1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 44 mg daunorubicin og 100 mg cytarabin.

Efter rekonstituering indeholder opløsningen 2,2 mg/ml daunorubicin og 5 mg/ml cytarabin, indkapslet i liposomer i en fast kombination i et molforhold på 1:5.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Violet lyofilisat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vyxeos liposomal er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Vyxeos liposomal skal initieres og monitoreres under tilsyn af en læge med erfaring inden for anvendelse af kemoterapeutika.

Vyxeos liposomal har en anden dosering end daunorubicin-injektion og cytarabin-injektion og må ikke bruges skiftevis med andre daunorubicin- og/eller cytarabin-holdige produkter (se pkt. 4.4).

<u>Dosering</u>

Doseringen af Vyxeos liposomal er baseret på patientens legemsoverfladeareal (BSA) i henhold til følgende skema:

Tabel 1: Dosis og skema for Vyxeos liposomal

Behandling	Doseringsskema
Første induktion	daunorubicin 44 mg/m^2 og cytarabin 100 mg/m^2 på dag 1, 3 og 5
Anden induktion	daunorubicin 44 mg/m^2 og cytarabin 100 mg/m^2 på dag 1 og 3
Konsolidering	daunorubicin 29 mg/m^2 og cytarabin 65 mg/m^2 på dag 1 og 3

Anbefalet doseringsskema for induktion af remission
Det anbefalede doseringsskema for Vyxeos liposomal er 44 mg/100 mg/m^2, administreret intravenøst i 90 minutter:

- på dag 1, 3 og 5 som første cyklus af induktionsbehandling
- på dag 1 og 3 som efterfølgende cyklusser af induktionsbehandling, om nødvendigt

En efterfølgende induktionscyklus kan administreres til patienter, der ikke udviser sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Opnåelse af normalt udseende knoglemarv kan kræve mere end én induktionscyklus. En undersøgelse af knoglemarven efter restituering fra den foregående cyklus af induktionsbehandling bestemmer, om yderligere en induktionscyklus er påkrævet. Behandlingen bør fortsætte, så længe patienten fortsat opnår en fordel eller indtil sygdomsprogression, op til maksimalt 2 induktionscyklusser.

Anbefalet doseringsskema for konsolidering
Den første konsolideringscyklus skal administreres 5 til 8 uger efter starten på den seneste induktion.

Det anbefalede doseringsskema for Vyxeos liposomal er 29 mg/65 mg/m^2, administreret intravenøst i 90 minutter:

- på dag 1 og 3 som efterfølgende cyklusser af konsolideringsbehandling, om nødvendigt.

Konsolideringsbehandling anbefales til patienter, der opnår remission, og som har fået genoprettet et absolut neutrofiltal (ANC) på > 500/µl, og hvor trombocyttallet er genoprettet til over 50.000/µl uden uacceptabel toksicitet. Der kan administreres en efterfølgende konsolideringscyklus til patienter, der ikke udviser sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet inden for intervallet 5 til 8 uger efter starten på den første konsolideringsbehandling. Behandlingen bør fortsætte, så længe patienten fortsat opnår en fordel eller indtil sygdomsprogression, op til maksimalt 2 konsolideringscyklusser.

Anbefalede dosisjusteringer under behandling
Patienterne skal monitoreres for hæmatologisk respons og toksiciteter.

Doseringen bør om nødvendigt udsættes eller afbrydes permanent som beskrevet nedenfor.

Patienterne kan præmedicineres mod nausea og opkastning. Behandling mod hyperurikæmi bør overvejes (fx allopurinol) inden initiering af Vyxeos liposomal.

Overfølsomhed
Behandlingen bør afbrydes ved lette symptomer på overfølsomhed (fx let flushing, udslæt, pruritus), og patienten skal monitoreres med kontrol af vitale tegn. Behandlingen skal genstartes langsomt, når symptomerne er svundet, ved at halvere infusionsraten, og der bør gives intravenøs diphenhydramin (20-25 mg) samt intravenøs dexamethason (10 mg).

Behandlingen bør afbrydes ved moderate overfølsomhedssymptomer (fx moderat udslæt, flushing, mild dyspnø, ubehag i brystet). Der bør gives intravenøs diphenhydramin (20-25 mg eller tilsvarende) samt intravenøs dexamethason (10 mg). Infusionen må ikke genstartes. Når patienten igen behandles, skal Vyxeos liposomal gives i samme dosis og hastighed og med præmedicinering.

Behandlingen bør afbrydes ved alvorlige/livstruende overfølsomhedssymptomer (fx hypotension, der kræver behandling med vasopressorer, angioødem, åndedrætsbesvær, der kræver behandling med bronkodilator, generaliseret urticaria). Der bør gives intravenøs diphenhydramin (20-25 mg) og dexamethason (10 mg), og om nødvendigt bør et epinephrin (adrenalin) eller bronkodilatorer tilføjes. Infusionen må ikke reinitieres, og patienten må ikke behandles igen. Behandling med Vyxeos liposomal bør seponeres permanent. Patienten skal monitoreres, indtil symptomerne svinder (pkt. 4.4 og 4.8).

Manglende dosis
Hvis en planlagt dosis Vyxeos liposomal udelades, skal dosen administreres snarest muligt, og doseringsskemaet skal justeres i overensstemmelse dermed, så behandlingsintervallet opretholdes.

Kardiotoksicitet
Undersøgelse af hjertefunktion inden behandlingsstart anbefales, især hos patienter med høj risiko for kardiotoksicitet. Behandling med Vyxeos liposomal bør seponeres hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på kardiomyopati, medmindre fordelene opvejer risiciene (se pkt. 4.4).

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med let (kreatininclearance [CrCL] 60 ml/min. til 89 ml/min. efter Cockcroft Gault-formlen [C-G]), moderat (CrCL 30 ml/min. til 59 ml/min.) eller svært (CrCL < 30 ml/min.) nedsat nyrefunktion. Der er ingen erfaring med anvendelse af Vyxeos liposomal til patienter med nyresygdom i slutstadiet, som behandles med dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med et bilirubinniveau, der er under eller lig med 50 µmol/l. Der er ingen erfaring med anvendelse af Vyxeos liposomal til patienter med nedsat leverfunktion, som medfører et bilirubinniveau på over 50 µmol/l. Vyxeos liposomal bør kun anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion, hvis fordelene opvejer risiciene (se pkt. 4.4).

Ældre
Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
Uden for de godkendte indikationer er Vyxeos liposomal undersøgt hos pædiatriske og unge voksne patienter i alderen 1-21 år med recidiverende AML. På grund af den begrænsede størrelse af disse studier er det ikke muligt at konkludere, at fordelene ved anvendelsen opvejer risiciene.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration
Vyxeos liposomal er kun beregnet til intravenøs anvendelse. Det må ikke administreres via intramuskulær, intratekal eller subkutan vej.

