

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Violettes Lyophilisat.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

## Dosierung

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

**Tabelle 1: Dosis und Dosierungsschema für Vyxeos liposomal**

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

### Empfohlenes Dosierungsschema für die Remissionsinduktion

Das empfohlene Dosierungsschema für Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, intravenös über 90 Minuten angewendet, ist:

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

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

### Empfohlene Dosisanpassungen während der Behandlung

Die Patienten sollten auf hämatologische Reaktionen und Toxizitäten überwacht werden.

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

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

### Überempfindlichkeit

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

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

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

### Kardiotoxizität

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

### Versäumte Dosis

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

### Besondere Patientengruppen

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

#### Ältere Patienten

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

#### Kinder und Jugendliche

Vyxeos liposomal wurde außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete bei Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen im Alter von 1–21 Jahren mit rezidivierter AML in Studien

untersucht. Aufgrund der geringen Größe dieser Studien ist es nicht möglich, daraus zu folgern, dass der Nutzen der Anwendung die Risiken überwiegt.

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

#### Art der Anwendung

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Andere Daunorubicin- und/oder Cytarabin-haltige Produkte

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

#### Schwere Myelosuppression

Schwere Myelosuppression (einschließlich tödlicher Infektionen und hämorrhagischer Ereignisse) wurde bei Patienten nach der Anwendung einer therapeutischen Dosis von Vyxeos liposomal berichtet. Schwere oder tödliche hämorrhagische Ereignisse, einschließlich tödlicher Blutungen des Zentralnervensystems (ZNS), die mit einer schweren Thrombozytopenie einhergehen, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Vyxeos liposomal behandelt wurden. Vor Therapiebeginn sollten die Blutwerte beurteilt werden. Während der Behandlung mit Vyxeos liposomal sollten die Patienten sorgfältig auf mögliche klinische Komplikationen durch Myelosuppression überwacht werden. Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Vyxeos liposomal kann die Zeit bis zur Erholung der ANC und der Thrombozyten verlängert sein und eine zusätzliche Überwachung erfordern.

Solange eine starke Neutropenie besteht, können prophylaktisch Antiinfektiva (einschließlich antibakterieller Mittel, Virostatika und Antimykotika) gegeben werden, bis sich der ANC-Wert auf 500/ $\mu$ 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.

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

Nicht-liposomales Daunorubicin in kumulierten Gesamtdosen von  $> 550 \text{ mg/m}^2$  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 ( $400 \text{ mg/m}^2$ ) 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
<b>Erste Induktion</b>	$44 \text{ mg/m}^2$	3	$132 \text{ mg/m}^2$
<b>Zweite Induktion</b>	$44 \text{ mg/m}^2$	2	$88 \text{ mg/m}^2$
<b>Einzelne Konsolidierung</b>	$29 \text{ mg/m}^2$	2	$58 \text{ mg/m}^2$

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 4.5 und 4.8).

#### Empfängnisverhütung und Schwangerschaft

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

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Bei mäßigen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. mäßiger Ausschlag, Hitzegefühl, leichte Atemnot, Brustkorbbeschwerden) sollte die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin ( $20\text{-}25 \text{ mg}$  oder Äquivalent) und Dexamethason ( $10 \text{ mg}$ ) 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 ( $20\text{-}25 \text{ mg}$ ) und Dexamethason ( $10 \text{ mg}$ ) sollten intravenös gegeben werden, und falls angezeigt, sollten zusätzlich Epinephrin (Adrenalin) oder Bronchodilatoren gegeben werden. Die Infusion sollte nicht wieder aufgenommen werden und es sollte keine erneute Behandlung begonnen werden.

Die Behandlung mit Vyxeos liposomal ist dauerhaft abzubrechen. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### 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 4.2).

#### Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion

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

#### Labortests

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

#### Wilson-Krankheit oder andere kupferbedingte Erkrankungen in der Vorgeschichte

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

#### 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.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

#### Kardiotoxische Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Wirkstoffen kann das Risiko einer Kardiotoxizität erhöhen. Die Anwendung von Vyxeos liposomal bei Patienten, die zuvor Doxorubicin erhalten haben, erhöht das Risiko einer Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4). Vyxeos liposomal darf nicht in

Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen angewendet werden, sofern die Herzfunktion des Patienten nicht engmaschig überwacht wird.

