

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

Vyxeos 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).

#### Dosering

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

Behandling	Doseringskema
Første induktion	daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> og cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> på dag 1, 3 og 5
Anden induktion	daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> og cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 3
Konsolidering	daunorubicin 29 mg/m <sup>2</sup> og cytarabin 65 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 3

### Anbefalet doseringsskema for induktion af remission

Det anbefalede doseringsskema for Vyxeos er 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, 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 er 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, 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 neutrofilantal (ANC) på > 500/μl, og hvor trombocytallet 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.

### 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 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 bør seponeres permanent. Patienten skal monitoreres, indtil symptomerne svinder (pkt. 4.4 og 4.8).

### Manglende dosis

Hvis en planlagt dosis Vyxeos 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 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]) eller moderat (CrCL 30 ml/min. til 59 ml/min.) nedsat nyrefunktion. Der er ingen erfaring med anvendelse af Vyxeos til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 15 ml/min. til 29 ml/min.) eller nyresygdom i slutstadiet. Vyxeos bør kun bruges til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis fordelene opvejer risiciene (se pkt. 4.4 og 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 til patienter med nedsat leverfunktion, som medfører et bilirubinniveau på over 50 µmol/l. Vyxeos 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*

Vyxeos' sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

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

Vyxeos 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 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 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. 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. En vurdering af blodtal bør indhentes ved *baseline*, og patienterne skal overvåges nøje under behandling med Vyxeos for eventuelle kliniske komplikationer, der skyldes myelosuppression. På grund af Vyxeos' 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/ $\mu$ l 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.

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

**Tabel 1: Kumulativ eksponering for daunorubicin pr. cyklus med Vyxeos**

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

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 skal seponeres hos patienter med svækket hjertefunktion, medmindre fordelene 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. Mandlige patienter og kvindelige patienter i den fertile alder skal bruge en sikker kontractionsmetode under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Vyxeos (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 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 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 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 administreres. Vyxeos må kun administreres intravenøst. Det må ikke administreres via intramuskulær, intratekal eller subkutan vej (se pkt. 4.2).

#### Undersøgelse af lever- og nyrefunktion

Nedsat lever- eller nyrefunktion kan forhøje risikoen for toksicitet forbundet med daunorubicin og cytarabin. Undersøgelse af lever- og nyrefunktionen med anvendelse af konventionelle kliniske laboratorietest anbefales inden administration af Vyxeos og regelmæssigt under behandlingen. Der er ingen erfaring med anvendelse af Vyxeos til patienter med serumbilirubin ved *baseline* på over 50 µmol/l, svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min.) eller nyresygdom i slutstadiet. Vyxeos bør kun bruges til patienter med svært nedsat lever- og/eller nyrefunktion, hvis fordelene opvejer risiciene (se pkt. 4.2).

#### Laboratorietest

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

#### Wilson's sygdom eller anden kobberrelateret lidelse i anamnesen

Hvert hætteglas indeholder 100 mg kobbergluconat, som svarer til 14 mg kemisk kobber. Vyxeos må kun bruges til patienter med Wilson's sygdom eller anden kobberrelateret lidelse i anamnesen, hvis fordelene opvejer risiciene (se pkt. 6.1). Vyxeos 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. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres, dog kan responset på sådanne vacciner være reduceret.

#### Gastrointestinal mucositis og diarré

Der skal tages højde for, at absorptionen af orale samtidige lægemidler kan blive påvirket markant af gastrointestinal mucositis og/eller diarré, 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. Tilførslen af daunorubicin og cytarabin som den liposomale formulering i Vyxeos forventes at mindske sandsynligheden for interaktioner, da de systemiske koncentrationer af frit lægemiddel for 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 til patienter, der tidligere har fået doxorubicin, forhøjer risikoen for kardiotoksicitet (se pkt. 4.4). Vyxeos 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' metabolisme, farmakokinetik, behandlingseffekt og/eller toksicitet (se pkt. 5.2). Leverfunktionen skal monitoreres oftere, hvis Vyxeos administreres samtidig med hepatotoksiske midler.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/kontraktion til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal undgå at blive gravide, mens de får Vyxeos. Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker kontraktion, 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. Mænd med seksualpartnere i den fertile alder samt kvinder skal bruge sikker kontraktion under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Vyxeos.

