



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

Vyxeos® liposomal

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

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Daunorubicin und Cytarabin

Hilfsstoffe

Distearoylphosphatidylcholin, Distearoylphosphatidylglycerol, Cholesterol, Kupfer(II)-D-gluconat, Trolamin (zur pH-Einstellung), Saccharose.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion (i.v.).

Violettes Lyophilisat.

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.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Vyxeos liposomal ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapieassoziierter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML-MRC) (siehe Abschnitt «Klinische Wirksamkeit»).

Dosierung/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 Cytarabin-haltige Produkte ausgetauscht werden (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Dosierung

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

Tabelle 1: Dosis und Schema für Vyxeos liposomal bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC

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 $> 500/\mu\text{l}$ und eine Thrombozytenzahl von $> 50.000/\mu\text{l}$ 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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

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.

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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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 liposomal bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 ml/min bis 29 ml/min) oder terminaler Nierenerkrankung. Vyxeos liposomal sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht gezeigt.

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.

Für Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt «Hinweise für die Handhabung».

Kontraindikationen

Schwere Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der im Abschnitt «Zusammensetzung» genannten Hilfsstoffe in der Vorgeschichte.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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/ 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 «Unerwünschte Wirkungen»).

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 mg/ m^2 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/ m^2) 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.

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

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 liposomal abgebrochen werden, es sei denn, der Vorteil einer eingeleiteten oder fortgesetzten Behandlung überwiegt das Risiko (siehe Abschnitte «Interaktionen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Schwangerschaftswarnung/gebärfähige Frauen

Die Patientinnen sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Vyxeos liposomal eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männliche Patienten und gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis von Vyxeos liposomal noch 6 Monate lang eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt «Schwangerschaft, Stillzeit»).

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 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 «Dosierung/Anwendung» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Gewebsnekrose

Daunorubicin wurde mit lokaler Gewebsnekrose 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 «Dosierung/Anwendung»).

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 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, mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder mit terminaler Nierenerkrankung. Vyxeos liposomal sollte bei

Patienten mit stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

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. Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer akuten Kupfertoxizität ist Vyxeos liposomal 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 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.

Interaktionen

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 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 liposomal bei Patienten, die zuvor Doxorubicin erhalten haben, erhöht das Risiko einer Kardiotoxizität (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 «Pharmakokinetik»). Wenn Vyxeos liposomal zusammen mit hepatotoxischen Mitteln verabreicht wird, sollte die Leberfunktion häufiger überwacht werden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Therapie mit Vyxeos liposomal 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 liposomal einen Schwangerschaftstest durchführen. Männer mit gebärfähigen Sexualpartnerinnen und gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung und nach der letzten Dosis von Vyxeos liposomal noch 6 Monate lang eine wirksame Verhütung 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 «Präklinische Daten»).

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 Neugeborenen 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 Müttern 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 «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Vyxeos liposomal wurde über Ermüdung, Übelkeit und Schwindelgefühl berichtet. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt wurden 629 Patienten in den Studien mit Erwachsenen behandelt (Studie 101, Studie 204, Studie 205, Studie 206 und Studie 301); davon erhielten 403 Patienten mindestens 1 Dosis von Vyxeos liposomal. Die gepoolte Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten in Studie 101, Studie 204, Studie 205, Studie 206 und Studie 301, die mit mindestens 1 Dosis von 44 mg/m² Daunorubicin und 100 mg/m² Cytarabin oder 44 mg/m² Daunorubicin und 101 mg/m² Vyxeos liposomal behandelt wurden (n = 375).