#### Hepatotoxische Wirkstoffe

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

#### Schwangerschaft

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

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

#### Fertilität

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

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

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

### **4.8 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 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 (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>Sehr häufig</b> Infektion (78,1)	<b>Sehr häufig</b> Infektion (58,7)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>Sehr häufig</b> Febrile Neutropenie (63,5)  <b>Häufig</b> Thrombozytopenie (4,5) Neutropenie (3,7) Anämie (3,2)	<b>Sehr häufig</b> Febrile Neutropenie (62,4)  <b>Häufig</b> Thrombozytopenie (3,7) Neutropenie (3,5) Anämie (2,1)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>Sehr häufig</b> Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag) (66,9)	<b>Häufig</b> Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag) (9,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>Häufig</b> Tumorlyse-Syndrom (7,5)	<b>Häufig</b> Tumorlyse-Syndrom (2,7)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>Sehr häufig</b> Schlafstörungen (25,1) Angstgefühl (17,3) Delir (15,5)	<b>Häufig</b> Delir (2,4)  <b>Gelegentlich</b> Schlafstörungen (0,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>Sehr häufig</b> Kopfschmerz (32,3) Schwindelgefühl (23,2)	<b>Häufig</b> Kopfschmerz (1,1)  <b>Gelegentlich</b> Schwindelgefühl (0,8)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>Sehr häufig</b> Sehverschlechterung (10,4)	<b>Gelegentlich</b> Sehverschlechterung (0,3)

Systemorganklasse	UAWs/Häufigkeit (%)	UAWs der Schweregrade 3-5/Häufigkeit (%)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b> Kardiotoxizität (72) Arrhythmie <sup>a</sup> (30,4) Brustkorbschmerz (17,6)	<b><u>Sehr häufig</u></b> Kardiotoxizität (18,7)  <b><u>Häufig</u></b> Arrhythmie <sup>a</sup> (4,3) Brustkorbschmerz (1,9)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b> Blutung (69,1) Hypotonie (23,7) Hypertonie (17,3)	<b><u>Sehr häufig</u></b> Blutung (13,1)  <b><u>Häufig</u></b> Hypertonie (6,9) Hypotonie (4,5)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b> Dyspnoe (36,5) Husten (33,9) Pleuraerguss (13,9)	<b><u>Sehr häufig</u></b> Dyspnoe (13,1)  <b><u>Gelegentlich</u></b> Pleuraerguss (0,8)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b> Übelkeit (51,7) Diarrhö/Kolitis (49,9) Mukositis (49,9) Obstipation (42,7) Abdominalschmerz (36,3) Appetit vermindert (33,9) Erbrechen (27,7)  <b><u>Häufig</u></b> Dyspepsie (9,6)	<b><u>Häufig</u></b> Diarrhö/Kolitis (6,1) Abdominalschmerz (2,9) Mukositis (2,1) Appetit vermindert (1,6) Obstipation (1,1) Übelkeit (1,1)  <b><u>Gelegentlich</u></b> Dyspepsie (0,5) Erbrechen (0,3)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b> Pruritus (17,3) Hyperhidrosis (10,1)  <b><u>Häufig</u></b> Nächtliche Schweißausbrüche (8,3) Alopezie (3,2)  <b><u>Gelegentlich</u></b> Palmar-plantares Erythrodermiesyndrom (0,8)	<b><u>Gelegentlich</u></b> Hyperhidrosis (0,3)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b> Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (44,5)	<b><u>Häufig</u></b> Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (5,1)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b> Niereninsuffizienz (10,4)	<b><u>Häufig</u></b> Niereninsuffizienz (6,4)

Systemorganklasse	UAWs/Häufigkeit (%)	UAWs der Schweregrade 3-5/Häufigkeit (%)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>Sehr häufig</b> Ödem (52,3) Ermüdung (46,4) Schüttelfrost (31,2) Fieber (29,6)	<b>Sehr häufig</b> Ermüdung (10,4)  <b>Häufig</b> Fieber (3,2) Ödem (2,7)  <b>Gelegentlich</b> Schüttelfrost (0,3)

<sup>a</sup> 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 4.4).

#### *Blutungen*

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

#### *Kardiotoxizität*

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

#### *Überempfindlichkeit*

In den klinischen Studien mit Vyxeos liposomal waren Überempfindlichkeitsreaktion sehr häufige UAWs. Die am häufigsten berichtete Überempfindlichkeits-UAW war Ausschlag, und die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend (38,9%). Die Inzidenz aller Überempfindlichkeitsereignisse betrug 66,9%; die Inzidenz nicht schwerwiegender Überempfindlichkeitsereignisse betrug 66,4%, davon waren 38,9% Ausschlag. Die Inzidenz schwerwiegender Überempfindlichkeitsereignisse betrug 1,1%; die Häufigkeit von

Überempfindlichkeitsereignissen, die zum Therapieabbruch führten, betrug 0. Die Häufigkeit von tödlichen Überempfindlichkeitsereignissen betrug 0 (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang 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 liposomal erwartet, und bis zur Genesung des Patienten ist eine unterstützende Behandlung (einschließlich Antiinfektiva, Blut- und Blutplättchentransfusionen, koloniestimulierender Faktoren und gegebenenfalls Intensivpflege) angezeigt. Der Patient ist im Therapieverlauf sorgfältig auf Anzeichen von Kardiotoxizität zu überwachen und je nach klinischer Indikation entsprechend unterstützend zu behandeln.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

Daunorubicin hat eine 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 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 stärkerem 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.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML wurde in einer einzelnen kontrollierten klinischen Studie (Studie 301) beurteilt und die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierender AML wurde in einer einzelnen klinischen Studie (AAML 1421) 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 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/m<sup>2</sup>/Tag (entspricht 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>/Tag (entspricht 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>), nur in klinischen Studien, verringert. Im 7+3-Arm bestand die erste Induktion aus Cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/Tag an den Tagen 1 bis 7 durch kontinuierliche Infusion und Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag an den Tagen 1, 2 und 3, während in der zweiten Induktion und der Konsolidierung Cytarabin an den Tagen 1 bis 5 und Daunorubicin an den Tagen 1 und 2 gegeben wurde.