Vyxeos liposomal administreres som en intravenøs infusion i et tidsrum på 90 minutter. For at forebygge risikoen for vævsnekrose skal der udvises forsigtighed for at sikre, at der ikke er nogen ekstravasation.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Tidligere tilfælde af alvorlig overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Andre daunorubicin- og/eller cytarabin-holdige produkter
Vyxeos liposomal må ikke erstattes eller udskiftes med andre daunorubicin og / eller cytarabinholdige produkter. På grund af væsentlige forskelle i de farmakokinetiske parametre er anbefalingerne til dosis og doseringsskema for Vyxeos liposomal ikke de samme som for daunorubicinhydrochlorid-injektion, cytarabin-injektion, daunorubicincitrat-liposom-injektion og cytarabin-liposom-injektion. Lægemidlets navn og dosis bør bekræftes inden administration for at undgå doseringsfejl.

Alvorlig myelosuppression
Der er rapporteret alvorlig myelosuppression (herunder letale infektioner og blødningshændelser) hos patienter efter administration af en terapeutisk dosis Vyxeos liposomal. Der har været tilfælde af

alvorlige eller letale blødningshændelser, herunder letale blødninger i centralnervesystemet (CNS), forbundet med alvorlig trombocytopeni, hos patienter, der blev behandlet med Vyxeos liposomal. En vurdering af blodtal bør indhentes ved *baseline*, og patienterne skal overvåges nøje under behandling med Vyxeos liposomal for eventuelle kliniske komplikationer, der skyldes myelosuppression. På grund af Vyxeos liposomals lange plasmahalveringstid kan det vare lang tid, før ANC og trombocytter er genoprettet, og yderligere monitorering er påkrævet.

Der kan gives profylaktiske antiinfektiva (herunder antibakterielle, antivirale og antimykotiske lægemidler) i perioden med markant neutropeni, indtil ANC vender tilbage til 500/µl eller derover. Relevante supportive foranstaltninger bør tages i brug, for eksempel antiinfektiva, kolonistimulerende faktorer eller transfusioner, hvis der opstår myelosuppressive komplikationer. Blodtal bør kontrolleres regelmæssigt, indtil de er genoprettede (se pkt. 4.8).

Kardiotoksicitet
Kardiotoksicitet er en kendt risiko ved behandling med antracykliner. Tidligere behandling med antracykliner (herunder tidligere behandling med de anbefalede kumulative maksimumdoser doxorubicin eller daunorubicinhydrochlorid), eksisterende hjertesygdom (herunder nedsat hjertefunktion), tidligere strålebehandling af mediastinum eller samtidig anvendelse af kardiotoksiske produkter kan forhøje risikoen for daunorubicin-induceret kardiotoksicitet.

I to enkeltarmede studier med 65 børn, som var behandlet med antracyklin på forhånd, og som havde recidiverende eller refraktær AML, der blev behandlet med en enkelt induktionscyklus (cyklus 1) af Vyxeos liposomal, blev der observeret hjerteforstyrrelser (herunder sinustakykardi, QT-forlængelse og reduceret ejektionsfraktion). Flere andre længerevarende studier af behandling med antracyklin/antracendion hos børn tyder på, at kongestive kardiomyopatier kan forekomme med mange års latens (se pkt. 4.8).

Samlede kumulative doser ikke-liposomal daunorubicin på over 550 mg/m^2 har været forbundet med en øget forekomst af behandlingsinduceret kongestiv hjerteinsufficiens. Denne grænse forekommer lavere (400 mg/m^2) hos patienter, som har fået strålebehandling på mediastinum. Sammenhængen mellem kumulativ Vyxeos liposomal-dosis og risikoen for kardiotoksicitet er ikke klarlagt. Den samlede kumulative eksponering for daunorubicin er beskrevet i nedenstående tabel.

Tabel 2: Kumulativ eksponering for daunorubicin pr. cyklus med Vyxeos liposomal

Behandling	Daunorubicin pr. dosis	Antal doser pr. cyklus	Daunorubicin pr. cyklus
Første induktion	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Anden induktion	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Hver konsolidering	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

En hjerteundersøgelse ved *baseline* med elektrokardiogram (ekg) og en MUGA-scanning (multi-gated radionuclide angiography) eller ekkokardiografi (ECHO) anbefales, især hos patienter med risikofaktorer for øget hjertetoksicitet. Hjertefunktionen skal overvåges nøje.

Behandling med Vyxeos liposomal skal seponeres hos patienter med svækket hjertefunktion, medmindre fordelen ved initiering eller fortsættelse af behandlingen opvejer risiciene (se pkt. 4.5 og 4.8).

Advarsel vedrørende graviditet/kvinder i den fertile alder
Patienterne skal tilrådes at undgå graviditet under behandling med Vyxeos liposomal. Mandlige patienter og kvindelige patienter i den fertile alder skal bruge en sikker kontraceptionsmetode under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Vyxeos liposomal (se pkt. 4.6).

Overfølsomhedsreaktioner
Der er indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, efter anvendelse af daunorubicin og cytarabin.

Behandlingen bør afbrydes ved moderate overfølsomhedssymptomer (fx moderat udslæt, flushing, mild dyspnø, ubehag i brystet). Der bør gives intravenøs diphenhydramin (20-25 mg eller tilsvarende) samt intravenøs dexamethason (10 mg). Infusionen må ikke genstartes. Når patienten igen behandles, skal Vyxeos liposomal gives i samme dosis og hastighed og med præmedicinering.

Behandlingen bør afbrydes ved alvorlige/livstruende overfølsomhedssymptomer (fx hypotension, der kræver behandling med vasopressorer, angioødem, åndedrætsbesvær, der kræver behandling med bronkodilator, generaliseret urticaria). Der bør gives intravenøs diphenhydramin (20-25 mg) og dexamethason (10 mg), og om nødvendigt bør et epinephrin (adrenalin) eller bronkodilatorer tilføjes. Infusionen må ikke reinitieres, og patienten må ikke behandles igen. Behandling med Vyxeos liposomal bør seponeres permanent. Patienten skal monitoreres, indtil symptomerne svinder (se pkt. 4.2 og 4.8).

Vævsnekrose
Daunorubicin har været forbundet med lokal vævsnekrose på stedet for ekstravasation af lægemidlet. I kliniske studier med Vyxeos liposomal opstod der en enkelt hændelse med ekstravasation, men der blev ikke observeret nogen nekrose. Der skal udvises forsigtighed for at sikre, at der ikke er nogen ekstravasation af lægemidlet, når Vyxeos liposomal administreres. Vyxeos liposomal må kun administreres intravenøst. Det må ikke administreres via intramuskulær, intratekal eller subkutan vej (se pkt. 4.2).

Undersøgelse af lever- og nyrefunktion
Nedsat leverfunktion kan forhøje risikoen for toksicitet forbundet med daunorubicin og cytarabin. Undersøgelse af leverfunktionen med anvendelse af konventionelle kliniske laboratorietest anbefales inden administration af Vyxeos liposomal og regelmæssigt under behandlingen. Der er ingen erfaring med anvendelse af Vyxeos liposomal til patienter med serumbilirubin ved *baseline* på over 50 µmol/l eller nyresygdom i slutstadiet, som behandles med dialyse. Vyxeos liposomal bør kun bruges til patienter med svært nedsat leverfunktion, hvis fordelene opvejer risiciene (se pkt. 4.2).