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Vyxeos til gravide kvinder. Baseret på resultater fra dyreforsøg og på baggrund af Vyxeos' virkningsmekanisme bør Vyxeos 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, 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 udskilles i human mælk. På grund af muligheden for alvorlige bivirkninger af Vyxeos hos ammede børn skal mødre tilrådes at ophøre med amning under behandling med Vyxeos.

### Fertilitet

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

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Vyxeos påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret træthed og svimmelhed efter anvendelse af Vyxeos. 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%), diarré/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%), kardiotoxicitet (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 ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  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 2: Bivirkninger, der er indberettet i kliniske studier hos patienter, der er behandlet med Vyxeos (n=375)**

Systemorganklasse	Bivirkninger/hyppighed (%)	Bivirkninger grad 3-5/hyppighed (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	<b><u>Meget almindelig</u></b> Infektion (78,1)	<b><u>Meget almindelig</u></b> Infektion (58,7)
Blod og lymfesystem	<b><u>Meget almindelig</u></b> Febril neutropeni (63,5)  <b><u>Almindelig</u></b> Trombocytopeni (4,5) Neutropeni (3,7) Anæmi (3,2)	<b><u>Meget almindelig</u></b> Febril neutropeni (62,4)  <b><u>Almindelig</u></b> Trombocytopeni (3,7) Neutropeni (3,5) Anæmi (2,1)
Immunsystemet	<b><u>Meget almindelig</u></b> Overfølsomhed (inkl. udslæt) (66,9)	<b><u>Almindelig</u></b> Overfølsomhed (inkl. udslæt) (9,1)
Metabolisme og ernæring	<b><u>Almindelig</u></b> Tumorlysesyndrom (7,5)	<b><u>Almindelig</u></b> Tumorlysesyndrom (2,7)
Psykiske forstyrrelser	<b><u>Meget almindelig</u></b> Søvnforstyrrelser (25,1) Angst (17,3) Delirium (15,5)	<b><u>Almindelig</u></b> Delirium (2,4)  <b><u>Ikke almindelig</u></b> Søvnforstyrrelser (0,5)
Nervesystemet	<b><u>Meget almindelig</u></b> Hovedpine (32,3) Svimmelhed (23,2)	<b><u>Almindelig</u></b> Hovedpine (1,1)  <b><u>Ikke almindelig</u></b> Svimmelhed (0,8)
Øjne	<b><u>Meget almindelig</u></b> Synsforringelse (10,4)	<b><u>Ikke almindelig</u></b> Synsforringelse (0,3)
Hjerte	<b><u>Meget almindelig</u></b> Kardiotoksicitet (72) Arytmi <sup>a</sup> (30,4) Brystsmerter (17,6)	<b><u>Meget almindelig</u></b> Kardiotoksicitet (18,7)  <b><u>Almindelig</u></b> Arytmi <sup>a</sup> (4,3) Brystsmerter (1,9)
Vaskulære sygdomme	<b><u>Meget almindelig</u></b> Blødning (69,1) Hypotension (23,7)	<b><u>Meget almindelig</u></b> Blødning (13,1)



Systemorganklasse	Bivirkninger/hyppighed (%)	Bivirkninger grad 3-5/hyppighed (%)
	Hypertension (17,3)	<b>Almindelig</b> Hypertension (6,9) Hypotension (4,5)
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	<b>Meget almindelig</b> Dyspnø (36,5) Hoste (33,9) Pleuraeffusion (13,9)	<b>Meget almindelig</b> Dyspnø (13,1)  <b>Ikke almindelig</b> Pleuraeffusion (0,8)
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	<b>Meget almindelig</b> Nausea (51,7) Diaré/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Obstipation (42,7) Abdominalsmerter (36,3) Nedsat appetit (33,9) Opkastning (27,7)  <b>Almindelig</b> Dyspepsi (9,6)	<b>Almindelig</b> Diaré/colitis (6,1) Abdominalsmerter (2,9) Mucositis (2,1) Nedsat appetit (1,6) Obstipation (1,1) Nausea (1,1)  <b>Ikke almindelig</b> Dyspepsi (0,5) Opkastning (0,3)
<b>Hud og subkutane væv</b>	<b>Meget almindelig</b> Pruritus (17,3) Hyperhidrose (10,1)  <b>Almindelig</b> Nattesved (8,3) Alopeci (3,2)  <b>Ikke almindelig</b> Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom) (0,8)	<b>Ikke almindelig</b> Hyperhidrose (0,3)
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	<b>Meget almindelig</b> Smerter i bevægeapparat (44,5)	<b>Almindelig</b> Smerter i bevægeapparat (5,1)
<b>Nyrer og urinveje</b>	<b>Meget almindelig</b> Nyreinsufficiens (10,4)	<b>Almindelig</b> Nyreinsufficiens (6,4)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	<b>Meget almindelig</b> Ødem (52,3) Træthed (46,4) Kulderystelser (31,2) Pyreksi (29,6)	<b>Meget almindelig</b> Træthed (10,4)  <b>Almindelig</b> Pyreksi (3,2) Ødem (2,7)  <b>Ikke almindelig</b> Kulderystelser (0,3)