Es wurden 153 Patienten dem Vyxeos liposomal-Arm und 156 Patienten dem 7+3-Kontrollarm randomisiert zugewiesen. Das mediane Alter der randomisierten Patienten betrug 68 Jahre (Bereich 60-75 Jahre); 61% waren männlich und 88% hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0-1.

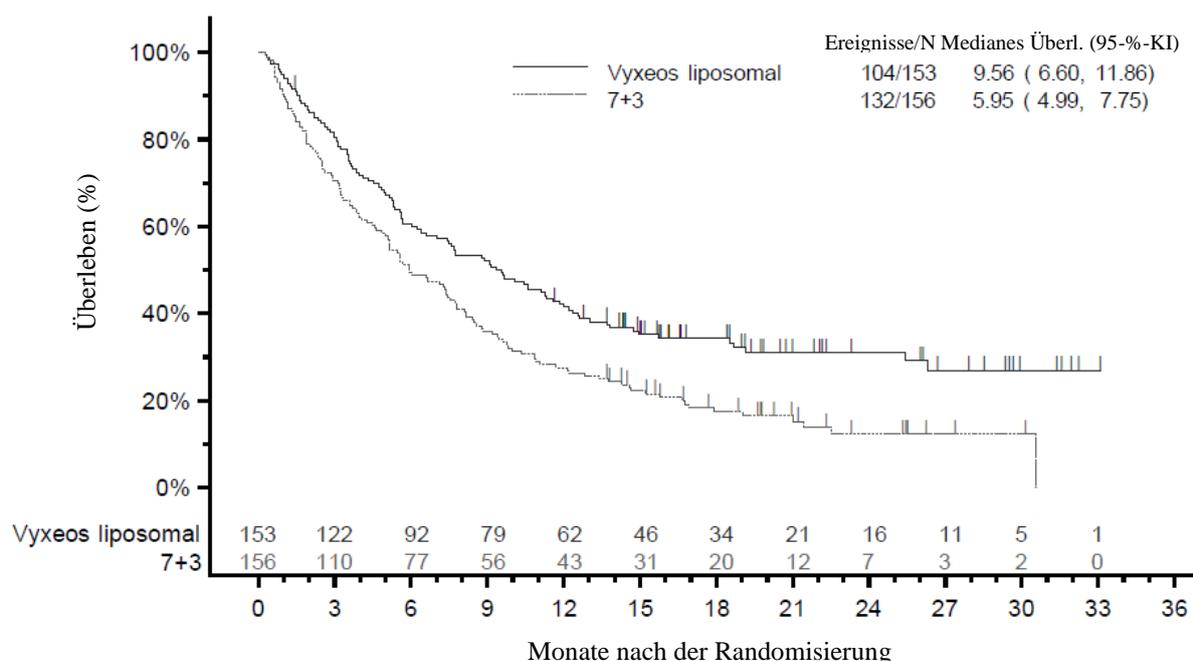
Bei Therapiebeginn hatten 20% t-AML, 54% hatten AML mit einer vorhergehenden hämatologischen Erkrankung und 25% hatten *de novo* AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen; 34% waren zuvor mit einer hypomethylierenden Substanz wegen MDS behandelt worden; 54% hatten einen ungünstigen Karyotyp.

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

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

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

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



**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für die Studie 301**

	<b>Vyxeos liposomal N = 153</b>	<b>7+3 N = 156</b>
<b>Gesamtüberleben</b>		
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) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Ereignisfreies Überleben</b>		
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)	

	<b>Vyxeos liposomal</b> <b>N = 153</b>	<b>7+3</b> <b>N = 156</b>
p-Wert (2-seitig) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Vollständige Ansprechrate</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds-Ratio (95%-KI)	1,69 (1,03, 2,78)	
p-Wert (2-seitig) <sup>b</sup>	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds-Ratio (95%-KI)	1,77 (1,11, 2,81)	
p-Wert (2-seitig) <sup>b</sup>	0,016	

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

<sup>a</sup> p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test, mit Stratifikation nach Alter und AML-Subtyp

<sup>b</sup> p-Wert aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Stratifikation nach Alter und AML-Subtyp

