

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche 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 ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

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 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 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 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 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 ist dauerhaft abzubrechen. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Versäumte Dosis

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

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 abgesetzt werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

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]) oder mäßig (CrCL 30 ml/min bis 59 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 ml/min bis 29 ml/min) oder terminaler Nierenerkrankung. Vyxeos sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 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 bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die zu einem Bilirubinspiegel von mehr als 50 µmol/l führen. Vyxeos 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vyxeos bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

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

Hinweise zur Rekonstitution 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 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 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 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 behandelt wurden. Vor Therapiebeginn sollten die Blutwerte beurteilt werden. Während der Behandlung mit Vyxeos sollten die Patienten sorgfältig auf mögliche klinische Komplikationen durch Myelosuppression überwacht werden. Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Vyxeos 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/ μ l 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.

Nicht-liposomales Daunorubicin in kumulierten Gesamtdosen von $> 550 \text{ mg/m}^2$ wurden mit einer erhöhten Inzidenz von behandlungsbedingter kongestiver Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Bei Patienten, die die Strahlentherapie des Mediastinums erhalten haben, scheint dieser Grenzwert niedriger (400 mg/m^2) zu sein. Der Zusammenhang zwischen der kumulierten Vyxeos-Dosis und dem Risiko einer kardialen Toxizität wurde nicht bestimmt. Die kumulierte Gesamtexposition gegenüber Daunorubicin ist in der Tabelle unten beschrieben.

Tabelle 1: Kumulierte Exposition gegenüber Daunorubicin pro Vyxeos-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

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn die Herzfunktion mittels Elektrokardiogramm (EKG) und einer quantitativen Radionuklidventrikulographie/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 abgebrochen werden, es sei denn, der Vorteil einer eingeleiteten oder fortgesetzten Behandlung überwiegt das Risiko (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Schwangerschaftswarnung/gebärfähige Frauen

Die Patientinnen sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Vyxeos eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männliche Patienten und gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis von Vyxeos 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 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 nicht wieder aufnehmen und keine erneute Behandlung beginnen. Die Behandlung mit Vyxeos ist dauerhaft abzubrechen. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gewebsnekrose

Daunorubicin wurde mit lokaler Gewebsnekrose an Paravasationsstellen des Arzneimittels in Verbindung gebracht. In klinischen Studien mit Vyxeos trat 1 Paravasationsereignis auf, es wurde jedoch keine Nekrose beobachtet. Es sollte darauf geachtet werden, dass bei der Gabe von Vyxeos keine Paravasation entsteht. Vyxeos 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 Leber- oder Nierenfunktion kann das mit Daunorubicin und Cytarabin assoziierte Toxizitätsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, die Leber- und Nierenfunktion vor der Gabe von Vyxeos und regelmäßig während der Behandlung mittels konventioneller klinischer Labortests zu beurteilen. Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos bei Patienten mit prätherapeutischen Serum-Bilirubinwerten $> 50 \mu\text{mol/l}$, mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) oder mit terminaler Nierenerkrankung. Vyxeos sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2).

Labortests

Vyxeos 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 nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 6.1). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer akuten Kupfertoxizität ist Vyxeos abzusetzen.

Immunsuppressorische 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 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 wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die Abgabe von Daunorubicin und Cytarabin in der liposomalen Formulierung von Vyxeos sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen verringern, da die systemischen freien Wirkstoffkonzentrationen 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 bei Patienten, die zuvor Doxorubicin erhalten haben, erhöht das Risiko einer Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4). Vyxeos 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 beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Wenn Vyxeos zusammen mit hepatotoxischen Mitteln verabreicht wird, sollte die Leberfunktion häufiger überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Therapie mit Vyxeos nicht schwanger werden. Gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie oder ihr männlicher Partner eine Behandlung erhalten. Gebärfähige Frauen sollten erst dann behandelt werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen ist.