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (UAWs), die während der Behandlung mit Vyxeos liposomal beobachtet wurden, 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 unerwünschter Wirkungen

In der Tabelle unten sind die UAWs in der entsprechenden Kategorie und mit der höchsten Häufigkeit aufgeführt, wie sie in den wichtigsten klinischen Studien beobachtet wurden. Die Häufigkeit wird wie folgt angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), 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 National Cancer Institute (NCI) unter NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (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	<u>Sehr häufig</u> Infektion (78,1)	<u>Sehr häufig</u> Infektion (58,7)
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)

Systemorganklasse	UAWs / Häufigkeit (%)	UAWs der Schweregrade3-5 / Häufigkeit (%)
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 Unterhautzellgewebes	<u>Sehr häufig</u> Pruritus (17,3) Hyperhidrosis (10,1) <u>Häufig</u> Nächtliche Schweissausbrüche (8,3) Alopezie (3,2) <u>Gelegentlich</u> Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (0,8)	<u>Gelegentlich</u> Hyperhidrosis (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<u>Sehr häufig</u> Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (44,5)	<u>Häufig</u> Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (5,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Sehr häufig</u> Niereninsuffizienz (10,4)	<u>Häufig</u> Niereninsuffizienz (6,4)

Systemorganklasse	UAWs / Häufigkeit (%)	UAWs der Schweregrade3-5 / Häufigkeit (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig</u> Ödem (52,3) Ermüdung (46,4) Schüttelfrost (31,2) Fieber (29,6)	<u>Sehr häufig</u> Ermüdung (10,4) <u>Häufig</u> Fieber (3,2) Ödem (2,7) <u>Gelegentlich</u> 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 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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 Blutungen des Zentralnervensystems (ZNS), die mit einer schweren Thrombozytopenie einhergehen, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Vyxeos liposomal behandelt wurden (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 66,4%, 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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

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.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

L01XY01

Wirkungsmechanismus

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 antimitotische 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. Vyxeos liposomal gibt über einen längeren Zeitraum eine synergistische Kombination von Daunorubicin und Cytarabin an Leukämiezellen ab. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Vyxeos liposomal-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 stärkerer Masse von Leukämiezellen aufgenommen als von normalen Knochenmarkzellen. Nach der Internalisierung werden die Vyxeos liposomal-Liposomen abgebaut. Dabei werden Daunorubicin und Cytarabin in der intrazellulären Umgebung freigesetzt, wodurch die Arzneimittel ihre synergistische antineoplastische Wirkung entfalten können.

Pharmakodynamik

Kardiale Elektrophysiologie

In erwachsenen Patienten wurden bei therapeutischer Exposition nach Verabreichung der empfohlenen Dosierung keine ausgeprägten Veränderungen des QTc-Intervalls (> 20 msec) beobachtet. Eine Expositions-QTc Analyse dieser Daten deutet auf das Fehlen einer konzentrationsabhängigen QTc-Intervall Verlängerung hin.

Eine systematische Untersuchung der QT-Effekte von Vyxeos liposomal inklusive suprathérapeutischer Exposition mittels einer formalen TQT-Studie wurde nicht durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei Erwachsenen zur Behandlung von neu diagnostizierter AML wurde im Rahmen einer kontrollierten Studie (Studie 301) bei Patienten mit unbehandelter Hochrisiko-AML evaluiert.

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 unbehandelter 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. Die mediane Überlebenszeit für den Vyxeos liposomal-Behandlungsarm war statistisch signifikant verlängert und 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). Ereignisfreies Überleben war ein sekundärer Endpunkt, und das mediane ereignisfreie Überleben für den Vyxeos liposomal-Behandlungsarm betrug 2,5 Monate, im Vergleich zu 1,3 Monaten für den 7+3-Behandlungsarm (Hazard Ratio = 0,74, 95% KI = 0,58, 0,96). Die Ergebnisse der vollständigen Ansprechraten als weitere sekundäre Endpunkte waren wie folgt (Vyxeos- vs. 7+3-Behandlungsarm): CR 37% vs. 26%, Odds-Ratio (95% KI) 1,69 (1,03, 2,78); CR + CRi 48% vs. 33%, Odds-Ratio (95% KI) 1,77 (1,11, 2,81).