### *60-Monate-Nachverfolgung*

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

### Kinder und Jugendliche

#### *Rezidierte AML*

Die Wirksamkeit von Vyxeos liposomal als Einzelwirkstoff wurde in einer einarmigen Studie der Phase I/II (AAML 1421) zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vyxeos liposomal bei 38 Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen im Alter zwischen 1 und 21 Jahren mit AML im ersten Rezidiv untersucht. Die Studienbehandlung bestand aus einem Induktionszyklus Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup> intravenös verabreicht über 90 Minuten an den Tagen 1, 3 und 5, gefolgt von Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG) als 2. Zyklus. Das mediane Alter der Patienten betrug 11 Jahre (Bereich 1–21 Jahre). Acht (21 %) Patienten waren zwischen 18 und 21 Jahre alt; Patienten, die > 450 mg/m<sup>2</sup> Daunorubicin-Äquivalente erhalten hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt war die Gesamt-Ansprechrates (definiert als CR oder CRp) nach Vyxeos liposomal (Zyklus 1), gefolgt von FLAG (Zyklus 2). Die Gesamt-Ansprechrates betrug 68 % (90 %-Clopper-Pearson-KI 53 % bis 80 %). Nach Zyklus 1 wiesen 16 Patienten (43 %) ein CR + CRp auf, davon erreichten 14 (38 %) ein CR; bei den 7 Patienten mit verfügbaren Rezidivdaten betrug die mediane Dauer des CR 284 Tage.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Daunorubicin und Cytarabin, angewendet als Vyxeos liposomal, wurde bei erwachsenen Patienten untersucht, die eine Dosis von Daunorubicin 44 mg/m<sup>2</sup> und Cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub>) für Daunorubicin 26,0 mcg/ml (32,7%) und für Cytarabin 62,2 mcg/ml (33,7%). Die mittlere (% VK) Fläche unter der Kurve (AUC) während eines Dosierintervalls für Daunorubicin betrug 637 mcg.h/ml (38,4%) und für Cytarabin 1.900 mcg.h/ml (44,3%).

Wenn Daunorubicin und Cytarabin als Bestandteile von Vyxeos liposomal gegeben werden, scheinen die Liposomen ihre Gewebeverteilung und Eliminierungsraten zu steuern. Während die nicht liposomalen Arzneimittel deutlich unterschiedliche Clearances (CL), Verteilungsvolumina (V) und terminale Halbwertszeiten (t<sub>1/2</sub>) 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 m<sup>2</sup> bis 59 mg/134 mg pro m<sup>2</sup> (0,03- bis 1,3-Faches der empfohlenen Dosis).

#### Verteilung

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

#### Metabolismus und Biotransformation

Ähnlich wie nicht liposomales Daunorubicin und Cytarabin werden nach der Freisetzung aus den Vyxeos liposomal-Liposomen sowohl Daunorubicin als auch Cytarabin im Körper weitgehend metabolisiert. Daunorubicin wird überwiegend durch hepatische und nichthepatische Aldo-Keto-Reduktase und Carbonyl-Reduktase zum aktiven Metaboliten Daunorubicinol katalysiert. Cytarabin wird durch Cytidin-Desaminase zu dem inaktiven Metaboliten 1-β (beta)-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/m<sup>2</sup> (dies entspricht 44 mg/m<sup>2</sup> Daunorubicin und 100 mg/m<sup>2</sup> Cytarabin) an den Tagen 1, 3 und 5 erhielten, zeigen, dass das mittlere AUC<sub>last</sub>-Verhältnis von Metabolit:Muttersubstanz für Daunorubicinol zu Daunorubicin 1,79% und für AraU zu Cytarabin 3,22% betrug, was unter den normalerweise für nicht liposomale Produkte berichteten Werten liegt, die bei etwa 40-60% für Daunorubicinol-zu-Daunorubicin und etwa 80% für AraU-zu-Cytarabin liegen. Die niedrigeren Prozentsätze des Metabolit:Muttersubstanz Verhältnisses nach der Vyxeos liposomal-Gabe deuten darauf hin, dass der größte Teil des gesamten Daunorubicins und Cytarabins im Blutkreislauf in den Vyxeos liposomal-Liposomen eingeschlossen ist, wo sie für Arzneimittel metabolisierende Enzyme nicht zugänglich sind.

#### Elimination

Vyxeos liposomal weist eine verlängerte Halbwertszeit (% VK) von 31,5 h (28,5%) für Daunorubicin und 40,4 h (24,2%) für Cytarabin auf, wobei > 99% des Daunorubicins und Cytarabins im Plasma in den Liposomen verkapselt bleiben. Die Clearance (% VK) beträgt 0,16 l/h (53,3%) für Daunorubicin und 0,13 l/h (60,2%) für Cytarabin.

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

#### Besondere Patientengruppen

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die dosisnormalisierten mittleren Gesamtexpositionen von Daunorubicin und Cytarabin, die bei Kindern und Jugendlichen nach 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup> beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen von Daunorubicin und Cytarabin nach 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> bei Erwachsenen.