Gebärfähige Frauen sollten vor Beginn der Therapie mit Vyxeos einen Schwangerschaftstest durchführen. Männer mit gebärfähigen Sexualpartnerinnen und gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung und nach der letzten Dosis von Vyxeos noch 6 Monate lang eine wirksame Verhütung anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos bei Schwangeren vor. Aufgrund der Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien und des Wirkmechanismus sollte Vyxeos 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 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 Neugeborenen empfohlen, deren Mütter während der Schwangerschaft behandelt wurden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung 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 unten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 2: UAWs, die in klinischen Studien bei den mit Vyxeos 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)

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

Systemorganklasse	UAWs/Häufigkeit (%)	UAWs der Schweregrade 3-5/Häufigkeit (%)
Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis (10,1) Häufig Nächtliche Schweißausbrüche (8,3) Alopezie (3,2) Gelegentlich Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (0,8)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (44,5)	Häufig Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (5,1)
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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Wegen der unter Vyxeos 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 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 Blutungen des Zentralnervensystems (ZNS), die mit einer schweren Thrombozytopenie einhergehen, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Vyxeos behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiotoxizität

In den klinischen Studien mit Vyxeos 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 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 66,4%, 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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 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, ATC-Code: L01XY01.

Wirkmechanismus

Vyxeos 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 antimetabolische 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-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. Vyxeos gibt über einen längeren Zeitraum eine synergistische Kombination von Daunorubicin und Cytarabin an Leukämiezellen ab. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Vyxeos-Liposomen im Knochenmark akkumulieren und in hoher Konzentration verbleiben und dort bevorzugt intakt in einem aktiven Umfließungsprozess von Leukämiezellen aufgenommen werden. Bei leukämietragenden Mäusen werden die Liposomen in stärkerem Maße von Leukämiezellen aufgenommen als von normalen Knochenmarkzellen. Nach der Internalisierung werden die Vyxeos-Liposomen abgebaut. Dabei werden Daunorubicin und Cytarabin in der intrazellulären Umgebung freigesetzt, wodurch die Arzneimittel ihre synergistische antineoplastische Wirkung entfalten können.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Vyxeos bei der Behandlung der Hochrisiko-AML wurde in 1 kontrollierten Studie beurteilt.

Studie 301 bei Patienten mit unbehandelter Hochrisiko-AML

Die Studie 301 war eine randomisierte, multizentrische, offene, Parallelgruppen-Überlegenheitsstudie der Phase 3, in der Vyxeos gegenüber einer Standardkombination von Cytarabin und Daunorubicin (7+3) bei 309 Patienten im Alter von 60 bis 75 Jahren mit unbehandelter Hochrisiko-AML beurteilt wurde. Patienten mit den folgenden AML-Subtypen wurden in die Studie aufgenommen: therapieassoziierte AML (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 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-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-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 myelodysplasiebedingten zytogenetischen Anomalien; 34% waren zuvor mit einem Hypomethylierungsmittel 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 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-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-Arm und 25% (39/156) im Kontrollarm.