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

Nachbeobachtung über 60 Monate

Die Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten fiel im Behandlungsarm mit Vyxeos liposomal höher aus als im 7+3-Behandlungsarm (18% versus 8%); die Hazard Ratio betrug 0,70 (95% KI: [0,55; 0,91]).

Pharmakokinetik

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 µg/ml (32,7%) und für Cytarabin 62,2 µg/ml (33,7%). Die mittlere (% VK) Fläche

unter der Kurve (AUC) während eines Dosierintervalls für Daunorubicin betrug 637 µg.h/ml (38,4%) und für Cytarabin 1.900 µg.h/ml (44,3%).

Wenn Daunorubicin und Cytarabin als Bestandteile von Vyxeos liposomal 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 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).

Absorption

Nicht zutreffend.

Distribution

Das Verteilungsvolumen (% VK) für Daunorubicin beträgt 6,6 l (36,8%) und für Cytarabin 7,1 l (49,2%). Die Plasmaproteinbindung wurde nicht untersucht. **Error! Bookmark not defined.**

Metabolismus

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)-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 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 AUClast-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.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Alter (18 bis 81 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht (38,9 – 156,5 kg), Body-Mass-Index (17,0 – 48,1) und die Leukozytenzahl ($0,2 - 110,9 \times 10^9/l$) besaßen nach Anpassung der Dosis entsprechend der Körperoberfläche ($1,26 - 2,80 \text{ m}^2$) keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Daunorubicin und Cytarabin.

Leberfunktionsstörungen

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.

Nierenfunktionsstörungen

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 ($\geq 60 \text{ ml/min}$ bis $\leq 89 \text{ ml/min}$ Kreatinin-Clearance [CrCL] bei leicht eingeschränkter, und $\geq 30 \text{ ml/min}$ 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 ($\text{CrCL} \geq 15 \text{ ml/min}$ bis $\leq 29 \text{ ml/min}$, C-G) und einer terminalen Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Daunorubicin und Cytarabin in Vyxeos liposomal-Form sind nicht bekannt (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

Ältere Patienten

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

Präklinische Daten

Mit Vyxeos liposomal wurden keine Studien zur Karzinogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt. Hingegen sind Studien mit den Einzelsubstanzen vorhanden.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die Toxizität von Vyxeos liposomal bei wiederholter Gabe wurde in zwei zyklischen Studien mit intravenöser Infusion und 28-tägigen Erholungsphasen an Ratten und Hunden getestet. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Vyxeos liposomal 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 es in diesen Studien keine Effekte auf die evaluierten Parameter des zentralen Nervensystems (ZNS) und des kardiovaskulären Systems gab, war aufgrund der beobachteten Morbidität und Mortalität eine zusammenfassende Beurteilung der Sicherheitspharmakologie von Vyxeos liposomal nicht möglich.

Genotoxizität

Cytarabin oder sein aktiver Metabolit Ara-C war mutagen (bakterieller Mutagenitätsassay) und klastogen (Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-Austausch (SCE) in menschlichen Leukozyten) *in vitro* und klastogen *in vivo* (Chromosomenaberrationen und SCE in Nagern). Cytarabin bewirkte *in vitro* die Transformation von Embryozellen des Hamsters und H43-Zellen der Ratte und wirkte klastogen auf Meiosezellen.

Daunorubicinhydrochlorid war mutagen (bakterieller Mutagenitätsassay, V79 Hamsterzellen-Assay) und klastogen *in vitro* (CCRF-CEM humane Lymphoblasten) und *in vivo* (SCE Assay im Knochenmark der Maus).

Kanzerogenität

Studien mit Cytarabin wurden nicht identifiziert. Publierte Daten bzgl. Ara-C, dem aktiven Metaboliten von Cytarabin, erbrachten keinen Kanzerogenitätsnachweis.