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Auf Basis einer dedizierten Studie zur Beurteilung der Auswirkungen einer mäßig bis stark eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Vyxeos liposomal und einer

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Toxizität von Vyxeos liposomal bei wiederholter Gabe wurde in Toxizitätsstudien mit zwei Zyklen intravenöser Infusion und 28-tägigen Erholungsphasen an Ratten und Hunden getestet. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Vyxeos liposomal traten bei allen Dosierungen auf (niedriger bis kein Sicherheitsabstand basierend auf systemischen Expositionen), sie entsprachen im Allgemeinen den für nicht liposomales Daunorubicin und/oder Cytarabin dokumentierten Wirkungen, hauptsächlich gastrointestinale und hämatologische Befunde. Obwohl in diesen Studien die Parameter des zentralen Nervensystems (ZNS) und des kardiovaskulären Systems eingeschlossen wurden, war aufgrund der beobachteten Morbidität und Mortalität eine zusammenfassende Beurteilung der Sicherheitspharmakologie von Vyxeos liposomal nicht möglich.

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

#### Genotoxizität

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

#### Karzinogenität

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

#### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

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

## Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

4 Jahre

#### Stabilität der rekonstituierten Suspension in der Durchstechflasche

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

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

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

#### Stabilität der verdünnten Infusionslösung

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

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

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

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

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

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

### Anweisungen für die Zubereitung:

- Dosis und Anzahl der Vyxeos liposomal-Durchstechflaschen anhand der KOF des Patienten bestimmen, wie in Abschnitt 4.2 angegeben.
- Die entsprechende Anzahl von Vyxeos liposomal-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und 30 Minuten lang auf Raumtemperatur (15°C bis 30°C) bringen.
- Anschließend jede Durchstechflasche unter Verwendung einer 20-ml-Spritze mit 19 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren und sofort danach einen 5-Minuten-Kurzzeitmesser starten.
- Den Inhalt der Durchstechflasche 5 Minuten lang vorsichtig verwirbeln und die Durchstechflasche dabei alle 30 Sekunden vorsichtig auf den Kopf drehen.
- Nicht erhitzen, vortexen oder stark schütteln.
- Produkt nach der Rekonstitution 15 Minuten ruhen lassen.
- Das rekonstituierte Produkt sollte eine opake, violette, homogene Dispersion sein, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist.
- Wenn das rekonstituierte Produkt nicht sofort in einem Infusionsbeutel verdünnt wird, ist bis zu 4 Stunden lang eine Aufbewahrung im Kühlschrank (2°C bis 8°C) möglich.
- Nach Aufbewahrung des rekonstituierten Produkts in der Durchstechflasche bei 2 °C bis 8 °C über bis zu 4 Stunden in aufrechter Position muss das rekonstituierte Produkt unverzüglich zu einer Infusionslösung verdünnt werden und die 90-minütige Infusion erfolgen.
  - Das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche und das zu einer Infusionslösung verdünnte rekonstituierte Produkt sind bei Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C für eine maximale kombinierte Aufbewahrungszeit von bis zu 4 Stunden stabil. Die 4-stündige Stabilität des rekonstituierten Produkts in der Durchstechflasche erlaubt keine weiteren 4 Stunden Stabilität, nachdem die entsprechende Dosis aus der rekonstituierten Durchstechflasche zu einer Infusionslösung verdünnt wurde.
  - Die 4-stündige Stabilität bei Aufbewahrung des im Infusionsbeutel verdünnten rekonstituierten Produkts bei 2 °C bis 8 °C beinhaltet weder die benötigte Zeit für die Rekonstitution noch den 90-minütigen Infusionszeitraum.
  - Die verdünnte Infusionslösung muss nach Ablauf der bis zu 4-stündigen Stabilitätsdauer unverzüglich über einen Infusionszeitraum von 90 Minuten infundiert werden.
- Das benötigte Volumen an rekonstituiertem Vyxeos liposomal mit Hilfe der folgenden Formel berechnen:
- erforderliches Volumen (ml) = Dosis von Daunorubicin (mg/m<sup>2</sup>) x KOF des Patienten (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)]. Die Konzentration der rekonstituierten Lösung beträgt 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) Daunorubicin und 100 mg/20 ml (5 mg/ml) Cytarabin.
- Jede Durchstechflasche vor dem Entnehmen des Konzentrats für die Verdünnung 5-mal vorsichtig auf den Kopf drehen.
- Das berechnete Volumen an rekonstituiertem Vyxeos liposomal mit einer sterilen Spritze

aseptisch aus der (den) Durchstechflasche(n) aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 500 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%-iger Glucoselösung übertragen. Möglicherweise befindet sich noch Restprodukt in der Durchstechflasche. Nicht verwendetes Arzneimittel entsorgen.

- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Durch die Verdünnung des rekonstituierten Produktes entsteht eine tiefviolette, transluzente, homogene Dispersion.
- Wenn die verdünnte Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist bis zu 4 Stunden lang eine Aufbewahrung im Kühlschrank (2°C bis 8°C) möglich.
- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung nach dem Kühlen zu mischen.