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

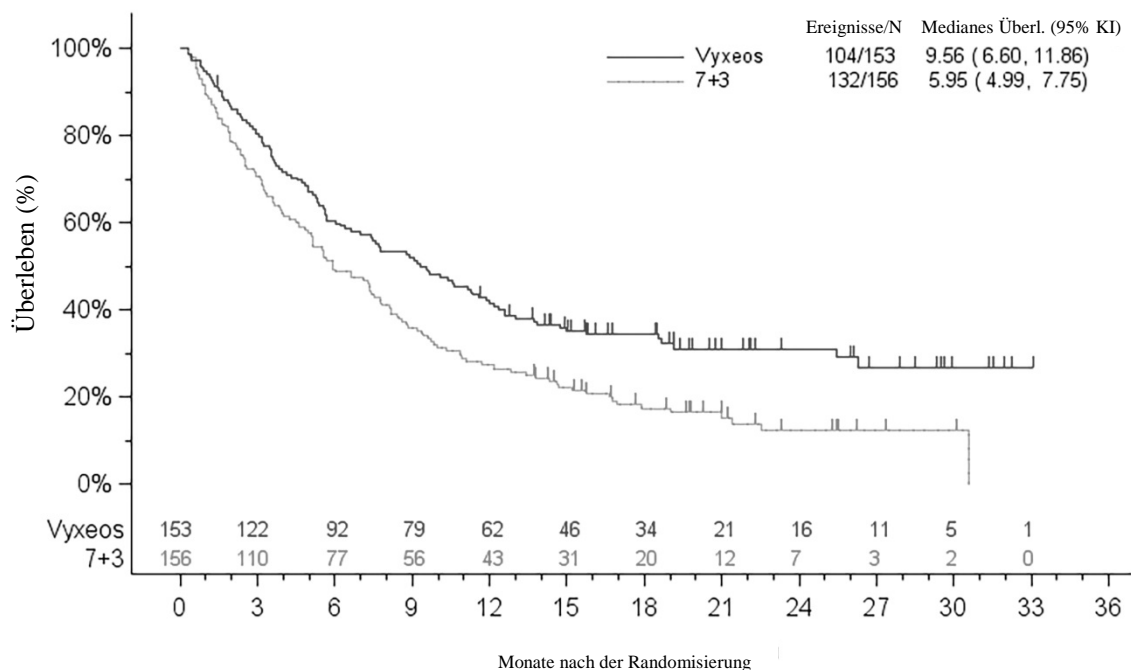


Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für die Studie 301

	Vyxeos 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)	

	Vyxeos N = 153	7+3 N = 156
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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vyxeos eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in AML gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Daunorubicin und Cytarabin, angewendet als Vyxeos, 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 gegeben werden, scheinen die Liposomen ihre Gewebeverteilung und Eliminierungsraten zu steuern. Während die nicht liposomalen Arzneimittel deutlich unterschiedliche Clearances (CL), Verteilungsvolumina (V) und terminale Halbwertszeiten (t_{1/2}) haben, bewirkt Vyxeos, 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-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)-D-arabinofuranosyluracil (AraU) metabolisiert. Anders als nicht liposomales Daunorubicin und Cytarabin, die rasch zu den jeweiligen Metaboliten verstoffwechselt werden, sind Daunorubicin und Cytarabin nach Vyxeos-Verabreichung freie Basen, die in Liposomen verkapselt sind. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile von 13 bis 26 Patienten, die Vyxeos 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-Gabe deuten darauf hin, dass der größte Teil des gesamten Daunorubicins und Cytarabins im

Blutkreislauf in den Vyxeos-Liposomen eingeschlossen ist, wo sie für Arzneimittel metabolisierende Enzyme nicht zugänglich sind.

Elimination

Vyxeos 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

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht, Body-Mass-Index und die Leukozytenzahl haben keine klinisch wichtige Wirkung auf die Daunorubicin- bzw. Cytarabin-Gesamtexposition nach Anpassung der Dosis anhand der Körperoberfläche.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten wurden nicht genügend PK-Daten erhoben, um Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik des Gesamt-Daunorubicins und Gesamt-Cytarabins war bei Patienten mit Bilirubin-Werten $\leq 50 \mu\text{mol/l}$ nicht verändert. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Bilirubin-Werten $> 50 \mu\text{mol/l}$ ist nicht bekannt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie eine populationspharmakokinetische Analyse unter Verwendung von Daten aus klinischen Studien an Patienten zeigte, wurde hinsichtlich der Clearance von Daunorubicin oder Cytarabin kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vorbestehender leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ($60 \text{ ml/min} \geq \text{bis} \leq 89 \text{ ml/min}$ Kreatinin-Clearance [CrCL] bei leicht eingeschränkter, und $30 \text{ ml/min} \geq \text{bis} \leq 59 \text{ ml/min}$ Kreatinin-Clearance [CrCL] bei mäßig eingeschränkter Funktion) im Vergleich zu Patienten mit prätherapeutisch normaler Nierenfunktion ($\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$) beobachtet. Die möglichen Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCL} 15 \text{ ml/min} \geq \text{bis} \leq 29 \text{ ml/min}$, C-G) und einer terminalen Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Daunorubicin und Cytarabin in Vyxeos-Form sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Vyxeos bei wiederholter Gabe wurde in zwei zyklischen Studien mit intravenöser Infusion und 28-tägigen Erholungsphasen an Ratten und Hunden getestet. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Vyxeos traten bei allen getesteten Dosierungen auf (niedriger bis nicht vorhandener Sicherheitsabstand bei den systemischen Expositionen), sie entsprachen im Allgemeinen den für nicht liposomales Daunorubicin und/oder Cytarabin bekannten Wirkungen, hauptsächlich gastrointestinale und hämatologische Toxizität. 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 nicht möglich. Vyxeos enthält Daunorubicin, das für sein hohes Kardiotoxizitätspotenzial bekannt ist, und Cytarabin, das bekanntlich mit ZNS-Toxizität assoziiert ist.