<sup>a</sup> Termerne i arytmi-klassen 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. Pneumoni, sepsis og bakteræmi 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. 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 blødninger i centralnervesystemet (CNS), forbundet med alvorlig trombocytopeni, hos patienter, der blev behandlet med Vyxeos (se pkt. 4.4).

#### *Kardiotoksicitet*

Der er observeret kardiotoksiciteter i kliniske studier med Vyxeos. 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. 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).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix 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, 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, ATC-kode: L01XY01.

#### Virkningsmekanisme

Vyxeos 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 antimetabolisk og cytotoxisk 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 cellecycklusfase-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 cytotoxicitet. Cytarabin er cytotoxisk for prolifererende pattedyrsceller i kultur.

Vyxeos-liposomer udviser langvarig plasmahalveringstid efter intravenøs infusion, hvor mere end 99% af daunorubicinet og cytarabinet i plasma forbliver indkapslet inde i liposomerne. Vyxeos tilføjer en synergistisk kombination af daunorubicin og cytarabin til leukæmiceller i lang tid. Baseret på data fra dyr akkumuleres Vyxeos-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-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' virkning i behandlingen af højrisiko-AML blev undersøgt i et kontrolleret studie.

#### *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 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 (CMML AML) med dokumenteret tidligere MDS eller CMML inden transformation til AML og *de novo* AML med karyotypeforandringer, der er karakteristiske for myelodysplasi (iht. 2008 WHO-kriterier).

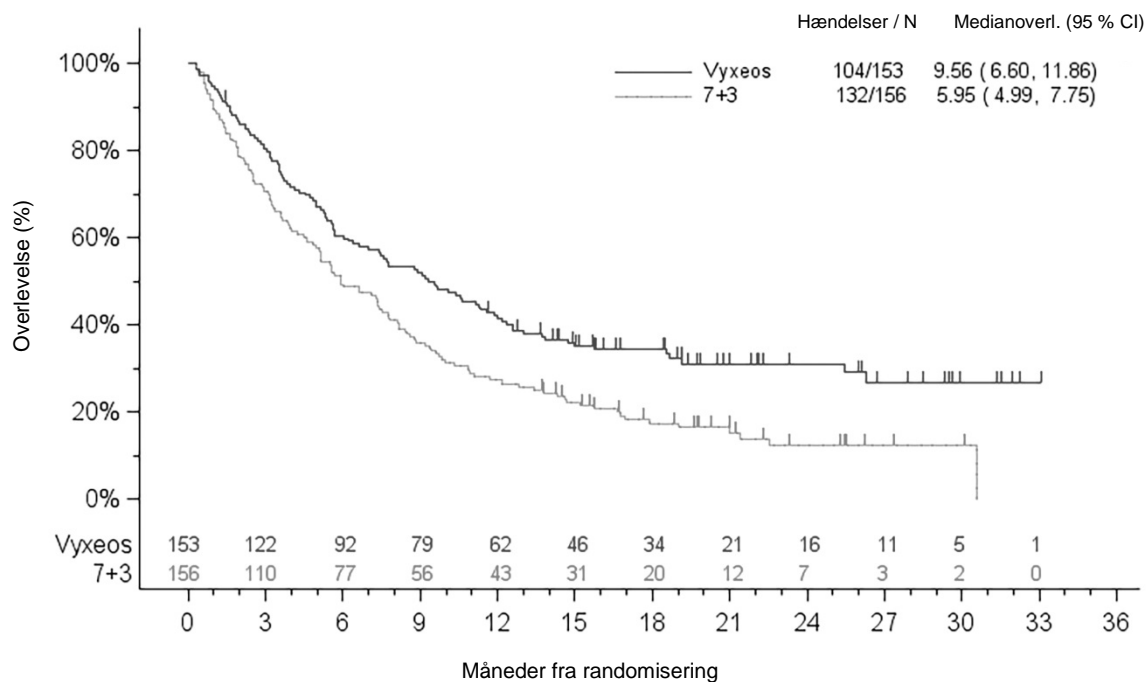
Studiet havde to faser; 1) behandlingsfasen, hvori patienterne fik op til 2 induktions- og 2 konsolideringscyklusser; og 2) en opfølgingsfase, der startede 30 dage efter den sidste induktions- eller konsolideringscyklus og fortsatte i op til 5 år efter randomisering. Det antal induktioner og konsolideringer, en patient fik, afhæng af komplet respons (CR) eller komplet respons med ufuldstændig genoprettelse (CRi), der blev bekræftet med knoglemarvsundersøgelser. Kun i kliniske studier blev Vyxeos 100 enheder/m<sup>2</sup>/dag (svarende til 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) 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 reduceret til 65 enheder/m<sup>2</sup>/dag (svarende til 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) på dag 1 og 3. I 7+3-armen bestod første induktion af cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/dag på dag 1 til 7 ved kontinuerlig infusion og daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/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 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 sygdomskaraktistika 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 udviste superioritet i samlet overlevelse i ITT-populationen sammenlignet med komparatoren med behandlingsregimenet 7+3 (figur 1). Medianoverlevelsen for behandlingsgruppen på Vyxeos 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-armen og 25% (39/156) i kontrolarmen.