Laboratorietest
Vyxeos liposomal kan inducere hyperurikæmi sekundært til hurtig lyse af leukæmiceller. Urinsyreniveauer i blodet bør monitoreres, og relevant behandling iværksættes, hvis der opstår hyperurikæmi.

Wilsons sygdom eller anden kobberrelateret lidelse i anamnesen
Hvert hætteglas indeholder 100 mg kobbergluconat, som svarer til 14 mg kemisk kobber. Vyxeos liposomal må kun bruges til patienter med Wilsons sygdom eller anden kobberrelateret lidelse i anamnesen, hvis fordelene opvejer risiciene (se pkt. 6.1). Vyxeos liposomal skal seponeres hos patienter med tegn eller symptomer på akut kobbertoksicitet.

Immunsupprimerende virkninger/øget følsomhed over for infektioner
Administration af levende eller levende svækkede vacciner til patienter, der er immunkompromitterede på grund af kemoterapeutika, kan medføre alvorlige eller letale infektioner. Vaccination med en levende vaccine skal undgås hos patienter, der får Vyxeos liposomal. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres, dog kan responset på sådanne vacciner være reduceret.

Gastrointestinal mucositis og diaré
Der skal tages højde for, at absorptionen af orale samtidige lægemidler kan blive påvirket markant af gastrointestinal mucositis og/eller diaré, som ofte opstår i forbindelse med intensiv kemoterapi.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Vyxeos liposomal. Tilførslen af daunorubicin og cytarabin som den liposomale formulering i Vyxeos liposomal forventes at mindske sandsynligheden for interaktioner, da de frie systemiske koncentrationer af daunorubicin og cytarabin er meget lavere, end når de administreres som den ikke-liposomale formulering.

Kardiotoksiske midler
Samtidig anvendelse af kardiotoksiske midler kan forhøje risikoen for kardiotoksicitet. Anvendelse af Vyxeos liposomal til patienter, der tidligere har fået doxorubicin, forhøjer risikoen for kardiotoksicitet (se pkt. 4.4). Vyxeos liposomal må ikke administreres i kombination med andre kardiotoksiske midler, medmindre patientens hjertefunktion monitoreres nøje.

Hepatotoksiske midler
Hepatotoksiske lægemidler kan forringe leverfunktionen og øge toksiciteten. Da daunorubicin metaboliseres af leveren, kan ændringer i leverfunktionen, der er induceret af samtidige behandlinger, påvirke Vyxeos liposomals metabolisme, farmakokinetik, behandlingseffekt og/eller toksicitet (se pkt. 5.2). Leverfunktionen skal monitoreres oftere, hvis Vyxeos liposomal administreres samtidig med hepatotoksiske midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder
Kvinder i den fertile alder skal undgå at blive gravide, mens de får Vyxeos liposomal. Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker kontraception, mens de eller deres mandlige partner er i behandling. Kvinder i den fertile alder må ikke behandles, før graviditet er udelukket.

Kvinder i den fertile alder skal have lavet graviditetstest inden initiering af Vyxeos liposomal. Mænd med seksualpartnere i den fertile alder samt kvinder skal bruge sikker kontraception under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Vyxeos liposomal.

Graviditet
Der er ingen data fra anvendelse af Vyxeos liposomal til gravide kvinder. Baseret på resultater fra dyreforsøg og på baggrund af Vyxeos liposomals virkningsmekanisme bør Vyxeos liposomal ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling, og det retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

Hvis lægemidlet bruges under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får Vyxeos liposomal, skal hun informeres om den potentielle fare for fosteret. Under alle omstændigheder anbefales hjerteundersøgelse og blodtælling hos fostre og nyfødte af mødre, der har fået behandling under graviditeten.

Amning
Det er ukendt, om Vyxeos liposomal udskilles i human mælk. På grund af muligheden for alvorlige bivirkninger af Vyxeos liposomal hos ammede børn skal mødre tilrådes ikke at amme under behandling med Vyxeos liposomal.

Fertilitet
Baseret på fund hos dyr kan der være en risiko for den mandlige fertilitet ved behandling med Vyxeos liposomal (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vyxeos liposomal påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret træthed og svimmelhed efter anvendelse af Vyxeos liposomal. Der tilrådes derfor til forsigtighed i forbindelse med kørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen
De hyppigst opståede bivirkninger var overfølsomhed, herunder udslæt (66,9%), febril neutropeni (63,5%), ødem (52,3%), diaré/colitis (49,9%), mucositis (49,9%), træthed (46,4%), smerter i bevægeapparat (44,5%), abdominalsmerter (36,3%), nedsat appetit (33,9%), hoste (33,9%), hovedpine (32,3%), kulderystelser (31,2%), arytmier (30,4%), pyreksi (29,6%), søvnforstyrrelser (25,1%) og hypotension (23,7%).

De mest alvorlige og hyppigst forekommende bivirkninger var infektion (58,7%), kardiotoksicitet (18,7% og blødning (13,1%).

Bivirkningstabel
Bivirkninger er anført under den relevante kategori i nedenstående tabel efter den højeste kategori, der er observeret i alle de kliniske hovedstudier.

Hyppigheder defineres som følger: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hvad angår klassificering af bivirkninger, der opstår som grad 3-5, fås en omfattende liste fra NCI (NCI CTCAE). Toksicitet er klassificeret som let (grad 1), moderat (grad 2), alvorlig (grad 3) eller livstruende (grad 4) med parametre, der er specifikke alt efter det involverede organsystem. Død (grad 5) bruges til nogle af kriterierne som betegnelse for en letalitet.

Tabel 3: Bivirkninger, der er indberettet i kliniske studier hos patienter, der er behandlet med Vyxeos liposomal (n=375)

Systemorganklasse	**Bivirkninger/hyppighed (%)**	**Bivirkninger grad 3-5/hyppighed (%)**
Infektioner og parasitære sygdomme	**Meget almindelig** Infektion (78,1)	**Meget almindelig** Infektion (58,7)
Blod og lymfesystem	**Meget almindelig** Febril neutropeni (63,5) **Almindelig** Trombocytopeni (4,5) Neutropeni (3,7) Anæmi (3,2)	**Meget almindelig** Febril neutropeni (62,4) **Almindelig** Trombocytopeni (3,7) Neutropeni (3,5) Anæmi (2,1)
Immunsystemet	**Meget almindelig** Overfølsomhed (inkl. udslæt) (66,9)	**Almindelig** Overfølsomhed (inkl. udslæt) (9,1)
Metabolisme og ernæring	**Almindelig** Tumorlysesyndrom (7,5)	**Almindelig** Tumorlysesyndrom (2,7)
Psykiske forstyrrelser	**Meget almindelig** Søvnforstyrrelser (25,1) Angst (17,3) Delirium (15,5)	**Almindelig** Delirium (2,4) **Ikke almindelig** Søvnforstyrrelser (0,5)
Nervesystemet	**Meget almindelig** Hovedpine (32,3) Svimmelhed (23,2)	**Almindelig** Hovedpine (1,1) **Ikke almindelig** Svimmelhed (0,8)