Studien zur Karzinogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität wurden mit Vyxeos nicht durchgeführt.

Während Cytarabin kein Karzinogen ist, ist Daunorubicin ein mögliches Karzinogen. Daher kann Vyxeos mit karzinogenem Potential assoziiert sein. Sowohl Daunorubicin als auch Cytarabin sind genotoxisch wirksam, daher kann Vyxeos genotoxisch wirken.

Eine hohe Inzidenz an Brusttumoren wurde etwa 120 Tage nach einer einmaligen intravenösen Gabe von Daunorubicin bei Ratten beobachtet (bei etwa der 1,7-fachen humantherapeutischen Dosis, bezogen auf mg/m²). Daunorubicin war *in vitro* mutagen (Ames-Assay, V79-Hamsterzellen-Assay) sowie klastogen *in vitro* (CCRF-CEM humane Lymphoblasten) und *in vivo* (SCE (Schwesterchromatid-Austausch) -Assay im Knochenmark der Maus).

Cytarabin war *in vitro* mutagen und klastogen (Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-Austausch in menschlichen Leukozyten) und *in vivo* klastogen (Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-Austausch im Knochenmark von Nagern, Maus-Micronucleus-Test). Cytarabin bewirkte *in vitro* die Transformation von Embryozellen des Hamsters und H-43-Zellen der Ratte.

Cytarabin wirkte klastogen auf Meiosezellen.

Sowohl Daunorubicin als auch Cytarabin zeigten einzeln getestet in tierexperimentellen Studien teratogene und embryotoxische Wirkungen. Darüber hinaus verursachte Daunorubicin bei Hunden Hodenatrophie und totale Aplasie der Samenzellen in den Samenleitern, während Cytarabin Fehlbildungen des Spermienkopfes bei Mäusen verursachte. Eine Einzeldosis Cytarabin, die am Tag 14 der Trächtigkeit verabreicht wurde, reduzierte die pränatale und postnatale Hirngröße und verursachte eine dauerhafte Beeinträchtigung der Lernfähigkeit.

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 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

2 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 Kontamination 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 Kontamination ausgeschlossen werden kann.

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

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 ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Die geltenden speziellen Verfahren zur Handhabung und Entsorgung sind einzuhalten. Das Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Substanzen zu beseitigen.

Anweisungen für die Zubereitung:

- Dosis und Anzahl der Vyxeos-Durchstechflaschen anhand der KOF des Patienten bestimmen, wie in Abschnitt 4.2 angegeben.
- Die entsprechende Anzahl von Vyxeos-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.
- Das benötigte Volumen an rekonstituiertem Vyxeos mit Hilfe der folgenden Formel berechnen: erforderliches Volumen (ml) = Dosis von Daunorubicin (mg/m²) x 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 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 darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit anderen Arzneimitteln als Infusion verabreicht werden.
- Vyxeos wird über eine Infusionspumpe durch einen zentralen Venenkatheter oder einen peripher eingesetzten zentralen Katheter als konstante intravenöse Infusion über 90 Minuten verabreicht. **Verwenden Sie keinen Inline-Filter.**
- Die Leitung nach der Verabreichung mit 0,9%-iger Natriumchlorid-Injektionslösung spülen.

Dieses Arzneimittel könnte aufgrund der zytotoxischen und antimitotischen 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 Anforderungen 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

10. STAND DER INFORMATION

08/2018

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