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



**Tabel 4: Effektræsultater for studie 301**

	<b>Vyxeos N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Samlet overlevelse</b>		
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) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Hændelsesfri overlevelse</b>		
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) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Komplet respons-rate</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds ratio (95% CI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-værdi (2-sidet) <sup>b</sup>	0,040	

	<b>Vyxeos</b> <b>N=153</b>	<b>7+3</b> <b>N=156</b>
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds ratio (95% CI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-værdi (2-sidet) <sup>b</sup>	0,016	

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

<sup>a</sup> p-værdi fra stratificeret log-rank-test, stratificeret efter alder og AML-undertype

<sup>b</sup> p-værdi fra stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratificeret efter alder og AML-undertype

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vyxeos i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med AML (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for daunorubicin og cytarabin, administreret som Vyxeos, blev undersøgt hos voksne patienter, der fik en dosis daunorubicin 44 mg/m<sup>2</sup> og cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> 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]) maksimumplasmakoncentrationer (C<sub>max</sub>) 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, 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<sub>1/2</sub>), får Vyxeos 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/m<sup>2</sup> til 59 mg/134 mg pr. m<sup>2</sup> (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-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 frie baser, indkapslet i liposomer. De plasmakoncentration-tid-profiler, der er indsamlet fra 13 til 26 patienter, som fik Vyxeos 100 enheder/m<sup>2</sup> (svarende til 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubicin og 100 mg/m<sup>2</sup> cytarabin) på dag 1, 3 og 5, viser, at det gennemsnitlige AUC<sub>last</sub> 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 indikerer, at det meste af det samlede

daunorubicin og cytarabin i kredsløbet er indelukket i Vyxeos-liposomerne, hvor de er utilgængelige for lægemiddel-metaboliserende enzymer.

#### Elimination

Vyxeos 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

Alder, køn, race, legemsvægt, body mass index og antal hvide blodlegemer har ingen klinisk vigtig effekt på eksponeringen af total daunorubicin eller cytarabin efter justering af dosis efter legemsoverfladeareal.

#### *Pædiatrisk population*

Der blev ikke indsamlet tilstrækkelige farmakokinetiske data fra pædiatriske patienter til at drage nogen konklusioner.