Systemorganklasse	Bivirkninger/hyppighed (%)	Bivirkninger grad 3-5/hyppighed (%)
Øjne	**Meget almindelig** Synsforringelse (10,4)	**Ikke almindelig** Synsforringelse (0,3)
Hjerte	**Meget almindelig** Kardiotoksicitet (72) Arytmi[a] (30,4) Brystsmerter (17,6)	**Meget almindelig** Kardiotoksicitet (18,7) **Almindelig** Arytmi[a] (4,3) Brystsmerter (1,9)
Vaskulære sygdomme	**Meget almindelig** Blødning (69,1) Hypotension (23,7) Hypertension (17,3)	**Meget almindelig** Blødning (13,1) **Almindelig** Hypertension (6,9) Hypotension (4,5)
Luftveje, thorax og mediastinum	**Meget almindelig** Dyspnø (36,5) Hoste (33,9) Pleuraeffusion (13,9)	**Meget almindelig** Dyspnø (13,1) **Ikke almindelig** Pleuraeffusion (0,8)
Mave-tarm-kanalen	**Meget almindelig** Nausea (51,7) Diaré/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Obstipation (42,7) Abdominalsmerter (36,3) Nedsat appetit (33,9) Opkastning (27,7) **Almindelig** Dyspepsi (9,6)	**Almindelig** Diaré/colitis (6,1) Abdominalsmerter (2,9) Mucositis (2,1) Nedsat appetit (1,6) Obstipation (1,1) Nausea (1,1) **Ikke almindelig** Dyspepsi (0,5) Opkastning (0,3)
Hud og subkutane væv	**Meget almindelig** Pruritus (17,3) Hyperhidrose (10,1) **Almindelig** Nattesved (8,3) Alopeci (3,2) **Ikke almindelig** Palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom) (0,8)	**Ikke almindelig** Hyperhidrose (0,3)
Knogler, led, muskler og bindevæv	**Meget almindelig** Smerter i bevægeapparat (44,5)	**Almindelig** Smerter i bevægeapparat (5,1)
Nyrer og urinveje	**Meget almindelig** Nyreinsufficiens (10,4)	**Almindelig** Nyreinsufficiens (6,4)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	**Meget almindelig** Ødem (52,3) Træthed (46,4) Kulderystelser (31,2) Pyreksi (29,6)	**Meget almindelig** Træthed (10,4) **Almindelig** Pyreksi (3,2) Ødem (2,7) **Ikke almindelig** Kulderystelser (0,3)

[a] Termerne i arytmiklassen omfatter atriefibrillering og bradykardi, og den hyppigst indberettede arytmi var takykardi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner
Forskellige typer infektioner var meget almindelige bivirkninger på grund af den neutropeni, der opstod med Vyxeos liposomal. Pneumoni, sepsis og bakteriæmi var de hyppigst observerede alvorlige infektionsreaktioner i den kliniske studiepopulation. Forekomsten af infektionsreaktioner var 78,1%; forekomsten af ikke-alvorlige infektionsreaktioner var 73,1%, forekomsten af alvorlige infektionsreaktioner var 28,5%; forekomsten af infektioner, der førte til seponering, var 0,5%. Forekomsten af letale infektioner var 6,9%. De letale infektioner, der opstod, var sepsis og pneumoni (se pkt. 4.4).

Blødning
I kliniske studier blev der observeret flere forskellige blødningshændelser som følge af den trombocytopeni, der opstod efter behandling med Vyxeos liposomal. De mest almindelige blødningshændelser var epistaxis, og størstedelen af disse hændelser blev anset for at være ikke-alvorlige (29,1%). Forekomsten af blødningshændelser var 69,1%; forekomsten af ikke-alvorlige blødningshændelser var 67,2%; forekomsten af alvorlige blødningshændelser var 5,6%; forekomsten af blødningshændelser, der førte til seponering, var 0. Forekomsten af letale blødninger var 2,1%. Der er observeret tilfælde af alvorlige eller letale blødningshændelser, herunder letale CNS-blødninger, forbundet med alvorlig trombocytopeni, hos patienter, der blev behandlet med Vyxeos liposomal (se pkt. 4.4).

Kardiotoksicitet
Der er observeret kardiotoksiciteter i kliniske studier med Vyxeos liposomal. De hyppigst indberettede alvorlige bivirkninger var nedsat ejektionsfraktion og kongestiv hjerteinsufficiens. Kardiotoksicitet er en kendt risiko ved behandling med antracykliner. Forekomsten af alle kardiotoksiciteter var 72,0%; forekomsten af ikke-alvorlige kardiotoksiciteter var 68,5%; forekomsten af alvorlige kardiotoksiciteter var 9,1%; forekomsten af kardiotoksiciteter, der førte til seponering, var 0,5%. Forekomsten af letale kardiotoksiciteter var 0,5%. Hjertestop blev indberettet som en letal hændelse; patienten fik trombocytopeni og neutropeni, der bidrog til hjertestop (se pkt. 4.4).

Overfølsomhed
Overfølsomhedsreaktioner var meget almindelige bivirkninger i kliniske studier med Vyxeos liposomal. De hyppigst indberettede overfølsomhedsreaktioner var udslæt, og størstedelen af disse var ikke alvorlige (38,9%). Forekomsten af alle overfølsomhedsreaktioner var 66,9%; forekomsten af ikke-alvorlige overfølsomhedsreaktioner var 66,4%, hvoraf 38,9% var udslæt; forekomsten af alvorlige overfølsomhedsreaktioner var 1,1%; forekomsten af overfølsomhedsreaktioner, der førte til seponering, var 0. Forekomsten af letale overfølsomhedsreaktioner var 0 (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population
Sikkerhedsprofilen for Vyxeos liposomal hos 38 pædiatriske patienter med recidiverende AML i studie AAML1421 syntes generelt at være den samme som den, der blev observeret ved den godkendte indikation hos voksne med nyligt behandlet AML, som blev behandlet med Vyxeos liposomal (se pkt. 4.2). De bivirkninger i studie AAML 1421, der blev observeret hos pædiatriske patienter, som var anderledes end eller mere alvorlige end dem, som blev set hos voksne (idet der tages højde for begrænsningerne ved sammenligninger på tværs af studier), inkluderede makulopapuløst udslæt (47,4 %), elektrokardiogram-QT-forlængelse (28,9 %), tidlig debut af kardiotoksicitet (defineret som > 10 % fald i LVEF til endelig LVEF på < 50 % LVEF; 21,0 %), svær hypokaliæmi (13,2 %), hyperglykæmi (7,9 %) og forhøjet ALAT (7,9 %). Der blev observeret hypertension hos 18,2 % af disse pædiatriske patienter.