#### Anweisungen für die Verabreichung

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

Dieses Arzneimittel könnte aufgrund der zytotoxischen und 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  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Juni 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

04/2024

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited  
Fifth Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin  
D04 E5W7  
Irland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

### **2. WIRKSTOFF(E)**

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, in Liposomen verkapselt.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Colfoscerilstearat, 1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phospho(3)-sn-glycerol, Cholesterol, Kupfer(II)-D-gluconat, Trolamin und Sucrose.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

1 Durchstechflasche

2 Durchstechflaschen

5 Durchstechflaschen

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Zur einmaligen Anwendung.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

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

Aufrecht stehend lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.- B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Daunorubicin/Cytarabin  
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Zytotoxisch

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Daunorubicin und Cytarabin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vyxeos liposomal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Vyxeos liposomal beachten?
3. Wie ist Vyxeos liposomal anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vyxeos liposomal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Vyxeos liposomal und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Vyxeos liposomal?

Vyxeos liposomal gehört zu den so genannten Antineoplastika. Dies sind Arzneimittel, die bei Krebserkrankungen angewendet werden. Es enthält zwei Wirkstoffe, Daunorubicin und Cytarabin, in Form von winzigen Partikeln, so genannten Liposomen.

Diese Wirkstoffe wirken auf unterschiedliche Weise, um Krebszellen abzutöten, indem sie deren Wachstum und Teilung stoppen. Die „Verpackung“ in Liposomen verlängert ihre Wirkung im Körper und macht es ihnen leichter, in Krebszellen einzudringen und sie abzutöten.

##### Wofür wird Vyxeos liposomal angewendet?

Vyxeos liposomal wird zur Behandlung von Patienten mit neu festgestellter akuter myeloischer Leukämie (Krebs der weißen Blutkörperchen) angewendet. Es wird angewendet, wenn die Leukämie durch frühere Behandlungen verursacht wurde (therapiebedingte akute myeloische Leukämie) oder wenn bestimmte Veränderungen im Knochenmark auftreten (akute myeloische Leukämie mit myelodysplastischen Veränderungen).

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Vyxeos liposomal beachten?

##### Vyxeos liposomal darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen die Wirkstoffe (Daunorubicin oder Cytarabin) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt wird Ihre Werte während der Behandlung kontrollieren. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Vyxeos liposomal anwenden,

- wenn Sie eine geringe Anzahl an Blutplättchen, roten oder weißen Blutkörperchen im Blut haben (vor Beginn der Behandlung wird ein Bluttest durchgeführt). Wenn dies auf Sie zutrifft,
  - verordnet Ihr Arzt Ihnen möglicherweise auch ein Arzneimittel, das Infektionen verhindert.

- wird Ihr Arzt Sie auch während der Behandlung auf Infektionen untersuchen.
- wenn Sie jemals ein Herzproblem oder einen Herzinfarkt hatten oder wenn Sie zuvor Anthracyclin-Arzneimittel zur Krebsbehandlung erhalten haben. Wenn dies auf Sie zutrifft, kann Ihr Arzt vor Beginn und während der Behandlung Ihre Herzfunktion überprüfen.
- wenn Sie vermuten, schwanger zu sein. Sie sollten eine wirksame Verhütungsmethode anwenden, um (als Patientin oder Partnerin eines Patienten) während der Behandlung und nach der letzten Dosis 6 weitere Monate lang eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- wenn Sie allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) zeigen. Ihr Arzt kann die Behandlung unterbrechen oder abbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamen, wenn eine Überempfindlichkeit auftritt.
- wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme hatten. Ihr Arzt wird Ihre Werte während der Behandlung kontrollieren.
- wenn Sie jemals die Wilson-Krankheit oder eine andere kupferbedingte Erkrankung hatten, da Vyxeos liposomal Kupfergluconat als Bestandteil enthält.
- wenn Sie einen Impfstoff erhalten sollen.

Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung auf Ihren allgemeinen Gesundheitszustand überwachen und kann Ihnen auch andere Arzneimittel zur Unterstützung Ihrer Behandlung verordnen, die entweder vor oder zusammen mit Vyxeos liposomal angewendet werden. Wenn einer der oben genannten Fälle auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Vyxeos liposomal mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Vyxeos liposomal bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

### **Anwendung von Vyxeos liposomal zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Vyxeos liposomal kann nämlich die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Außerdem können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Vyxeos liposomal beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal insbesondere, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel zu Krebsbehandlung, die Ihr Herz beeinflussen können, wie Doxorubicin.
- Arzneimittel, die sich auf Ihre Leber auswirken können.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie sollten während der Schwangerschaft nicht mit Vyxeos liposomal behandelt werden, da es für das ungeborene Kind schädlich sein kann. Wenden Sie während der Behandlung und danach noch 6 Monate lang eine wirksame Verhütungsmethode an. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung schwanger werden.

Sie sollten während der Behandlung mit Vyxeos liposomal nicht stillen, da dies für den Säugling schädlich sein kann.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### **Empfängnisverhütung bei Männern**

Wenden Sie während der Behandlung mit Vyxeos liposomal und danach noch 6 Monate lang eine wirksame Verhütungsmethode an.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nach der Anwendung von Vyxeos liposomal können Sie sich schläfrig oder schwindlig fühlen. In solchen Fällen dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### 3. Wie ist Vyxeos liposomal anzuwenden?

Vyxeos liposomal muss Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von AML gegeben werden.

- Sie erhalten es als Infusion in eine Vene.
- Die Infusion wird über einen Zeitraum von eineinhalb Stunden (90 Minuten) gegeben.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihre Arzneimitteldosis anhand Ihres Körpergewichts und Ihrer Größe berechnen. Ihre Behandlung wird in Zyklen durchgeführt. Jeder Zyklus wird als separate Infusion durchgeführt und kann im Abstand von mehreren Wochen gegeben werden.

Nachdem Sie einen ersten Behandlungszyklus erhalten haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie weitere Behandlungszyklen erhalten sollen. Dies hängt davon ab, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und ob bzw. welche Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten. Ihr Arzt wird nach jedem Zyklus beurteilen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen.

- Während des ersten Zyklus erhalten Sie eine Infusion an den Tagen 1, 3 und 5.
- Bei weiteren Zyklen erhalten Sie an den Tagen 1 und 3 eine Infusion. Dies kann bei Bedarf wiederholt werden.

Während der Behandlung mit Vyxeos liposomal wird Ihr Arzt regelmäßig Bluttests durchführen um zu beurteilen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und ob sie gut verträglich ist. Ihr Arzt kann auch Ihr Herz untersuchen, da Vyxeos liposomal es beeinflussen kann.

#### **Wenn Sie eine größere Menge Vyxeos liposomal erhalten haben, als Sie sollten**

Dieses Arzneimittel wird Ihnen im Krankenhaus von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft verabreicht. Es ist unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Informieren Sie jedoch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendwelche Bedenken haben.

#### **Wenn Sie einen Termin verpassen**

Setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) (sehr häufig):**

Vyxeos liposomal kann die Anzahl der weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, sowie die Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Blutkörperchen (Blutplättchen) reduzieren, was zu Blutungsstörungen wie Nasenbluten und Blutergüssen führt. Vyxeos liposomal kann auch Herzprobleme und Schäden am Herzmuskel verursachen.

Deshalb **müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren**, wenn Sie Folgendes feststellen:

- Fieber, Schüttelfrost, Rachenentzündung, Husten, Geschwüre im Mund oder andere Anzeichen einer Infektion
- Blutungen oder Blutergüsse ohne Verletzung
- Brustkorbschmerz oder Schmerzen im Bein
- Atemnot

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen oben genannter Art bei sich feststellen.

### Weitere Nebenwirkungen

**Sehr häufige** Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- ein Rückgang der Anzahl der Blutplättchen (Zellen, die die Blutgerinnung unterstützen), der Blutergüsse oder Blutungen verursachen kann.
- Fieber, oft mit anderen Anzeichen einer Infektion, durch eine sehr niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (febrile Neutropenie)
- Langsamer, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, Brustkorbschmerz (mögliche Anzeichen für eine Infektion)
- Sehstörungen, verschwommenes Sehen
- Schmerzen oder Schwellungen der Schleimhaut des Verdauungstraktes (Mukositis) oder Bauchschmerzen, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen
- Hautrötung, Ausschlag, Muskelschmerz, Kopfschmerz, Knochenschmerz, Gelenkschmerz, Müdigkeit, generalisierte Schwellung, einschließlich Schwellung der Arme und Beine
- Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Angst
- Nierenversagen
- Kurzatmigkeit, Husten, Flüssigkeit in der Lunge
- Juckreiz
- Blutungen
- erhöhter Blutdruck oder Abfallen des Blutdrucks
- Schüttelfrost, niedrige Körpertemperatur oder hohe Körpertemperatur
- vermehrtes Schwitzen

**Häufige** Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- ein Rückgang der Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), der zu Müdigkeit und Schwäche führt.
- Nierenversagen und auffällige Blutwerte aufgrund des massiven Absterbens von Krebszellen (Tumor-Lyse-Syndrom).
- Magenkrämpfe oder überschüssiges Gas
- übermäßiges Schwitzen in der Nacht
- Haarausfall

**Gelegentliche** Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Taubheitsgefühl und Hautausschlag an Händen und Füßen (palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom).

### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Vyxeos liposomal aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Aufrecht stehend lagern.