#### *Ældre*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for total daunorubicin og cytarabin blev ikke ændret hos patienter med bilirubin  $\leq 50 \mu\text{mol/l}$ . Farmakokinetikken hos patienter med bilirubin over  $50 \mu\text{mol/l}$  er ukendt.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse med anvendelse af data fra kliniske studier med patienter blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i clearancen af daunorubicin eller cytarabin hos patienter med eksisterende let til moderat nedsat nyrefunktion ( $60 \text{ ml/min.} \geq \text{til} \leq 89 \text{ ml/min}$  kreatininclearance [CrCL] for let og  $30 \text{ ml/min} \geq \text{til} \leq 59 \text{ ml/min}$  kreatininclearance [CrCL] for moderat) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion ved *baseline* ( $\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min.}$ ). De potentielle virkninger af svært nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCL} 15 \text{ ml/min. til } 29 \text{ mL/min.}$ , C G) og nyresygdom i slutstadiet på farmakokinetikken for daunorubicin og cytarabin, administreret som Vyxeos, kendes ikke (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Vyxeos' toksicitet efter gentagne doser som intravenøse infusioner blev undersøgt i to cyklusser med 28 dages restitueringsperioder, der blev gennemført på rotter og hunde. Bivirkninger af Vyxeos opstod ved alle undersøgte dosisniveauer (lave til nul sikkerhedsmargener, baseret på systemiske eksponeringer) og stemte generelt overens med de bivirkninger, der er kendt for ikke-liposomal daunorubicin og/eller cytarabin, fortrinsvis bestående af fund af gastrointestinal og hæmatologisk toksicitet. 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 nå frem til en helhedsvurdering af Vyxeos' sikkerhedsfarmakologi. Vyxeos indeholder daunorubicin, der er kendt for sit omfattende potentiale for kardiotoxicitet, og cytarabin, der vides at være forbundet med CNS-toksiciteter.

Der er ikke udført studier med Vyxeos af karcinogeniciteten, mutageniciteten eller reproduktionstoksiciteten.

Mens cytarabin ikke er et karcinogen, er daunorubicin det muligvis, og Vyxeos kan derfor være forbundet med karcinogent potentiale. Både daunorubicin og cytarabin er genotoksiske, og Vyxeos kan derfor være forbundet med en genotoksisk risiko.

En høj forekomst af mammatumorer blev observeret cirka 120 dage efter en enkelt intravenøs dosis daunorubicin hos rotter (cirka 1,7 gange den humane dosis på basis af mg/m<sup>2</sup>). Daunorubicin var mutagent i tests *in vitro* (Ames' test, V79-hamstercelle-test) og klastogent i tests *in vitro* (CCRF-CEM humane lymfoblaster) og *in vivo* (SCE-test i knoglemarv fra mus) tests.

Cytarabin var mutagent i tests *in vitro* og var klastogent i tests *in vitro* (kromosomaberrationer og SCE i humane leukocytter) og *in vivo* (kromosomaberrationer og SCE-test i knoglemarv hos gnavere, mikronukleustest på mus). Cytarabin forårsagede omdannelse af embryoceller hos hamstre og H43-celler hos rotter *in vitro*.

Cytarabin var klastogent over for delingsceller.

Både cytarabin og daunorubicin udviste teratogene og embryotoksiske virkninger, når de blev testet separat, i dyreforsøg. Desuden medførte daunorubicin testikelatrofi og total aplasi af spermatoocytter i de sæddannende tubuli hos hunde og cytarabin medførte anomalier i sædcellehoveder hos mus. 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.

#### Miljørisikovurdering

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

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

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnede hætteglas

2 år.

#### 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.

#### **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 er et cytotoxisk 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 cytotoxiske midler.

Instruktioner til klargøring:

- Bestem dosis og antal hætteglas med Vyxeos baseret på den enkelte patients legemsoverfladeareal (BSA) og som beskrevet i pkt. 4.2.
- Tag det nødvendige antal hætteglas med Vyxeos 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 °C til 8 °C) i op til 4 timer, hvis det ikke straks fortyndes ind i en infusionspose.
- Beregn den nødvendige mængde rekonstitueret Vyxeos med anvendelse af følgende formel: [nødvendig mængde (ml) = dosis daunorubicin (mg/m<sup>2</sup>) x patientens BSA (m<sup>2</sup>)/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 konzentratet til fortynding trækkes op.
- Træk den beregnede mængde rekonstitueret Vyxeos 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 må ikke blandes med andre lægemidler eller administreres som en infusion med andre lægemidler.
- Administrér Vyxeos som en konstant intravenøs infusion i 90 minutter via en infusionspumpe gennem et centralt venekateter eller et perifert indført centralt kateter. **Brug ikke et in-line-filter.**
- 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 cytotoxiske og antimetaboliske 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 cytotoxiske 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

08/2018

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