Der foreligger ingen pædiatriske langtidsdata for sikkerheden ud over studiets varighed (26 måneder). Der findes dermed ingen pædiatriske sikkerhedsdata vedrørende længerevarende kardiotoksicitet ved Vyxeos liposomal, herunder længerevarende kardiotoksicitet, når det anvendes ved doser over den

maksimale kumulative livstidsdosis af antracyklin. Der foreligger ingen data om virkningen af behandling med Vyxeos liposomal på vækst og modning.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik erfaring med behandling af overdosering hos patienterne. I tilfælde af overdosering forventes forværring af bivirkninger forbundet med Vyxeos liposomal, og der bør gives supportiv behandling (herunder antiinfektiva, blod- og trombocyttransfusioner, kolonistimulerende faktorer samt intensivpleje efter behov), indtil patienten er restitueret. Patienten skal observeres nøje over tid for tegn på kardiotoksicitet og have relevant supportiv behandling efter klinisk behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antineoplastiske midler, kombinationer af antineoplastiske midler, cytarabin og daunorubicin, ATC-kode: L01XY01.

Virkningsmekanisme
Vyxeos liposomal er en liposomal formulering af en fast kombination af daunorubicin og cytarabin i et molforhold på 1:5. Molforholdet på 1:5 har *in vitro* og *in vivo* vist sig at optimere den synergistiske antitumoraktivitet ved AML.

Daunorubicin har antimitotisk og cytotoksisk aktivitet, der opnås ved at danne komplekser med DNA, hæmme topoisomerase II-aktiviteten, hæmme DNA-polymeraseaktiviteten, påvirke reguleringen af genekspression og producere DNA-ødelæggende frie radikaler.

Cytarabin er et cellecyklusfase-specifikt antineoplastisk middel, der kun påvirker cellerne under celledelingens S-fase. Cytarabin omdannes intracellulært til cytarabin-5-triphosphat (ara-CTP), der er den aktive metabolit. Virkningsmekanismen er ikke helt forstået, men det forekommer, at ara-CTP primært virker gennem hæmning af DNA-syntese. Indarbejdning i DNA og RNA kan også bidrage til cytarabins cytotoksicitet. Cytarabin er cytotoksisk for prolifererende pattedyrsceller i kultur.

Vyxeos liposomal-liposomer udviser langvarig plasmahalveringstid efter intravenøs infusion, hvor mere end 99% af daunorubicinet og cytarabinet i plasma forbliver indkapslet inde i liposomerne. Vyxeos liposomal tilfører en synergistisk kombination af daunorubicin og cytarabin til leukæmiceller i lang tid. Baseret på data fra dyr akkumuleres Vyxeos liposomal-liposomerne og bevares i en høj koncentration i knoglemarv, hvor de fortrinsvis optages intakt af leukæmiceller i en aktiv opslugningsproces. Hos leukæmibærende mus optages liposomerne af leukæmiceller i større udstrækning end af normale knoglemarvsceller. Efter internalisering gennemgår Vyxeos liposomal-liposomerne nedbrydning og frigiver daunorubicin og cytarabin inde i det intracellulære miljø, så lægemidlerne kan udøve deres synergistiske, antineoplastiske aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed
Vyxeos liposomals virkning hos voksne til behandlingen af nyligt diagnosticeret AML blev undersøgt i et enkelt kontrolleret klinisk studie (studie 301), og Vyxeos liposomals virkning hos pædiatriske patienter til behandling af recidiverende AML blev undersøgt i et enkelt klinisk studie AAML 1421.

Studie 301 med patienter med ubehandlet højrisiko-AML
Studie 301 var et randomiseret, åbent fase 3-superioritetsstudie i flere centre og med parallelarme, hvor Vyxeos liposomal *vs*. en standardkombination af cytarabin og daunorubicin (7+3) blev undersøgt

på 309 patienter mellem 60 og 75 år med ubehandlet højrisiko-AML. Patienter med følgende AML-undertyper blev inkluderet i studiet: behandlingsrelateret AML (t-AML), myelodysplastisk syndrom-AML (MDS AML) og kronisk myelomonocytisk leukæmi-AML (CMMoL AML) med dokumenteret tidligere MDS eller CMMoL inden transformation til AML og *de novo* AML med karyotypeforandringer, der er karakteristiske for myelodysplasi (iht. 2008 WHO-kriterier).

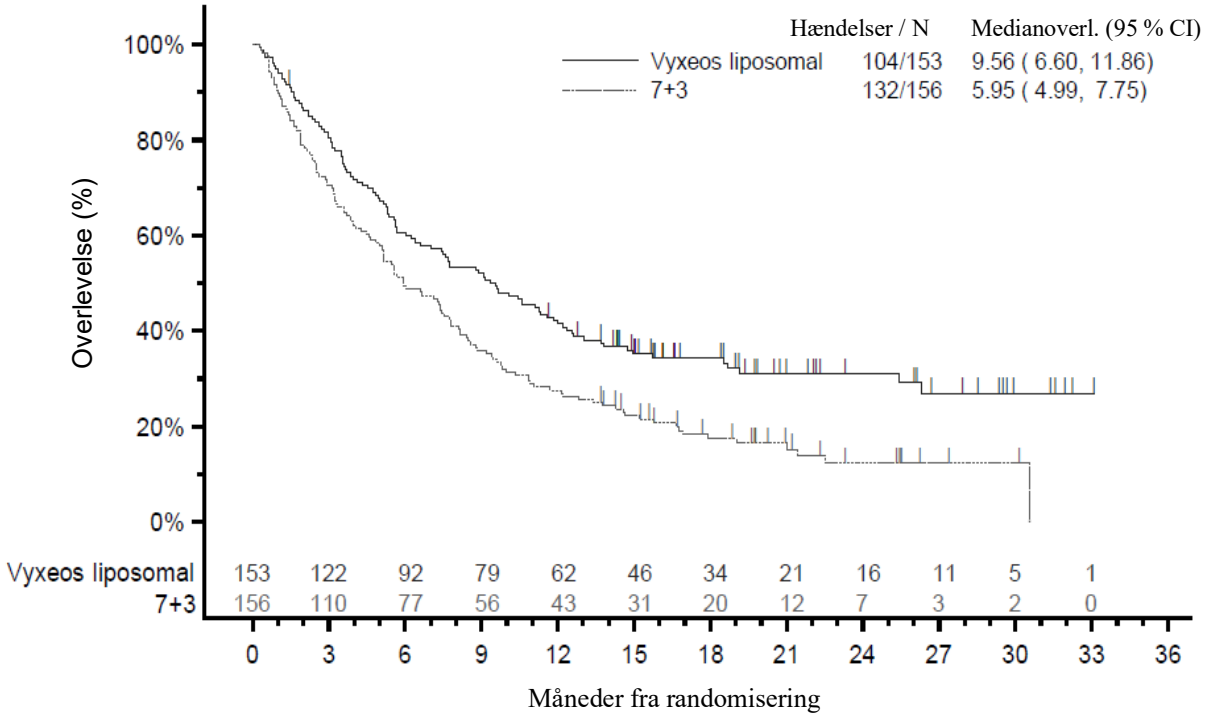
Studiet havde to faser; 1) behandlingsfasen, hvori patienterne fik op til 2 induktions- og 2 konsolideringscyklusser; og 2) en opfølgningsfase, der startede 30 dage efter den sidste induktions- eller konsolideringscyklus og fortsatte i op til 5 år efter randomisering. Det antal induktioner og konsolideringer, en patient fik, afhang af komplet respons (CR) eller komplet respons med ufuldstændig genoprettelse (CRi), der blev bekræftet med knoglemarvsundersøgelser. Kun i kliniske studier blev Vyxeos liposomal 100 enheder/m^2/dag (svarende til 44 mg/100 mg/m^2) administreret intravenøst i 90 minutter på dag 1, 3 og 5 i den første induktion og på dag 1 og 3 for patienter, der havde behov for endnu en induktion. En ekstra induktion blev anbefalet på det kraftigste for patienter, der ikke opnåede CR eller CRi i den første induktionscyklus, og var obligatorisk for patienter, der opnåede et fald på mere end 50% i blastceller. Behandling efter remission med hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) var tilladt enten i stedet for eller efter konsolideringskemoterapi. Ved konsolideringscyklusser og kun i kliniske studier blev dosis af Vyxeos liposomal reduceret til 65 enheder/m^2/dag (svarende til 29 mg/65 mg/m^2) på dag 1 og 3. I 7+3-armen bestod første induktion af cytarabin 100 mg/m^2/dag på dag 1 til 7 ved kontinuerlig infusion og daunorubicin 60 mg/m^2/dag på dag 1, 2 og 3, hvorimod cytarabin blev administreret i den anden induktion og konsolideringen på dag 1 til 5 og daunorubicin på dag 1 og 2.