- Nach der Rekonstitution sollten die Durchstechflaschen bis zu 4 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) in aufrechter Position aufbewahrt werden.
- Nach dem Verdünnen kann die Lösung in Infusionsbeuteln bis zu 4 Stunden lang im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden. Die maximale kombinierte Aufbewahrungszeit für das aufrecht stehend aufbewahrte rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche und das rekonstituierte Produkt nach der Verdünnung in einem Infusionsbeutel darf 4 Stunden nicht überschreiten. Die 90-minütige Infusionsdauer ist zusätzlich zur bis zu 4-stündigen Aufbewahrungszeit.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Feststoffteilchen in der verdünnten Lösung bemerken.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Vyxeos liposomal enthält

- Die Wirkstoffe sind Daunorubicin und Cytarabin. Jede 50-ml-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, in Liposomen verkapselt.
- Die sonstigen Bestandteile sind Colfoscerilstearat, 1,2-Distearoyl-sn-glycerol(3)phospho(3)-sn-glycerol, Cholesterol, Kupfer(II)-D-gluconat, Trolamin und Sucrose.

### Wie Vyxeos liposomal aussieht und Inhalt der Packung

Vyxeos liposomal ist ein in Durchstechflaschen aus Glas erhältlichem violettem Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

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

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
 5th Floor  
 Waterloo Exchange  
 Waterloo Road  
 Dublin  
 D04 E5W7  
 Irland  
 Tel: +353 1 968 1631  
 E-Mail: medinfo-int@jazzpharma.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 06/2023.**

### Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU- Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vyxeos liposomal ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Die geltenden speziellen Verfahren zur Handhabung und Entsorgung sind einzuhalten. Das Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verwendete Anteile dürfen nicht zur späteren Anwendung aufbewahrt werden.

#### Anweisungen für die Zubereitung

- Dosis und Anzahl der Vyxeos liposomal-Durchstechflaschen anhand der KOF des Patienten bestimmen, wie in Abschnitt 4.2 angegeben.
- Die entsprechende Anzahl von Vyxeos liposomal-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und 30 Minuten lang auf Raumtemperatur (15°C bis 30°C) bringen.
- Anschließend jede Durchstechflasche unter Verwendung einer 20-ml-Spritze mit 19 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren und sofort danach einen 5-Minuten-Kurzzeitmesser starten.
- Den Inhalt der Durchstechflasche 5 Minuten lang vorsichtig verwirbeln und die Durchstechflasche dabei alle 30 Sekunden vorsichtig auf den Kopf drehen.
- Nicht erhitzen, vortexen oder stark schütteln.
- Nach der Rekonstitution 15 Minuten ruhen lassen.
- Das rekonstituierte Produkt sollte eine opake, violette, homogene Dispersion sein, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist.
- Wenn das rekonstituierte Produkt nicht sofort in einem Infusionsbeutel verdünnt wird, ist bis zu 4 Stunden lang eine Aufbewahrung im Kühlschrank (2°C bis 8°C) möglich.
- Nach Aufbewahrung des rekonstituierten Produkts in der Durchstechflasche bei 2 °C bis 8 °C über bis zu 4 Stunden in aufrechter Position muss das rekonstituierte Produkt unverzüglich zu einer Infusionslösung verdünnt werden und die 90-minütige Infusion erfolgen.
  - Das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche und das zu einer Infusionslösung verdünnte rekonstituierte Produkt sind bei Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C für eine maximale kombinierte Aufbewahrungszeit von 4 Stunden stabil. Die 4-stündige Stabilität des rekonstituierten Produkts in der Durchstechflasche erlaubt keine weiteren 4 Stunden Stabilität, nachdem die entsprechende Dosis aus der rekonstituierten Durchstechflasche zu einer Infusionslösung verdünnt wurde.
  - Die 4-stündige Stabilität bei Aufbewahrung des im Infusionsbeutel verdünnten rekonstituierten Produkts bei 2 °C bis 8 °C beinhaltet weder die benötigte Zeit für die Rekonstitution noch den 90-minütigen Infusionszeitraum.
  - Die verdünnte Infusionslösung muss nach Ablauf der bis zu 4-stündigen Stabilitätsdauer unverzüglich über einen Infusionszeitraum von 90 Minuten infundiert werden.
- Das benötigte Volumen an rekonstituiertem Vyxeos liposomal mit Hilfe der folgenden Formel berechnen:
- [erforderliches Volumen (ml) = Dosis von Daunorubicin (mg/m<sup>2</sup>) x KOF des Patienten (m<sup>2</sup>)/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 Glukoselösung übertragen. Möglicherweise befindet sich noch Restprodukt in der Durchstechflasche. Nicht verwendetes Arzneimittel entsorgen.
- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Durch die Verdünnung des rekonstituierten Produktes entsteht eine tiefviolette, transluzente, homogene Dispersion.
- Wenn die verdünnte Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist bis zu 4 Stunden lang eine Aufbewahrung im Kühlschrank (2°C bis 8°C) möglich.
- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung nach dem Kühlen zu mischen.

#### Anweisungen für die Verabreichung

- Vyxeos liposomal darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit anderen Arzneimitteln über die gleiche Infusionsleitung 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.

#### Beseitigung

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.