Publierte Daten bzgl. Daunorubicin nach Einzeldosen von 5 mg/kg oder 10 mg/kg (0,68 – 1,4x die empfohlenen humane Tagesdosis auf einer mg/m² Basis) deuten auf eine mögliche Tumorgenität in Ratten hin. Die IARC Working Group (IARC 2000) stufte Daunorubicin in Gruppe 2B ein – Arzneimittel, die möglicherweise kanzerogen auf Menschen wirken.

Reproduktionstoxizität

Cytarabine war embryotoxisch in Mäusen und teratogen in Mäusen und Ratten bei der Anwendung während der Organogenese. Cytarabin verursachte ebenfalls Fehlbildungen des Spermienkopfes bei Mäusen und verminderte Spermatogenese bei Ratten. Eine Einzeldosis Cytarabin, die am Tag 14 der

Trächtigkeit verabreicht wurde, reduzierte die pränatale und postnatale Hirngrösse und verursachte eine dauerhafte Beeinträchtigung der Lernfähigkeit.

Daunorubicin wirkte in Ratten embryotoxisch und verursachte fötale Missbildungen, wenn es während der Organogenese verabreicht wurde. Daunorubicin verursachte bei Hunden Hodenatrophie und totale Aplasie der Samenzellen in den Samenleitern.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, ausser mit den unter Abschnitt «Hinweise für die Handhabung» aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Stabilität der rekonstituierten Suspension in der Durchstechflasche

Die rekonstituierte Suspension in der Durchstechflasche enthält kein Konservierungsmittel.

Die chemische und physikalische Stabilität ist für einen Zeitraum von 4 Stunden nachgewiesen, wenn sie aufrecht stehend bei 2°C bis 8°C aufbewahrt wird. Aus mikrobiologischen Gründen 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 Infusionsdispersion

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionsdispersion wurde für einen Zeitraum von 4 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischen Gründen 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.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8°C) lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht stehend lagern.

Hinsichtlich spezieller Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution / Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt «Haltbarkeit nach Anbruch».

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die 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. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Substanzen zu beseitigen.

Anweisungen für die Zubereitung:

- Dosis und Anzahl der Vyxeos liposomal-Durchstechflaschen anhand der KOF des Patienten bestimmen, wie in Abschnitt «Dosierung/Anwendung» 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-Timer 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 Lagerung des rekonstituierten Produkts in der Durchstechflasche für bis zu 4 Stunden bei 2°C bis 8°C muss das rekonstituierte Produkt unverzüglich in einer Infusionslösung verdünnt und über die 90-minütige Infusionszeit verabreicht werden.

- Rekonstituiertes Produkt in der Durchstechflasche sowie rekonstituiertes Produkt, das in einer Infusionslösung verdünnt wurde, sind 4 Stunden lang stabil, wenn sie bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden. Die 4-stündige Stabilitätsdauer des rekonstituierten Produkts in der Durchstechflasche sieht keine weitere 4-stündige Stabilitätsdauer vor, nachdem eine geeignete Dosis aus der Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Produkt entnommen und in der Infusionslösung verdünnt wurde.
- Die 4-stündige Stabilitätsdauer des im Infusionsbeutel verdünnten und bei 2°C bis 8°C gelagerten rekonstituierten Produkts beinhaltet nicht die für die Rekonstitution benötigte Zeit oder die 90-minütige Infusionsdauer.
- Die verdünnte Infusionsdispersion muss nach der bis zu 4-stündigen Stabilitätsdauer unverzüglich über 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) 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 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 Infusionsdispersion 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 Anforderungen für zytotoxische Substanzen zu beseitigen.

Zulassungsnummer

68014

Packungen

Vyxeos liposomal, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion, in einer 50 ml-Durchstechflasche:

Packung mit 1, 2 oder 5 Durchstechflaschen zum einmaligen Gebrauch (A)

Zulassungsinhaberin

Clinipace AG, Volketswil

Stand der Information

September 2021