Der blev randomiseret 153 patienter til Vyxeos liposomal og 156 patienter til 7+3-kontrolarmen. De randomiserede patienter havde en medianalder på 68 (inden for intervallet 60-75 år), 61% var mænd, og 88% havde en ECOG performance status på 0-1. Ved *baseline* havde 20% t-AML, 54% havde AML med en forudgående hæmatologisk lidelse, og 25% havde *de novo* AML med myelodysplasi-relaterede cytogenetiske anomalier; 34% var tidligere behandlet med et hypometylerende middel på grund af MDS; 54% havde en ugunstig karyotype. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var generelt afbalanceret mellem de to studiearme. FLT3-mutation blev identificeret hos 15% (43/279) af de testede patienter, og NPM1-mutation blev identificeret hos 9% (25/283) af de testede patienter.

Det primære endemål var den samlede overlevelse, målt fra randomiseringsdatoen til dødsfald uanset årsag. Vyxeos liposomal udviste superioritet i samlet overlevelse i ITT-populationen sammenlignet med komparatoren med behandlingsregimenet 7+3 (figur 1). Medianoverlevelsen for behandlingsgruppen på Vyxeos liposomal var 9,56 måneder sammenlignet med 5,95 måneder for 7+3-gruppen (hazard ratio = 0,69, 95% CI = 0,52; 0,90, tosidet log-rank-test, p = 0,005).

Den samlede HSCT-rate var 34% (52/153) i Vyxeos liposomal-armen og 25% (39/156) i kontrolarmen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse, ITT-population



Tabel 4: Effektresultater for studie 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Samlet overlevelse		
Medianoverlevelse, måneder (95% CI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Hazard ratio (95% CI)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-værdi (2-sidet)[a]	0,005	
Hændelsesfri overlevelse		
Medianoverlevelse, måneder (95% CI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Hazard ratio (95% CI)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-værdi (2-sidet)[a]	0,021	
Komplet respons-rate		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds ratio (95% CI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-værdi (2-sidet)[b]	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds ratio (95% CI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-værdi (2-sidet)[b]	0,016	

Forkortelser: CI = konfidensinterval; CR= komplet respons; CRi= komplet respons med ufuldstændig genoprettelse

[a] p-værdi fra stratificeret log-rank-test, stratificeret efter alder og AML-undertype

[b] p-værdi fra stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratificeret efter alder og AML-undertype

Opfølgning ved 60 måneder

Den samlede overlevelsesrate ved 60 måneder var højere for Vyxeos liposomal-behandlingsarmen (18 %) i forhold til 7+3-behandlingsarmen (8 %). Hazard ratio var 0,70, 95 % CI = 0,55; 0,91.

Pædiatrisk population

Recidiverende AML
Vyxeos liposomals virkning som enkeltstof blev undersøgt i et fase 1/2-, enkeltarmet studie (AAML 1421), der blev udført for at undersøge Vyxeos liposomals sikkerhed og virkning hos 38 pædiatriske og unge voksne patienter i alderen 1 til 21 år med AML i første recidiv. Studiebehandlingen bestod af én induktionscyklus af Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m^2 administreret intravenøst over 90 minutter på dag 1, 3 og 5, efterfulgt af Fludarabin, Cytarabin og G-CSF (FLAG) i cyklus 2. Patienternes medianalder var 11 år (interval 1-21 år). Otte (21 %) af patienterne var mellem 18 og 21 år. Patienter, som fik > 450 mg/m^2 daunorubicin-ækvivalenter blev udelukket fra studiet.

Det primære endemål var den samlede respons-rate (defineret som CR eller CRp) efter Vyxeos liposomal (cyklus 1) efterfulgt af FLAG (cyklus 2). Den samlede respons-rate var 68 % (90 % Clopper-Pearson CI 53 % til 80 %). Efter cyklus 1 havde 16 (43 %) patienter et behandlingsrespons på CR + CRp, herunder 14 (38 %) patienter, som opnåede CR, og baseret på de 7 forsøgspersoner med tilgængelige recidivdata var medianvarigheden af CR 284 dage.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for daunorubicin og cytarabin, administreret som Vyxeos liposomal, blev undersøgt hos voksne patienter, der fik en dosis daunorubicin 44 mg/m^2 og cytarabin 100 mg/m^2 administreret som en 90 minutters intravenøs infusion på dag 1, 3 og 5. Hvert lægemiddels farmakokinetik var baseret på totale plasmakoncentrationer (dvs. indkapslet plus uindkapslet lægemiddel). Efter den dosis, der blev administreret på dag 5, var de gennemsnitlige (% koefficient af variation [CV]) maksimum-plasmakoncentrationer (C_{max}) for daunorubicin 26,0 (32,7%) mikrog./ml og 62,2 (33,7%) mikrog./ml for cytarabin. Det gennemsnitlige (% CV) area under the curve (AUC) i løbet af ét doseringsinterval var 637 (38,4%) mikrog.t/ml for daunorubicin og 1.900 (44,3%) mikrog.t/ml for cytarabin.

Når daunorubicin og cytarabin administreres som bestanddele af Vyxeos liposomal, ser liposomerne ud til at regulere deres vævsdistribution og elimineringsrater. Selvom de ikke-liposomale lægemidler har betydeligt forskellig clearance (CL), distributionsvolumen (V) og terminal halveringstid ($t_{1/2}$), får Vyxeos liposomal derfor disse farmakokinetiske parametre til at konvergere.

Akkumuleringsratio var 1,3 for daunorubicin og 1,4 for cytarabin. Der var ingen evidens for tidsafhængig kinetik eller væsentlige afvigelser fra dosisproportionalitet inden for intervallet 1,3 mg/3 mg pr. m^2 til 59 mg/134 mg pr. m^2 (0,03 til 1,3 gange den godkendte anbefalede dosis).

Fordeling
Distributionsvolumen (% CV) for daunorubicin er 6,6 l (36,8%) og 7,1 l (49,2%) for cytarabin. Plasmaproteinbindingen blev ikke undersøgt.

Metabolisme og biotransformation
Svarende til ikke-liposomal daunorubicin og cytarabin metaboliseres både daunorubicin og cytarabin omfattende i kroppen efter frigivelse fra Vyxeos liposomal-liposomerne. Daunorubicin katalyseres overvejende ved hepatisk og ikke-hepatisk aldo-keto-reduktase og carbonylreduktase til det aktive metabolit daunorubicinol. Cytarabin metaboliseres ved cytidindeaminase til det inaktive metabolit 1-β (beta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU). I modsætning til ikke-liposomal daunorubicin og cytarabin, der metaboliseres hurtigt til de respektive metabolitter, er daunorubicin og cytarabin efter administration af Vyxeos liposomal frie baser, indkapslet i liposomer. De plasmakoncentration-tid-profiler, der er indsamlet fra 13 til 26 patienter, som fik Vyxeos liposomal 100 enheder/m^2 (svarende til 44 mg/m² daunorubicin og 100 mg/m² cytarabin) på dag 1, 3 og 5, viser, at det gennemsnitlige AUC_{last} metabolit:forældre-ratio for daunorubicinol og AraU var 1,79% og 3,22% for henholdsvis daunorubicin og cytarabin, hvilket er lavere end dem, der typisk rapporteres for ikke-liposomale produkter, ~40-60% for daunorubicinol:daunorubicin og ~80% for AraU:cytarabin. De lavere procentdele af metabolit:forældre-ratioer efter administration af Vyxeos

liposomal indikerer, at det meste af det samlede daunorubicin og cytarabin i kredsløbet er indelukket i Vyxeos liposomal-liposomerne, hvor de er utilgængelige for lægemiddel-metaboliserende enzymer.

Elimination
Vyxeos liposomal udviser en lang halveringstid (%CV) på 31,5 t (28,5%) for daunorubicin og 40,4 t (24,2%) for cytarabin, hvor over 99% daunorubicin og cytarabin i plasma stadig er indkapslet inde i liposomerne. Clearancen (%CV) er 0,16 l/t (53,3%) for daunorubicin og 0,13 l/t (60,2%) for cytarabin.

Udskillelsen i urin af daunorubicin og daunorubicinol udgør 9% af den administrerede dosis daunorubicin, og udskillelsen i urin af cytarabin og AraU udgør 71% af den administrerede dosis cytarabin.

Specielle populationer
I en farmakokinetisk populationsanalyse blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde effekter på daunorubicins og cytarabins clearance- og volumenparametre baseret på alder (1 til 81 år), køn, race, legemsvægt, body mass index og antal hvide blodlegemer.

Pædiatrisk population
De dosisnormaliserede middeleksponeringer for total daunorubicin og cytarabin observeret hos pædiatriske patienter efter 59 mg/135 mg/m^2 var sammenlignelige med de tilsvarende for daunorubucin og cytarabin efter 44 mg/100 mg/m^2 hos voksne.

Ældre
Vyxeos liposomals farmakokinetik hos patienter i alderen > 85 år er endnu ikke undersøgt. Der foreligger ingen data.

Nedsat nyrefunktion
Baseret på et særligt studie, der vurderede indflydelsen af moderat til svært nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af Vyxeos liposomal, og en farmakokinetisk populationsanalyse med anvendelse af data fra kliniske studier med patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i clearancen af daunorubicin eller cytarabin hos patienter med eksisterende let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion ved *baseline*. De potentielle virkninger af nyresygdom i slutstadiet, som behandles med dialyse, på farmakokinetikken for daunorubicin og cytarabin, administreret som Vyxeos liposomal, kendes ikke (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion
Farmakokinetikken for total daunorubicin og cytarabin blev ikke ændret hos patienter med bilirubin ≤ 50 µmol/l. Farmakokinetikken hos patienter med bilirubin over 50 µmol/l er ukendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Vyxeos liposomals toksicitet efter gentagne doser som intravenøse infusioner blev undersøgt i to cyklusser med 28 dages restitueringsperioder hos rotter og hunde. Bivirkninger af Vyxeos liposomal opstod ved alle dosisniveauer (lave til ingen sikkerhedsmargener, baseret på systemiske eksponeringer) og stemte generelt overens med de bivirkninger, der er dokumenteret for ikke-liposomal daunorubicin og/eller cytarabin, fortrinsvis bestående af gastrointestinale og hæmatologiske fund. Selvom parametre for centralnervesystem (CNS) og det kardiovaskulære system blev inkluderet i disse studier, var der i lyset af den observerede morbiditet og mortalitet ikke tilstrækkelig information til at udføre en helhedsvurdering af Vyxeos liposomals sikkerhedsfarmakologi.

Der er ikke udført studier med Vyxeos liposomal af genotoksiciteten, karcinogeniciteten eller reproduktions- og udviklingstoksiciteten. Der findes dog studier med enkeltstofferne.

Genotoksicitet
Cytarabin eller dets aktive metabolit Ara-C var mutagent (bakteriel mutagenicitetstest) og klastogent *in vitro* (kromosomaberrationer og søsterkromatidombytninger (SCE) i humane leukocytter) og *in vivo* (kromosomaberrationer og SCE-test hos gnavere). Cytarabin forårsagede omdannelse af embryoceller hos hamstere og H43-celler hos rotter *in vitro* og var klastogent over for delingsceller. Daunorubicin var mutagent (bakteriel mutagenicitetstest, V79-hamstercelle-test) og klastogent *in vitro* (CCRF-CEM humane lymfoblaster) og *in vivo* (SCE-test i knoglemarv fra mus).

Karcinogenicitet
Studier med cytarabin blev ikke identificeret. Offentliggjorte data for Ara-C, cytarabins aktive metabolit, påviste ikke evidens for karcinogenicitet. Offentliggjorte data for daunorubicin tyder på en mulig tumorgenicitet hos rotter efter en enkelt dosis på 5 eller 10 mg/kg (0,68 til 1,4 gange RHD på mg/m^2-basis). IARC-arbejdsgruppen (IARC 2000) klassificerede daunorubicin i gruppe 2B (muligvis karcinogent hos mennesker).

Reproduktions- og udviklingstoksicitet
Cytarabin var embryotoksisk hos mus og teratogent hos mus og rotter, når det blev administreret under organogenese. Cytarabin medførte også anomalier i sædcellehoveder hos mus og nedsat spermatogenese hos rotter. En enkelt dosis cytarabin hos rotter, der blev administreret på dag 14 i drægtigheden, reducerede den prænatale og postnatale hjernestørrelse og medførte permanent nedsættelse af indlæringsevnen. Daunorubicin var embryotoksisk og medførte fostermisdannelser, når det blev givet under organogeneseperioden hos rotter. Daunorubicin medførte testikelatrofi og total aplasi af spermatocytter i de sæddannende tubuli hos hunde.

Miljørisikovurdering
En miljørisikovurdering har vist, at Vyxeos liposomal ikke forventes at have potentiale til at være persistent, bioakkumulerende eller toksisk for miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Distearoylphosphatidylcholin
Distearoylphosphatidylglycerol
Cholesterol
Kobbergluconat
Trolamin (til pH-justering)
Saccharose

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas
30 måneder.

Stabilitet af den rekonstituerede suspension i hætteglasset
Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er påvist i 4 timer ved 2 °C til 8 °C ved opbevaring i opret position. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet bruges med det samme, medmindre den metode, der er anvendt til åbning/rekonstituering/fortynding, udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar.

Stabilitet af den fortyndede infusionsvæske
Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er påvist i 4 timer ved 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet bruges med det samme, medmindre den metode, der er anvendt til åbning/rekonstituering/fortynding, udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar.

Den maksimale, samlede opbevaringstid for rekonstitueret produkt i hætteglasset og rekonstitueret produkt fortyndet i en infusionspose er op til 4 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Hætteglasset skal opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys. Opbevares i opret position.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml hætteglas (type 1-glas) med prop (chlorobutylgummi) og forsegling (aluminium), der indeholder 44 mg daunorubicin og 100 mg cytarabin.

Hver pakning indeholder enten 1 hætteglas, 2 hætteglas eller 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vyxeos liposomal er et cytotoksisk lægemiddel. Særlige gældende procedurer for håndtering og bortskaffelse skal følges. Produktet er kun beregnet til engangsbrug. Ubrugt produkt skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske midler.

<u>Instruktioner til klargøring</u>

- Bestem dosis og antal hætteglas med Vyxeos liposomal baseret på den enkelte patients legemsoverfladeareal (BSA) og som beskrevet i pkt. 4.2.
- Tag det nødvendige antal hætteglas med Vyxeos liposomal ud af køleskabet og lad det stå i cirka 30 minutter, til det har opnået stuetemperatur (15 °C til 30 °C).
- Rekonstituér derefter hvert hætteglas med 19 ml sterilt vand til injektionsvæsker med anvendelse af en 20 ml sprøjte. Start umiddelbart derefter en 5-minutters tidtager.
- Skvulp forsigtigt hætteglassets indhold i 5 minutter, mens hætteglasset vendes forsigtigt om hvert halve minut.
- Må ikke opvarmes, hvirvles eller omrystes kraftigt.
- Lad det hvile i 15 minutter efter rekonstituering.
- Det rekonstituerede produkt skal være en uigennemsigtig, violet, homogen dispersion, der ikke i væsentlig grad indeholder synlige partikler.
- Opbevar det rekonstituerede produkt i køleskab (2 ºC til 8 ºC) i op til 4 timer, hvis det ikke straks fortyndes ind i en infusionspose.
- Efter opbevaring af det rekonstituerede produkt i hætteglasset i op til 4 timer ved 2 ºC til 8 ºC i lodret position skal det rekonstituerede produkt straks fortyndes i en infusionsvæske og gennemløbe den 90-minutters infusionstid.
    - Det rekonstituerede produkt i hætteglasset og rekonstitueret produkt, der er fortyndet i en infusionsvæske, er stabilt i en maksimal, samlet opbevaringstid på op til 4 timer, når det opbevares ved 2 ºC til 8 ºC. Efter den 4-timers stabilitetsperiode for det rekonstituerede produkt i hætteglasset er der ikke mulighed for en yderligere 4-timers stabilitetsperiode, når den relevante dosis fra det rekonstituerede hætteglas er fortyndet i infusionsvæsken.
    - Den 4-timers stabilitetsperiode, der gælder for det rekonstituerede produkt, der er fortyndet i infusionsposen og opbevaret ved 2 °C til 8 °C, omfatter ikke den tid, der medgår til rekonstitution, og heller ikke den 90-minutters infusionstid.

- Den fortyndede infusionsvæske skal infunderes med det samme over den 90-minutters infusionstid efter stabilitetsperioden på op til 4 timer.

- Beregn den nødvendige mængde rekonstitueret Vyxeos liposomal med anvendelse af følgende formel:
  [nødvendig mængde (ml) = dosis daunorubicin (mg/m^2) x patientens BSA (m^2)/2,2 (mg/ml)].
  Den rekonstituerede opløsnings koncentration er 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicin og 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabin.
- Vend forsigtigt hvert hætteglas om 5 gange, inden koncentratet til fortynding trækkes op.
- Træk den beregnede mængde rekonstitueret Vyxeos liposomal aseptisk op af hætteglasset (hætteglassene) med en steril injektionssprøjte og overfør den til en infusionspose, der indeholder 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 5% glucose. Der kan stadig være restprodukt i hætteglasset. Kassér den ubrugte del.
- Vend forsigtigt posen om, så væsken blandes. Fortyndingen af det rekonstituerede produkt giver en mørkviolet, gennemsigtig, homogen dispersion.
- Hvis den fortyndede infusionsvæske ikke bruges straks, skal den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) i op til 4 timer.
- Vend forsigtigt posen om, så væsken blandes, efter opbevaring i køleskab.

Instruktioner til administration

- Vyxeos liposomal må ikke blandes med andre lægemidler eller administreres som en infusion med andre lægemidler.
- Administrér Vyxeos liposomal som en konstant intravenøs infusion i 90 minutter via en infusionspumpe gennem et centralt venekateter eller et perifert indført centralt kateter. Der kan anvendes et in-line-membranfilter til intravenøs infusion af Vyxeos liposomal under forudsætning af, at filterets mindste porediameter er større end eller lig med 15 µm.
- Skyl slangen efter administration med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Dette lægemiddel kan potentielt udgøre en risiko for miljøet på grund af de cytotoksiske og antimitotiske aktiviteter, der muligvis kan fremkalde virkninger på reproduktionsevnen. Alle materialer, der er brugt til fortynding og administration, skal kasseres i overensstemmelse med de lokale procedurer, der gælder for bortskaffelse af antineoplastiske midler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske midler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1308/001 1 hætteglas
EU/1/18/1308/002 2 hætteglas
EU/1/18/1308/003 5 hætteglas

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23 august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

07/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.