der Verabreichung mit 0,9%-iger Natriumchlorid-Injektionslösung spülen.

Dieses Arzneimittel könnte aufgrund der zytotoxischen und antimetabolischen Aktivität ein potenzielles Risiko für die Umwelt darstellen, das sich auf die Reproduktionsfunktion auswirken könnte. Alle für die Verdünnung und die Verabreichung verwendeten Materialien sollten gemäß den örtlichen Verfahren für die Entsorgung von antineoplastischen Mitteln beseitigt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anfor-



derungen für zytotoxische Substanzen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1308/001 1 Durchstechflasche
EU/1/18/1308/002 2 Durchstechflaschen
EU/1/18/1308/003 5 Durchstechflaschen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. August 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt