1. HEITI LYFS

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 44 mg af daunórúbicíni og 100 mg af cýtarabíni.

Eftir blöndun inniheldur lausnin 2,2 mg/ml daunórúbicín og 5 mg/ml cýtarabín hjúpað lípósómum í fastri samsetningu í mólhlutfallinu (molar ratio) 1:5.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Fjólublá, frostþurrkuð kaka.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vyxeos liposomal er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með nýlega greint meðferðartengt brátt kyrningahvítblæði (t-AML) eða brátt kyrningahvítblæði með breytingum tengdum afbrigðilegum mergvexti (AML-MRC).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vyxeos liposomal meðferð skal hefja og hafa eftirlit með undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Vyxeos liposomal er skammtað á annan hátt en daunórúbicín stungulyf og cýtarabín stungulyf og ekki má skipta því út fyrir önnur lyf sem innihalda daunórúbicín og/eða cýtarabín (sjá kafla 4.4).

<u>Skammtar</u>

Skömmtun Vyxeos liposomal er byggð á líkamsyfirborði (BSA) sjúklings samkvæmt eftirfarandi áætlun:

Tafla 1: Skammtar og áætlun Vyxeos liposomal

Meðferð	Skammtaáætlun
Fyrsta undirbúningsmeðferð	daunórúbicín 44 mg/m^2 og cýtarabín 100 mg/m^2 á dögum 1, 3 og 5
Önnur undirbúningsmeðferð	daunórúbicín 44 mg/m^2 og cýtarabín 100 mg/m^2 á dögum 1 og 3
Upprætingarmeðferð	daunórúbicín 29 mg/m^2 og cýtarabín 65 mg/m^2 á dögum 1 og 3

Ráðlögð skömmtunaráætlun vegna undirbúningsmeðferðar fyrir sjúkdómshlé
Ráðlögð skömmtunaráætlun fyrir Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m^2, gefið í bláæð í 90 mínútur:

- á dögum 1, 3 og 5 sem fyrsta umferð undirbúningsmeðferðar.
- á dögum 1 og 3 sem framhaldsumferð undirbúningsmeðferðar, ef á þarf að halda.

Gefa má framhaldsumferð undirbúningsmeðferðar hjá sjúklingum sem sýna ekki fram á versnun sjúkdóms eða óviðunandi eiturverkun. Það getur tekið meira en eina umferð undirbúningsmeðferðar að ná því takmarki að beinmergur líti eðlilega út. Taka skal tillit til mats á beinmerg eftir að sjúklingur hefur jafnað sig eftir fyrri umferð undirbúningsmeðferðar þegar ákvörðun er tekin um það hvort þörf sé á fleiri umferðum af undirbúningsmeðferð. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem sjúklingur hlýtur enn ávinning af henni eða þar til sjúkdómur versnar, sem nemur að hámarki 2 umferðum af undirbúningsmeðferð.

Ráðlögð skömmtunaráætlun vegna upprætingarmeðferðar
Gefa skal fyrstu lotu upprætingarmeðferðar 5 til 8 vikum eftir að síðasta undirbúningsmeðferð hófst.

Ráðlögð skömmtunaráætlun fyrir Vyxeos liposomal er 29 mg/65 mg/m^2, gefið í bláæð í 90 mínútur:

- á dögum 1 og 3 sem framhaldsumferð upprætingarmeðferðar, ef á þarf að halda.

Mælt er með upprætingarmeðferð fyrir sjúklinga sem ná sjúkdómshléi og sem sýna á ný heildarfjölda daufkyrninga (ANC) sem nemur > 500/µl og blóðflagnafjölda sem nemur meira en 50.000/µl ef engin óviðunandi eiturverkun er til staðar. Gefa má framhaldsumferð af upprætingarmeðferð hjá sjúklingum sem sýna ekki versnun sjúkdóms eða óviðunandi eiturverkun á bilinu 5 til 8 vikum eftir upphaf fyrstu upprætingarmeðferðina. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem sjúklingur hlýtur enn ávinning af henni eða þar til sjúkdómur versnar, sem nemur að hámarki 2 umferðum af upprætingarmeðferð.

Ráðlögð aðlögun skammta meðan á meðferð stendur
Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til blóðmeinafræðilegrar svörunar og eiturverkana.

Seinka skal skömmtun eða hætta henni endanlega ef á þarf að halda, samkvæmt lýsingu hér að neðan.

Gefa má sjúklingum forlyf við ógleði og uppköstum. Íhuga skal þvagsýrulækkandi meðferð (t.d. allópúrínól) áður en meðferð er hafin með Vyxeos liposomal.

Ofnæmi
Ef um er að ræða væg ofnæmisviðbrögð (t.d. vægt roðaþot, útbrot, kláða) skal stöðva meðferðina og hafa eftirlit með sjúklingi, þ.m.t. með lífsmörkum. Hefja skal meðferðina rólega á ný þegar einkenni hafa gengið til baka með því að gefa helmingi hægara innrennsli og gefa skal dífenhýdramín í bláæð (20-25 mg) og dexametasón í bláæð (10 mg).

Ef um er að ræða í meðallagi alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. væg útbrot, roðaþot, vægа mæði, óþægindi fyrir brjósti) skal stöðva meðferðina. Gefa skal dífenhýdramín í bláæð (20-25 mg eða sambærilegt) og dexametasón í bláæð (10 mg). Ekki skal hefja innrennsli að nýju. Þegar sjúklingi er gefin meðferð á ný skal gefa Vyxeos liposomal af sama skammti og tíðni og við forlyfjagjöf.

Ef um er að ræða alvarleg/lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (t.d. lágþrýsting sem kallar á meðferð með æðaþrengjandi lyfjum, ofsabjúg, andnauð sem kallar á berkjuvíkkandi meðferð, altækan ofsakláða) skal stöðva meðferðina. Gefa skal dífenhýdramín (20-25 mg) og dexametasón (10 mg) í bláæð og bæta við epínefríni (adrenalíni) eða berkjuvíkkandi lyfjum ef á þarf að halda. Ekki skal hefja innrennsli að nýju og ekki skal hefja meðferð aftur. Hætta skal endanlega meðferð með Vyxeos liposomal. Hafa skal eftirlit með sjúklingum þar til einkenni ganga til baka (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ef skammtur gleymist
Ef gleymist að gefa áætlaðan skammt af Vyxeos liposomal skal gefa skammtinn um leið og unnt er og aðlaga skammtaáætlun í samræmi við það þannig að meðferðarhléum sé viðhaldið.

Eiturverkanir á hjarta
Mælt er með því að meta starfsemi hjarta áður en meðferð er hafin, einkum hjá sjúklingum sem eiga mikla hættu á eiturverkunum á hjarta. Hætta skal meðferð með Vyxeos liposomal hjá sjúklingum sem fá teikn eða einkenni um hjartavöðvakvilla, nema ávinningur vegi þyngra en áhætta (sjá kafla 4.4).

<u>*Sérstakir sjúklingahópar*</u>

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með vægt (kreatínínúthreinsun [CrCL] 60 ml/mín. til 89 ml/mín. samkvæmt Cockcroft Gault jöfnu [C-G]), í meðallagi (CrCL 30 ml/mín. til 59 ml/mín.) eða alvarlega (CrCL< 30 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla liggur fyrir af Vyxeos liposomal hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem er meðhöndlaður með skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með gallrauða lægri en eða sem samsvarar 50 µmól/l. Engin reynsla liggur fyrir af Vyxeos liposomal hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem veldur hætti gildum gallrauða en 50 µmól/l. Vyxeos liposomal skal aðeins nota handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi ef ávinningur vegi þyngra en áhætta (sjá kafla 4.4).

Aldraðir
Engin þörf er á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga (≥65 ára) (sjá kafla 5.2).

Börn
Vyxeos liposomal hefur verið rannsakað utan viðurkenndra ábendinga hjá börnum og ungu fólki á aldrinum 1-21 árs með bakslag vegna bráðs kyrningahvítblæðis. Vegna takmarkaðs umfangs þessara rannsókna er ekki hægt að álykta að ávinningur notkunar vegi þyngra en áhætta. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

<u>Lyfjagjöf</u>
Vyxeos liposomal er aðeins til notkunar í bláæð. Ekki má gefa það í vöðva, í heila- og mænuvökva eða undir húð.

Vyxeos liposomal er gefið með innrennsli í bláæð í 90 mínútur. Gæta skal þess að lyfið berist ekki utan æðar, til að koma í veg fyrir hættu á drepi í vef.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Saga um alvarlegt ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

<u>Önnur lyf sem innihalda daunórúbicín og/eða cýtarabín</u>
Vyxeos liposomal er ekki útskiptanlegt (substitution) við lyf sem innihalda daunorubicin og/eða cýtarabín og ekki má skipta Vyxeos liposomal út fyrir annað áþekkt lyf (interchanged) sem inniheldur daunorubicin og/eða cýtarabín. Þar sem verulegur munur er á lyfjahvarfabreytum eru ráðleggingar um skammta og meðferðaráætlun fyrir Vyxeos liposomal ekki þær sömu og fyrir daunórúbicín hýdróklóríð stungulyf, cýtarabín stungulyf, daunórúbicín sítrat lípósóm stungulyf og cýtarabín lípósóm

stungulyf. Athuga skal heiti og skammt lyfsins fyrir lyfjagjöf til þess að koma í veg fyrir ranga skömmtun.

Alvarleg mergbæling
Tilkynnt hefur verið um alvarlega mergbælingu (þ.m.t. banvænar sýkingar og blæðingartilvik) hjá sjúklingum eftir gjöf meðferðarskammts af Vyxeos liposomal. Alvarleg eða banvæn blæðingartilvik hafa átt sér stað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Vyxeos liposomal, þ.m.t. banvæn blæðing í miðtaugakerfi (CNS) ásamt alvarlegri blóðflagnafæð. Meta skal blóðfrumnatalningu í upphafi og hafa náið eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð stendur með Vyxeos liposomal hvað varðar hugsanlega klíníska fylgikvilla af völdum mergbælingar. Þar sem helmingunartími Vyxeos liposomal í blóðvökva er langur er hugsanlegt að lengri tíma taki að ná eðlilegum heildarfjölda daufkyrninga og fjölda blóðflagna á ný og að þörf sé á aukalegu eftirliti.

Gefa má fyrirbyggjandi sýkingalyf (þ.m.t. bakteríulyf, veirulyf og sveppalyf) meðan á mikilli daufkyrningafæð stendur og þar til heildarfjöldi daufkyrninga nær 500/µl eða meira. Ef vart verður við fylgikvilla vegna mergbælingar skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð, t.d. sýkingalyf, vaxtarþætti, blóðgjafir. Fylgjast skal reglulega með blóðfrumnafjölda þar til gildin verða eðlileg á ný (sjá kafla 4.8).

Eiturverkanir á hjarta
Eiturverkanir á hjarta er þekkt áhætta við meðferð með antrasýklínum. Fyrri meðferð með antrasýklínum (þ.m.t. sjúklingar sem hafa áður fengið ráðlagðan hámarks samanlagðan skammt af doxorúbicíni eða daunórúbicín hýdróklóríði), hjartasjúkdómur sem þegar er til staðar (þ.m.t. skert starfsemi hjarta), fyrri geislameðferð á miðmæti eða samhliða notkun lyfja sem valda eiturverkunum á hjarta getur aukið hættuna á því að daunórúbicín valdi eiturverkunum á hjarta.

Í tveimur einarma rannsóknum á 65 börnum sem fengið höfðu meðferð með antrasýklíni vegna bakslags eða þráláts bráðs kyrningahvítblæðis sem fengu staka undirbúningslotu (lotu 1) af Vyxeos liposomal, komu hjartasjúkdómar (þ.m.t. skútahraðtaktur, QT-lenging og minnkað útfallsbrot) fram. Nokkrar aðrar langtímarannsóknir á meðferð með antrasýklíni/antrasenedíóni hjá börnum benda einnig til þess að hjartavöðvakvillar geti komið fram mörgum árum eftir meðferð með antrasýklíni/antrasenedíóni (sjá kafla 4.8).

Samanlagðir heildarskammtar af daunórúbicíni án lípósóma, sem voru stærri en 550 mg/m^2 hafa verið tengdir við aukið nýgengi hjartabilunar af völdum meðferðar. Þessi mörk virðast lægri (400 mg/m^2) hjá sjúklingum sem fengu geislameðferð á miðmæti. Samband milli samanlagðra skammta af Vyxeos liposomal og hættu á eiturverkunum á hjarta hefur ekki verið staðfest. Samanlagðri heildarútsetningu fyrir daunórúbicíni er lýst í töflunni hér fyrir neðan.

Tafla 2: Samanlögð útsetning fyrir daunórúbicíni í hverri umferð af Vyxeos liposomal

Meðferð	Daunórúbicín í skammti	Fjöldi skammta í hverri umferð	Daunórúbicín í hverri umferð
Fyrsta undirbúningsmeðferð	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Önnur undirbúningsmeðferð	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Hver upprætingarmeðferð	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

Mælt er með mati á starfsemi hjarta í upphafi með hjartalínuriti og MUGA-æðamyndatöku (multi-gated radionuclide angiography) eða hjartaómskoðun, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti hvað varðar auknar eiturverkanir á hjarta. Hafa skal náið eftirlit með starfsemi hjarta.

Hætta skal meðferð með Vyxeos liposomal hjá sjúklingum með skerta starfsemi hjarta nema ávinningur af því að hefja eða halda áfram meðferð vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Varnaðarorð á meðgöngu/konur á barneignaraldri
Ráðleggja skal sjúklingum að forðast þungun meðan á gjöf Vyxeos liposomal stendur. Karlkyns sjúklingar og konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Vyxeos liposomal (sjá kafla 4.6).

Ofnæmisviðbrögð
Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, svo sem bráðaofnæmisviðbrögð, við notkun daunórúbicíns og cýtarabíns.

Ef um er að ræða í meðallagi alvarleg einkenni ofnæmis (t.d. í meðallagi mikil útbrot, roðaþot, væg mæði, óþægindi fyrir brjósti) skal stöðva meðferð. Gefa skal dífenhýdramín í bláæð (20-25 mg eða samsvarandi) og dexametasón í bláæð (10 mg). Ekki skal hefja innrennslið að nýju. Þegar meðhöndlun sjúklingsins hefst á ný skal gefa Vyxeos liposomal af sama skammti og tíðni og með forlyfjum.

Ef um er að ræða alvarleg/lífshættuleg einkenni ofnæmis (t.d. lágþrýstingur sem kallar á meðferð með æðaþrengjandi lyfi, ofsabjúgur, andnauð sem kallar á berkjuvíkkandi meðferð, almennur ofsakláði) skal stöðva meðferðina. Gefa skal dífenhýdramín (20-25 mg) og dexametasón (10 mg) í bláæð og bæta við epínefríni (adrenalíni) eða berkjuvíkkandi lyfjum ef á þarf að halda. Ekki hefja innrennsli að nýju og ekki veita meðferð að nýju. Stöðva skal meðferð með Vyxeos liposomal varanlega. Hafa skal eftirlit með sjúklingum þar til einkennin ganga til baka (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Drep í vef
Daunórúbicín hefur verið tengt við drep í staðbundnum vef á stöðum þar sem lyf hefur borist utan æðar. Í klínískum rannsóknum á Vyxeos liposomal kom fram eitt tilfelli þar sem lyf barst utan æðar en ekki varð vart við drep. Sýna skal aðgát svo lyfið berist ekki utan æðar við gjöf Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal skal aðeins gefa í bláæð. Ekki skal gefa í vöðva, í heila- og mænuvökva eða undir húð (sjá kafla 4.2).

Mat á lifrar- og nýrnastarfsemi
Skert lifrarstarfsemi getur aukið hættuna á eiturverkunum tengdum daunórúbicíni og cýtarabíni. Mælt er með því að meta lifrarstarfsemi með hefðbundnum klínískum rannsóknarprófum áður en Vyxeos liposomal er gefið og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Engin reynsla liggur fyrir af Vyxeos liposomal hjá sjúklingum með hærri upphafsgildi gallrauða í sermi en 50 µmól/l eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður er með skilun. Vyxeos liposomal skal aðeins nota handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi ef ávinningur af meðferð vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2).

Próf á rannsóknarstofu
Vyxeos liposomal getur valdið þvagsýrudreyra sem stafar af hraðri eyðingu hvítblæðisfrumna. Hafa skal eftirlit með gildum þvagsýru í blóðinu og hefja viðeigandi meðferð ef þvagsýrudreyri kemur fram.

Saga um Wilsons-sjúkdóm eða aðrar kopartengdar raskanir
Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af koparglúkonati sem samsvarar 14 mg af kopar sem frumefni. Vyxeos liposomal skal aðeins nota handa sjúklingum með sögu um Wilsons-sjúkdóm eða aðrar kopartengdar raskanir ef ávinningur af meðferð vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 6.1). Hætta skal notkun Vyxeos liposomal hjá sjúklingum með teikn eða einkenni um bráða kopareitrun.

Ónæmisbælandi áhrif/Aukið næmi fyrir sýkingum
Gjöf lifandi eða lifandi veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi vegna krabbameinslyfja getur valdið alvarlegum eða banvænum sýkingum. Forðast skal bólusetningar með lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá Vyxeos liposomal. Gefa má dauð eða óvirkjuð bóluefni, en svörun getur reynst minni gagnvart slíkum bóluefnum.

Slímhúðarbólga í meltingarvegi og niðurgangur
Hafa ber í huga að frásog lyfja sem tekin eru inn samhliða getur orðið fyrir verulegum áhrifum af slímhúðarbólgu í meltingarvegi og/eða niðurgangi sem oft koma fyrir vegna öflugrar krabbameinslyfjameðferðar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með Vyxeos liposomal. Búist er við að gjöf daunórúbicíns og cýtarabíns sem Vyxeos liposomal lyfjaform dragi úr líkum á milliverkunum, þar sem altæk þéttni frís daunórúbicíns og cýtarabíns er mun minni en þegar lyfin eru gefin í lyfjaformi án lípósóma.

Lyf sem valda eiturverkunum á hjarta
Samtímis notkun lyfja sem valda eiturverkunum á hjarta getur aukið hættu á eiturverkunum á hjarta. Notkun Vyxeos liposomal hjá sjúklingum sem hafa áður fengið doxorúbicín eykur hættu á eiturverkunum á hjarta (sjá kafla 4.4). Ekki skal gefa Vyxeos liposomal samhliða öðrum lyfjum sem valda eiturverkunum á hjarta nema náið eftirlit sé haft með starfsemi hjarta sjúklingsins.

Lyf sem valda eiturverkunum á lifur
Lyf sem valda eiturverkunum á lifur geta skert lifrarstarfsemi og aukið eiturverkanir. Þar sem daunórúbicín umbrotnar í lifur geta breytingar á lifrarstarfsemi sem stafa af samhliða meðferðum haft áhrif á umbrot, lyfjahvörf, verkun meðferðar og/eða eiturverkanir af Vyxeos liposomal (sjá kafla 5.2). Hafa skal oftar eftirlit með lifrarstarfsemi ef Vyxeos liposomal er gefið með lyfjum sem valda eiturverkunum á lifur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum
Konur á barneignaraldri ættu að forðast þungun meðan þær fá Vyxeos liposomal. Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan þær eða karlkyns maki þeirra er í meðferðinni. Konur á barneignaraldri eiga ekki að fá meðferð fyrr en búið er að útiloka þungun.

Konur á barneignaraldri skulu gangast undir þungunarpróf áður en meðferð er hafin með Vyxeos liposomal. Karlmenn sem stunda kynlíf með konum sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Vyxeos liposomal.

Meðganga
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Vyxeos liposomal á meðgöngu. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum og verkunarhætti lyfsins má ekki nota Vyxeos liposomal á meðgöngu nema meðferð sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar og það réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan hann fær Vyxeos liposomal skal upplýsa konuna um hugsanlega hættu fyrir fóstrið. Ávallt er mælt með skoðun á hjarta og blóðflagnatalningu hjá fóstrum og nýburum mæðra sem hafa fengið meðferð á meðgöngu.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort Vyxeos liposomal skilst út í brjóstamjólk. Þar sem möguleiki er á alvarlegum aukaverkunum af Vyxeos liposomal hjá börnum sem eru á brjósti skal ráðleggja mæðrum að gefa ekki brjóst meðan á meðferð stendur með Vyxeos liposomal.

Frjósemi
Byggt á niðurstöðum hjá dýrum getur meðferð með Vyxeos liposomal hugsanlega skert frjósemi karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vyxeos liposomal hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu og sundl við notkun Vyxeos liposomal. Því er mælt með að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt
Algengustu aukaverkanirnar voru ofnæmi þ.m.t. útbrot (66,9%), daufkyrningafæð ásamt hita (63,5%), bjúgur (52,3%), niðurgangur/ristilbólga (49,9%), slímhimnubólga (49,9%), þreyta (46,4%), stoðkerfisverkir (44,5%), kviðverkir (36,3%), minnkuð matarlyst (33,9%), hósti (33,9%), höfuðverkur (32,3%), kuldahrollur (31,2%), takttruflanir (30,4%), sótthiti (29,6%), svefnraskanir (25,1%) og lágþrýstingur (23,7%).

Alvarlegustu og algengu aukaverkanirnar voru sýking (58,7%), eiturverkanir á hjarta (18,7%) og blæðing (13,1%).

Tafla yfir aukaverkanir
Aukaverkanir koma fram eftir viðeigandi flokkun í töflunni hér að neðan, samkvæmt hæstu tíðni í einhverri af megin klínísku rannsóknunum.

Tíðni er skilgreind sem hér segir: mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000): tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Fyrir flokkun aukaverkana sem koma fram af stigi 3-5 liggur fyrir ítarleg skráning frá NCI (National Cancer Institute) samkvæmt NCI CTCAE-skalanum. Eiturverkun er flokkuð eftir stigi sem væg (stig 1), í meðallagi alvarleg (stig 2), alvarleg (stig 3) eða lífshættuleg (stig 4) og tekið tillit til tiltekinna breyta eftir því hvaða líffærakerfi er um að ræða. Dauði (stig 5) er notað samkvæmt sumum viðmiðum til að nefna dauðsföll.

Tafla 3: Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu meðferð með Vyxeos liposomal (n=375)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir/Tíðni (%)	Aukaverkanir af stigi 3-5/Tíðni (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	**Mjög algengar** Sýking (78,1)	**Mjög algengar** Sýking (58,7)
Blóð og eitlar	**Mjög algengar** Daufkyrningafæð ásamt hita (63,5) **Algengar** Blóðflagnafæð (4,5) Daufkyrningafæð (3,7) Blóðleysi (3,2)	**Mjög algengar** Daufkyrningafæð ásamt hita (62,4) **Algengar** Blóðflagnafæð (3,7) Daufkyrningafæð (3,5) Blóðleysi (2,1)
Ónæmiskerfi	**Mjög algengar** Ofnæmi (þ.m.t. útbrot) (66,9)	**Algengar** Ofnæmi (þ.m.t. útbrot) (9,1)
Efnaskipti og næring	**Algengar** Æxlislýsuheilkenni (7,5)	**Algengar** Æxlislýsuheilkenni (2,7)
Geðræn vandamál	**Mjög algengar** Svefnraskanir (25,1) Kvíði (17,3) Óráð (15,5)	**Algengar** Óráð (2,4) **Sjaldgæfar** Svefnraskanir (0,5)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir/Tíðni (%)	Aukaverkanir af stigi 3-5/Tíðni (%)
Taugakerfi	**Mjög algengar** Höfuðverkur (32,3) Sundl (23,2)	**Algengar** Höfuðverkur (1,1) **Sjaldgæfar** Sundl (0,8)
Augu	**Mjög algengar** Skert sjón (10,4)	**Sjaldgæfar** Skert sjón (0,3)
Hjarta	**Mjög algengar** Eiturverkanir á hjarta (72) Takttruflanir[a] (30,4) Verkir fyrir brjósti (17,6)	**Mjög algengar** Eiturverkanir á hjarta (18,7) **Algengar** Takttruflanir[a] (4,3) Verkir fyrir brjósti (1,9)
Æðar	**Mjög algengar** Blæðing (69,1) Lágþrýstingur (23,7) Háþrýstingur (17,3)	**Mjög algengar** Blæðing (13,1) **Algengar** Háþrýstingur (6,9) Lágþrýstingur (4,5)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	**Mjög algengar** Mæði (36,5) Hósti (33,9) Fleiðruvökvi (13,9)	**Mjög algengar** Mæði (13,1) **Sjaldgæfar** Fleiðruvökvi (0,8)
Meltingarfæri	**Mjög algengar** Ógleði (51,7) Niðurgangur/ristilbólga (49,9) Slímhimnubólga (49,9) Hægðatregða (42,7) Kviðverkir (36,3) Minnkuð matarlyst (33,9) Uppköst (27,7) **Algengar** Meltingarónot (9,6)	**Algengar** Niðurgangur/ristilbólga (6,1) Kviðverkir (2,9) Slímhimnubólga (2,1) Minnkuð matarlyst (1,6) Hægðatregða (1,1) Ógleði (1,1) **Sjaldgæfar** Meltingarónot (0,5) Uppköst (0,3)
Húð og undirhúð	**Mjög algengar** Kláði (17,3) Ofsvitnun (10,1) **Algengar** Nætursviti (8,3) Skalli (3,2) **Sjaldgæfar** Handa- og fótaheilkenni (0,8)	**Sjaldgæfar** Ofsvitnun (0,3)
Stoðkerfi og bandvefur	**Mjög algengar** Stoðkerfisverkir (44,5)	**Algengar** Stoðkerfisverkir (5,1)
Nýru og þvagfæri	**Mjög algengar** Vanstarfsemi nýrna (10,4)	**Algengar** Vanstarfsemi nýrna (6,4)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir/Tíðni (%)	Aukaverkanir af stigi 3-5/Tíðni (%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	**Mjög algengar** Bjúgur (52,3) Þreyta (46,4) Kuldahrollur (31,2) Sótthiti (29,6)	**Mjög algengar** Þreyta (10,4) **Algengar** Sótthiti (3,2) Bjúgur (2,7) **Sjaldgæfar** Kuldahrollur (0,3)

[a] Flokkurinn sem nefnist takttruflanir felur í sér gáttaflökt, hægslátt og algengasta takttruflunin sem tilkynnt var um var hraðtaktur

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar
Vegna daufkyrningafæðar sem kom fram með Vyxeos liposomal voru ýmis konar sýkingar mjög algengar aukaverkanir. Lungnabólga, sýklasótt og bakteríublóðsmit voru algengustu aukaverkanirnar í formi sýkinga hjá klíníska rannsóknarþýðinu. Nýgengi sýkingatilfella var 78,1%; nýgengi sýkingatilfella sem ekki töldust alvarleg var 73,1%, nýgengi alvarlegra sýkingatilfella var 28,5%; nýgengi sýkinga sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð var 0,5%. Nýgengi banvænna sýkinga var 6,9%. Þær banvænu sýkingar sem fram komu voru sýklasótt og lungnabólga (sjá kafla 4.4).

Blæðing
Vegna blóðflagnafæðar sem kom fram með Vyxeos liposomal varð vart við ýmis blæðingartilvik í klínískum rannsóknum. Algengustu blæðingartilvikin voru blóðnasir og þær voru í flestum tilvikum ekki taldar alvarlegar (29,1%). Nýgengi blæðingartilvika var 69,1%; nýgengi tilvika blæðingar sem ekki töldust alvarleg var 67,2%; nýgengi alvarlegra tilvika blæðingar var 5,6%; nýgengi blæðingar sem varð til þess að hætta þurfti meðferð var 0. Nýgengi banvænnar blæðingar var 2,1%. Alvarleg eða banvæn blæðingartilvik, þ.m.t. banvæn blæðing í miðtaugakerfi (CNS) ásamt alvarlegri blóðflagnafæð, komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Vyxeos liposomal (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á hjarta
Eiturverkanir á hjarta komu fram í klínískum rannsóknum á Vyxeos liposomal. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru minnkað útfallsbrot og hjartabilun. Eiturverkanir á hjarta eru þekkt áhætta við meðferð með antrasýklínum. Nýgengi allra eiturverkana á hjarta var 72,0%; nýgengi eiturverkana á hjarta sem ekki töldust alvarlegar var 68,5%; nýgengi alvarlegra eiturverkanir á hjarta var 9,1%; nýgengi eiturverkana á hjarta sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð var 0,5%. Nýgengi banvænna tilvika eiturverkana á hjarta var 0,5%. Tilkynnt var um hjartastopp sem banvænt tilvik. Sjúklingurinn fékk blóðflagnafæð og daufkyrningafæð sem stuðluðu að hjartastoppi (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi
Ofnæmisviðbrögð voru mjög algengar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á Vyxeos liposomal. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í formi ofnæmis voru útbrot og í flestum tilfellum voru þær ekki alvarlegar (38,9%). Nýgengi allra ofnæmistilvika var 66,9%; nýgengi ofnæmistilvika sem ekki töldust alvarleg var 66,4%, en þar af voru 38,9 % útbrot; nýgengi alvarlegra ofnæmistilvika var 1,1%; tíðni ofnæmis sem varð til þess að hætta þurfti meðferð var 0. Tíðni banvænna ofnæmistilvika var 0 (sjá kafla 4.4).

Börn
Öryggi Vyxeos liposomal hjá 38 börnum með bakslag bráðs kyrningahvítblæðis í rannsókn AAML 1421 virtist almennt vera svipað og kom fram hjá fullorðnum með samþykkta ábendingu, brátt kyrningahvítblæði, sem var meðhöndlað nýlega með Vyxeos liposomal (sjá kafla 4.2). Hins vegar komu fram aukaverkanir í rannsókn AAML 1421 hjá börnum sem voru frábrugðnar eða alvarlegri en þær sem komu fram hjá fullorðnum (með hliðsjón af takmörkunum samanburðar milli rannsókna),

þ.m.t. dröfnuörðuútbrot (47,4%), QT-lenging á hjartalínuriti (28,9%), snemmkomnar eiturverkanir á hjarta (skilgreint sem > 10% lækkun LVEF í loka LVEF < 50% LVEF; 21,0%), alvarleg blóðkalíumlækkun (13,2%), blóðsykurshækkun (7,9%) og hækkun á ALAT (7,9%). Háþrýstingur kom fram hjá 18,2% þessara barna.

Engar upplýsingar um langtímaöryggi hjá börnum, lengur en rannsóknartímabilið (26 mánuðir), liggja fyrir. Þar af leiðandi eru engar öryggisupplýsingar tiltækar sem fjalla um langtímaeiturverkanir á hjarta hjá börnum í tengslum við Vyxeos liposomal, þ.m.t. varðandi langtímaeiturverkanir á hjarta þegar lyfið er notað við skammta sem eru hærri en hámarkslíftími uppsafnaðs antrasýklínskammts. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Vyxeos liposomal meðferðar á vöxt og þroska.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engin tiltekin reynsla liggur fyrir varðandi meðferð ofskömmtunar hjá sjúklingum. Við ofskömmtun má búast við versnun aukaverkana í tengslum við Vyxeos liposomal og veita skal einkennamiðaða meðferð (þ.m.t. sýkingalyf, blóð- og blóðflagnagjöf, vaxtarþætti og umönnun á gjörgæslu, eftir þörfum) þar til sjúklingi batnar. Fylgjast skal náið með sjúklingi í nokkurn tíma hvað varðar teikn um eiturverkanir á hjarta og veita skal viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískri ábendingu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur æxlishemjandi lyf, samsetning æxlishemjandi lyfja, cýtarabín og daunórúbicín ATC-flokkur: L01XY01.

Verkunarháttur
Vyxeos liposomal er lípósóma lyfjaform með fastri samsetningu af daunórúbicíni og cýtarabíni í mólhlutfallinu 1:5. Sýnt hefur verið fram á það *in vitro* og *in vivo* að mólhlutfallið 1:5 hámarkar samverkandi virkni gegn æxlum þegar um brátt kyrningahvítblæði er að ræða.

Daunórúbicín hefur mítósuhemlandi og frumuskemmandi virkni sem er náð með myndun efnaflóka með DNA, hemlun á virkni tópóísómerasa II, hemlun á fjölliðun DNA, áhrifum á stýringu genatjáningar og framleiðslu stakeinda sem valda skemmdum á DNA.

Cýtarabín er æxlishemjandi lyf sem tengist sérstaklega frumuhringrás og hefur aðeins áhrif á frumur í S-fasa frumuskiptingar. Innan frumna breytist cýtarabín í cýtarabín-5-trífosfat (ara-CTP) sem er virka umbrotsefnið. Verkunarhátturinn er ekki fyllilega ljós en virkni ara-CTP virðist fyrst of fremst vera hemlun DNA myndunar. Innleiðsla í DNA og RNA kann einnig að stuðla að frumuskemmandi áhrifum cýtarabíns. Cýtarabín veldur frumuskemmdum á spendýrsfrumum í fjölgunarferli við ræktun.

Vyxeos liposomal lípósóm sýna framlengdan helmingunartíma í blóðvökva eftir innrennsli í blóð, en meira en 99% daunórúbicíns og cýtarabíns í blóðvökva haldast hjúpuð innan lípósóma. Vyxeos liposomal beinir samverkandi samsetningu af daunórúbicíni og cýtarabíni að hvítblæðisfrumum á framlengdu tímabili. Byggt á upplýsingum varðandi dýr safnast Vyxeos liposomal lípósóm fyrir og viðhalda hárri þéttni í beinmerg þar sem hvítblæðisfrumur taka þau heil upp í virku upptökuferli. Hjá músum með hvítblæði eru lípósóm tekin upp af hvítblæðisfrumum í meira mæli en af heilbrigðum beinmergsfrumum. Að innhverfingu lokinni gangast Vyxeos liposomal lípósómin undir niðurbrot og losa daunórúbicín og cýtarabín innan frumunnar þannig að lyfið getur hafið samverkandi æxlishemjandi virkni.

Verkun og öryggi
Verkun Vyxeos liposomal hjá fullorðnum við meðferð gegn nýlega greindu bráðu kyrningahvítblæði var metin í einni klínískri samanburðarrannsókn (rannsókn 301) og verkun Vyxeos liposomal hjá börnum við meðferð gegn bakslagi bráðs kyrningahvítblæðis var metin í einni klínískri rannsókn AAML 1421.

Rannsókn 301 hjá sjúklingum með ómeðhöndlað, áhættumikið brátt kyrningahvítblæði
Rannsókn 301 var 3. stigs slembiröðuð, fjölsetra, opin rannsókn á yfirburðum með samanburðararmi þar sem Vyxeos liposomal var metið í samanburði við hefðbundna samsetningu af cýtarabíni og daunórúbicíni (7+3) hjá 309 sjúklingum á aldrinum 60 til 75 ára með ómeðhöndlað áhættumikið brátt kyrningahvítblæði. Sjúklingar með eftirfarandi undirgerðir af bráðu kyrningahvítblæði tóku þátt í rannsókninni: meðferðartengt brátt kyrningahvítblæði (t-AML), brátt kyrningahvítblæði ásamt mergrangvaxtarheilkenni (MDS AML) og brátt kyrningahvítblæði ásamt langvinnu einkyrningahvítblæði (CMMoL AML) með skráða sögu um mergrangvaxtarheilkenni eða langvinnt einkyrningahvítblæði áður en sjúkdómur þróast yfir í brátt kyrningahvítblæði, og *de novo* brátt kyrningahvítblæði ásamt breytingum á litningamynd sem gefa til kynna afbrigðilegan mergvöxt (samkvæmt 2008 WHO viðmiðun).

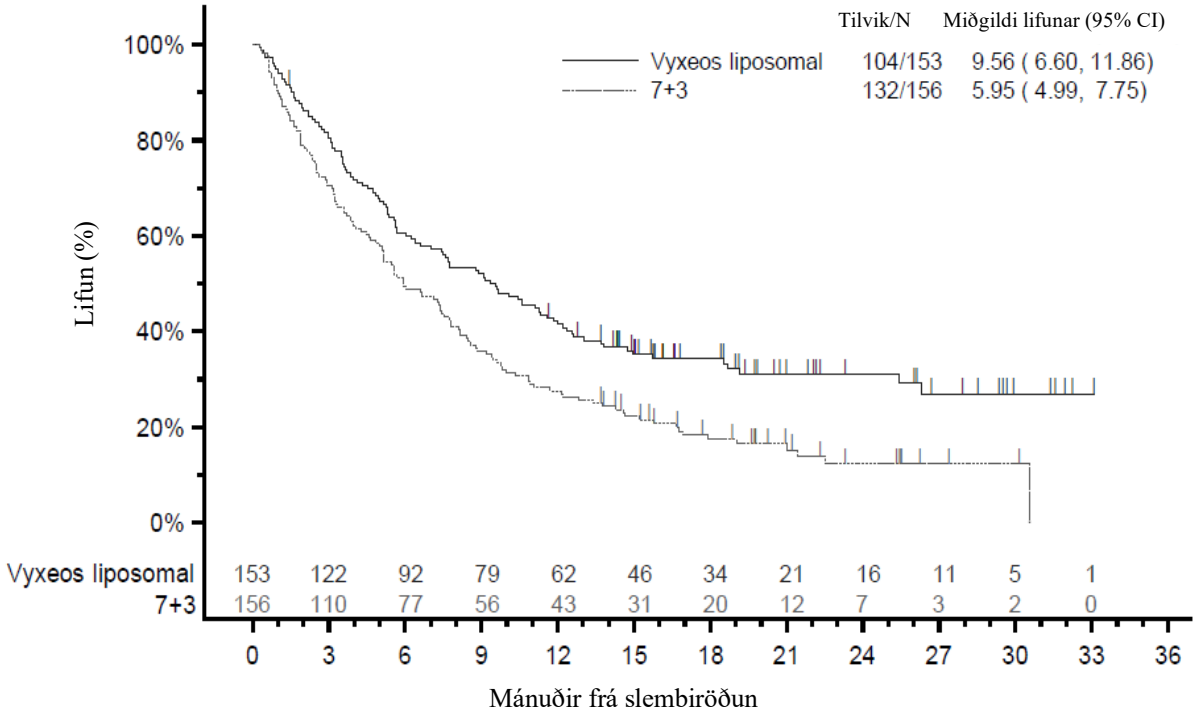
Rannsókn skiptist í 2 stig: 1) Meðferðarstig þar sem sjúklingar fengu allt að 2 umferðir af undirbúningsmeðferð og 2 umferðir af upprætingarmeðferð, og 2) eftirfylgnistig sem hófst 30 dögum eftir síðustu umferð af undirbúningsmeðferð eða upprætingarmeðferð og var haldið áfram í allt að 5 ár frá slembiröðun. Fjöldi undirbúningsmeðferða og upprætingarmeðferða sem sjúklingur fékk var byggður á fullri svörun (CR) eða fullri svörun án fulls bata (CRi) en það var staðfest með mati á beinmerg. Vyxeos liposomal 100 einingar/m^2/dag (jafngildir 44 mg/100 mg/m^2) var gefið í bláæð í 90 mínútur á dögum 1, 3 og 5 í fyrstu undirbúningsmeðferðinni og á dögum 1 og 3 hjá sjúklingum sem þurftu á annarri undirbúningsmeðferð að halda, eingöngu í klínískum rannsóknum. Eindregið var mælt með annarri undirbúningsmeðferð handa sjúklingum sem náðu ekki CR eða CRi í fyrstu umferð undirbúningsmeðferðar og skylt var að gefa hana sjúklingum með meira en 50% fækkun kímfrumna. Gefa mátti meðferð með ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (HSCT, *haematopoietic stem cell transplantation*) eftir sjúkdómshlé annað hvort í staðinn fyrir eða á eftir upprætingarmeðferð með krabbameinslyfjum. Þegar umferðir upprætingarmeðferðar voru gefnar var skammturinn af Vyxeos liposomal minnkaður í 65 einingar/m^2/dag (jafngildir 29 mg/65 mg/m^2) á dögum 1 og 3, eingöngu í klínískum rannsóknum. Í 7+3 arminum samanstóð fyrsta undirbúningsmeðferð af cýtarabíni 100 mg/m^2/dag á dögum 1 til 7 með samfelldu innrennsli og daunórúbicíni 60 mg/m^2/dag á dögum 1, 2 og 3, en við síðari undirbúningsmeðferð og upprætingarmeðferð var cýtarabín gefið á dögum 1 til 5 og daunórúbicín á dögum 1 og 2.

153 sjúklingum var slembiraðað til að fá Vyxeos liposomal og 156 sjúklingum var slembiraðað í 7+3 samanburðararminn. Sjúklingarnir sem var slembiraðað voru 68 ára að miðgildi (á bilinu 60-75 ára), 61% voru karlkyns og 88% höfðu ECOG færnistöðu sem nam 0-1. Í upphafi voru 20% með t-AML, 54% voru með brátt kyrningahvítblæði og höfðu áður fengið blóðröskun og 25% voru með *de novo* brátt kyrningahvítblæði ásamt frumuerfðafræðilegum frávikum í tengslum við afbrigðilegan mergvöxt; 34% höfðu áður fengið meðferð við mergrangvaxtarheilkenni með vanmetýlerandi lyfi (hypomethylating agent); 54% höfðu óeðlilega litningamynd. Lýðfræðilegar upplýsingar og upplýsingar um sjúkdóm í upphafi voru almennt svipaðar í rannsóknarörmunum. FLT3 stökkbreyting kom fram hjá 15% (43/279) sjúklinga sem voru prófaðir og NPM1 stökkbreyting kom fram hjá 9% (25/283) sjúklinga sem voru prófaðir.

Megin endapunkturinn var heildarlifun sem var mæld frá dagsetningu slembiröðunar og til dauðsfalls af hvaða ástæðum sem var. Vyxeos liposomal sýndi yfirburði hvað varðar heildarlifun hjá meðferðarþýðinu samanborið við 7+3 meðferðaráætlun með samanburðarlyfi (mynd 1). Miðgildi lifunar í Vyxeos liposomal meðferðarhópnum var 9,56 mánuðir samanborið við 5,95 mánuði hjá 7+3 meðferðarhópnum (áhættuhlutfall = 0,69, 95% CI = 0,52; 0,90, tvíhliða log-rank próf, p = 0,005).

Heildartíðni ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma var 34% (52/153) í Vyxeos liposomal arminum og 25% (39/156) í samanburðararminum.

Mynd 1: Kaplan-Meier ferill varðandi heildarlifun, meðferðarþýði



Tafla 4: Verkunarniðurstöður varðandi rannsókn 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Heildarlifun		
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% CI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-gildi (2-hliða) [a]	0,005	
Lifun án meintilvika		
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% CI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-gildi (2-hliða) [a]	0,021	
Tíðni fullrar svörunar		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Líkindahlutfall (95% CI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-gildi (2-hliða) [b]	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Líkindahlutfall (95% CI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-gildi (2-hliða) [b]	0,016	

Skammstafanir: CI = Öryggisbil; CR= Full svörun; CRi= Full svörun án fulls bata

[a] p-gildi úr lagskiptu log rank prófi þar sem flokkað er eftir aldri og undirgerð bráðs kyrningahvítblæðis

[b] p-gildi úr lagskiptu Cochran-Mantel-Haenszel prófi þar sem flokkað er eftir aldri og undirgerð bráðs kyrningahvítblæðis

Sextíu mánaða eftirfylgni
Tíðni sextíu mánaða heildarlifunar var hærri í Vyxeos liposomal meðferðarhópnum (18%) samanborið við 7+3 meðferðarhópinn (8%); áhættuhlutfall var 0,70, 95% CI = 0,55; 0,91.

Börn

Bakslag bráðs kyrningahvítblæðis (AML)
Verkun Vyxeos liposomal sem gefið var eitt og sér var metin í 1/2. stigs rannsókn með einum armi (AAML 1421) sem gerð var til að meta öryggi og verkun Vyxeos liposomal hjá 38 börnum og fullorðnum á aldrinum 1 til 21 árs með fyrsta bakslag bráðs kyrningahvítblæðis. Meðferð rannsóknarinnar samanstóð af einni undirbúningslotu með Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m^2 gefnu í bláæð í 90 mínútur á dögum 1, 3 og 5 og því næst flúdarabíni, cýtarabíni og G-CSF (FLAG) í 2. lotu. Miðgildi aldurs sjúklinga var 11 ár (á bilinu 1 til 21 árs). Átta (21%) sjúklinganna voru frá 18 til 21 árs. Sjúklingar sem fengu meðferð með skammti sem jafngildir > 450 mg/m^2 af daunórúbicíni voru útilokaðir frá rannsókninni.

Megin endapunkturinn var heildartíðni svörunar (skilgreind sem CR eða CRp) eftir Vyxeos liposomal (lota 1) og fylgt eftir með FLAG (lota 2). Heildartíðni svörunar var 68% (90% Clopper-Pearson CI 53% til 80%). Eftir lotu 1 höfðu 16 (43%) sjúklingar náð meðferðarsvörun með CR + CRp, þar af höfðu 14 (38%) sjúklingar náð fullri svörun og út frá þeim 7 einstaklingum sem upplýsingar um bakslag lágu fyrir um var miðgildi tímalengdar fullrar svörunar 284 dagar.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf daunórúbicíns og cýtarabíns þegar þau voru gefin í formi Vyxeos liposomal voru rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu skammt sem samanstóð af daunórúbicíni 44 mg/m^2 og cýtarabíni 100 mg/m^2 sem gefið var sem 90 mínútna innrennsli í bláæð á dögum 1, 3 og 5. Lyfjahvörf hvors lyfs fóru eftir heildarþéttni í blóðvökva (þ.e. hjúpað og óhjúpað lyf). Í kjölfar skammts sem var gefinn á degi 5 var meðaltal (% frávikshlutfalls [CV]) hámarksþéttni í blóðvökva (C_{max}) 26,0 (32,7%) míkróg/ml hvað varðar daunórúbicín og 62,2 (33,7%) míkróg/ml hvað varðar cýtarabín. Meðaltal (%CV) svæðisins undir ferlinum (AUC) meðan á einu skammtabili stóð með daunórúbicíni var 637 (38,4%) míkróg.klst./ml og 1900 (44,3%) míkróg.klst./ml með cýtarabíni.

Þegar daunórúbicín og cýtarabín eru gefin sem stakir efnisþætti Vyxeos liposomal virðast lípósómin stýra dreifingu þeirra í vefi og brotthvarfshraða. Þrátt fyrir að lyfin sem eru án lípósóma sýni greinilegan mun á úthreinsun (CL), dreifingarrúmmáli (V) og helmingunartíma ($t_{1/2}$) eru þessar lyfjahvarfabreytur samleitar með Vyxeos liposomal.

Hlutfall uppsöfnunar var 1,3 hvað varðar daunórúbicín og 1,4 hvað varðar cýtarabín. Engin merki voru um tímaháð hvörf eða meiriháttar frávik frá skammtasamræmi á bilinu 1,3 mg/3 mg á m^2 til 59 mg/134 mg á m^2 (0,03 til 1,3 sinnum viðurkenndur ráðlagður skammtur).

Dreifing
Dreifingarrúmmálið (%CV) er 6,6 l (36,8%) fyrir daunórúbicín og 7,1 l (49,2%) fyrir cýtarabín. Ekki var lagt mat á próteinbindingu í blóðvökva.

Umbrot
Svipað og á við um daunórúbicín og cýtarabín án lípósóma umbrotna bæði daunórúbicín og cýtarabín að verulegu leyti í líkamanum eftir að þau losna úr Vyxeos liposomal lípósómunum. Daunórúbicín umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli aldó-ketó redúktasa og karbónýl redúktasa í og utan lifrar yfir í virka umbrotsefnið daunórúbicínól. Cýtarabín umbrotnar fyrir tilstilli sýtidín amínófrákljúfs yfir í óvirka umbrotsefnið 1-β (beta)-D-arabínófúranósýlúracíl (AraU). Ólíkt daunórúbicíni og cýtarabíni án lípósóma sem umbrotna hratt yfir í viðkomandi umbrotsefni eru daunórúbicín og cýtarabín óbreytt grunnefni (free bases) hjúpuð lípósómum eftir gjöf Vyxeos liposomal. Upplýsingar um þéttni-tíma feril í blóðvökva hjá 13-26 sjúklingum sem fengu Vyxeos liposomal 100 einingar/m^2 (jafngildir 44 mg/m² af daunórúbicíni og 100 mg/m² af cýtarabíni) á dögum 1, 3 og 5 sýna að meðal AUC_{last} gildi hvað varðar hlutfall umbrotsefnis:óbreytt efni fyrir

daunórúbicínól og AraU voru 1,79% og 3,22% af gildum daunórúbicíns og cýtarabíns, í þessari röð; sem er minna en þau gildi sem yfirleitt hefur verið greint frá fyrir lyf án lípósóma, ~40-60% fyrir daunórúbicínól:daunórúbicín og ~80% fyrir AraU:cýtarabín. Lægstu prósentugildi hvað varðar hlutfall umbrotsefnis:óbreytt efni eftir gjöf Vyxeos liposomal gáfu til kynna að mestur hluti af heildarmagni daunórúbicíns og cýtarabíns sé fastur innan í Vyxeos liposomal lípósómum þar sem ensím sem valda umbrotum lyfja ná ekki til þeirra.

Brotthvarf
Vyxeos liposomal sýnir lengri helmingunartíma (%CV) sem nemur 31,5 klst. (28,5%) fyrir daunórúbicín og 40,4 klst. (24,2%) fyrir cýtarabín og meira en 99% daunórúbicíns og cýtarabíns í blóðvökva helst hjúpað innan lípósóma. Úthreinsun (%CV) er 0,16 l/klst. (53,3%) fyrir daunórúbicín og 0,13 l/klst. (60,2%) fyrir cýtarabín.

Útskilnaður daunórúbicíns og daunórúbicínóls með þvagi samsvarar 9% af gefnum skammti daunórúbicíns og útskilnaður cýtarabíns og AraU með þvagi samsvarar 71% af gefnum skammti cýtarabíns.

Sérstakir sjúklingahópar
Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sáust engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsunar- og rúmmálsbreytur daunórúbicíns og cýtarabíns út frá aldri (1 til 81 árs), kyni, kynþætti, líkamsþyngd, líkamsþyngdarstuðli og fjölda hvítra blóðfrumna.

Börn
Meðalútsetning fyrir skammtastærð daunórúbicíns og cýtarabíns sem sást hjá börnum við staðlaða skammta af 59 mg/135 mg/m^2 var sambærileg við gildi daunórúbicíns og cýtarabíns eftir 44 mg/100 mg/m^2 hjá fullorðnum.

Aldraðir
Lyfjahvörf Vyxeos liposomal hafa enn ekki verið metin hjá sjúklingum sem eru > 85 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skert nýrnastarfsemi
Byggt á sérstakri rannsókn á skertri nýrnastarfsemi til að meta hugsanleg áhrif í meðallagi til alvarlega skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf Vyxeos liposomal og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notast var við upplýsingar úr klínískum rannsóknum á sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, varð ekki vart við neinn marktækan mun á úthreinsun daunórúbicíns eða cýtarabíns hjá sjúklingum sem þegar voru með vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í upphafi. Hugsanleg áhrif nýrnasjúkdóms á lokastigi sem meðhöndlaður er með skilun á lyfjahvörf daunórúbicíns og cýtarabíns í formi Vyxeos liposomal eru ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf heildarmagns af daunórúbicíni og cýtarabíni breyttust ekki hjá sjúklingum með gallrauða ≤ 50 µmól/l. Lyfjahvörf hjá sjúklingum með hærri gallrauða en 50 µmól/l eru ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Mat var lagt á eiturverkanir af völdum Vyxeos liposomal eftir endurtekna skammta í rannsóknum á eiturverkunum eftir tvær lotur af innrennsli í bláæð með 28 daga afturbatatímabil, þar sem notast var við rottur og hunda. Aukaverkanir vegna Vyxeos liposomal komu fram við öll prófuð skammtagildi (lítil eða engin öryggisbil samkvæmt altækri útsetningu) og voru yfirleitt í samræmi við skráð gildi fyrir daunórúbicín og/eða cýtarabín án lípósóma, en það voru að mestu eiturverkanir á meltingarfæri og blóð. Þótt tekið væri tillit til breyta varðandi miðtaugakerfi og hjarta- og æðakerfi í þessum rannsóknum komu ekki fram fullnægjandi upplýsingar til að hægt væri að framkvæma samþætt mat á lyfjafræðilegu öryggi Vyxeos liposomal, vegna sjúkdóma og dauðsfalla.

Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á æxlun og þroska með Vyxeos liposomal. Hins vegar liggja fyrir rannsóknir á lyfjunum þegar þau eru gefin ein sér.

Eiturverkanir á erfðaefni
Cýtarabín eða virkt umbrotsefni þess, Ara-C, hafði stökkbreytandi áhrif (stökkbreytingapróf á bakteríum) og litningasundrandi áhrif *in vitro* (litningabreytingar og víxlun systurlitningsþráða í hvítum blóðfrumum manna) og *in vivo* (prófun á litningabreytingum og víxlun systurlitningsþráða í nagdýrum). Cýtarabín olli breytingum á fósturfrumum hjá hömstrum og H43 frumum hjá rottum *in vitro* og hafði litningasundrandi áhrif í meiósufrumum. Daunórúbicín hafði stökkbreytandi áhrif (stökkbreytingapróf á bakteríum, V79 frumupróf á hömstrum) og litningasundrandi áhrif *in vitro* (CCRF-CEM eitilkímfrumur manna) og *in vivo* (SCE próf í beinmerg músa).

Krabbameinsvaldandi áhrif
Rannsóknir með cýtarabíni voru ekki tilgreindar. Útgefin gögn um Ara-C, virkt umbrotsefni cýtarabíns, gáfu engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif. Útgefin gögn um daunórúbicín benda til mögulegrar æxlismyndunar hjá rottum eftir staka 5 mg/kg eða 10 mg/kg skammta (0,68 til 1,4 sinnum hærri en ráðlagðir skammtar fyrir menn byggt á mg/m^2). Starfshópur Alþjóðakrabbameinsrannsóknastofnunarinnar (IARC 2000) flokkaði daunórúbicín í hóp 2B (lyf sem eru hugsanlega krabbameinsvaldandi í mönnum).

Eiturverkanir á æxlun og þroska
Cýtarabín hafði eiturverkanir á fósturvísa hjá músum og vanskapandi áhrif hjá músum og rottum þegar það var gefið á líffærismyndunarskeiði. Cýtarabín olli einnig frávikum á höfði sáðfrumna hjá músum og skertri sæðismyndun hjá rottum. Stakur skammtur af cýtarabíni hjá rottum, sem gefinn var á 14. degi meðgöngu, dró úr stærð heila fyrir og eftir fæðingu og olli varanlegri skerðingu á námsgetu. Daunórúbicín hafði eiturverkanir á fósturvísa og olli vansköpun fóstra þegar það var gefið á líffæramyndunarskeiði hjá rottum. Daunórúbicín olli rýrnun eistna og algjörum vanþroska sáðfrumna í sáðpíplum hjá hundum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið
Mat á áhættu fyrir lífríkið sýnir að ekki er búist við að Vyxeos liposomal valdi langvarandi áhrifum, safnist fyrir í lífverum eða valdi eiturverkunum í umhverfinu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dísteróýlfosfatidýlkólín
Dísteróýlfosfatidýlglýseról
Kólesteról
Koparglúkonat
Trólamín (til pH aðlögunar)
Súkrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofin hettuglös
30 mánuðir.

Stöðugleiki blandaðrar dreifu í hettuglasinu
Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 4 klst. við 2 °C til 8 °C þegar lyfið er geymt í uppréttri stöðu.
Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust, nema aðferð við opnun/blöndun/þynningu komi í veg fyrir hættu á örverusmiti.
Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og ástand við notkun á ábyrgð notanda.

Stöðugleiki innrennslislausnar eftir þynningu
Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 4 klst. við 2 °C til 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust, nema aðferð við opnun/blöndun/þynningu komi í veg fyrir hættu á örverusmiti.
Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og ástand við notkun á ábyrgð notanda.

Samanlagður hámarksgeymslutími fyrir blandað lyf í hettuglasinu og blandað lyf þynnt í innrennslispoka er allt að 4 klst. við 2 °C til 8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Geymið hettuglasið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi. Geymið í uppréttri stöðu.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml hettuglas (gler af gerð 1) með tappa (klóróbútýlgúmmí) og innsigli yfir honum (ál) sem inniheldur 44 mg af daunórúbicíni og 100 mg af cýtarabíni.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas, 2 hettuglös eða 5 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Vyxeos liposomal er frumuskemmandi lyf. Virða skal viðeigandi ferli hvað varðar sérstaka meðhöndlun og förgun. Lyfið er aðeins einnota. Farga skal lyfjaleifum úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumuskemmandi lyf.

Leiðbeiningar varðandi undirbúning
- Ákvarða skal skammt og fjölda hettuglasa af Vyxeos liposomal byggt á líkamsyfirborði hvers sjúklings eins og sagt er til um í kafla 4.2.
- Taka skal viðeigandi fjölda hettuglasa af Vyxeos liposomal úr kæli og leyfa þeim að aðlagast stofuhita (15 °C til 30 °C) í 30 mínútur.
- Síðan skal blanda hvert hettuglas með 19 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með 20 ml sprautu og stilla strax tímamæli á 5 mínútur.
- Snúið innihaldi hettuglassins varlega í hringi í 5 mínútur og hvolfið varlega hettuglasinu á 30 sekúndna fresti.
- Ekki hita, snúa hratt í hringi eða hrista kröftuglega.
- Eftir blöndun skal láta lyfið hvíla í 15 mínútur.
- Blandað lyf á að vera ógegnsæ, einsleit og fjólublá dreifa, sem er að mestu laus við sýnilegar agnir.
- Ef blandað lyf er ekki þynnt tafarlaust í innrennslispoka skal geyma það í kæli (2 ºC til 8 ºC) í allt að 4 klst.

- Eftir að blandaða lyfið hefur verið geymt í hettuglasinu í allt að 4 klst. við 2 °C til 8 °C í uppréttri stöðu, þarf að þynna það tafarlaust yfir í innrennslislausn og gefa innrennslið á 90 mínútum.
    - Blandað lyf í hettuglasi og blandað lyf sem hefur verið þynnt í innrennslislausn er stöðugt í samanlagðan hámarksgeymslutíma sem nemur allt að 4 klst. þegar það er geymt við 2 °C til 8 °C. Fjögurra klukkustunda stöðugleikatímabilið fyrir blandaða lyfið í hettuglasinu leyfir ekki 4 klst. stöðugleikatímabil til viðbótar eftir að viðeigandi skammtur úr blandaða hettuglasinu hefur verið þynntur í innrennslislausn.
    - Fjögurra klst. stöðugleikatímabilið þegar blandaða lyfið sem þynnt hefur verið í pokann með innrennslislausninni er geymt við 2 °C til 8 °C tekur hvorki til blöndunartímans né 90 mínútna innrennslistímans.
    - Þynntu innrennslislausnina verður að gefa strax með innrennsli á 90 mínútum eftir allt að 4 klst. stöðugleikatímabil.
- Nauðsynlegt rúmmál af blönduðu Vyxeos liposomal skal reikna út með eftirfarandi formúlu: [nauðsynlegt rúmmál (ml) = skammtur af daunórúbicíni (mg/m^2) x líkamsyfirborð sjúklings (m^2)/2,2 (mg/ml)]. Þéttni blandaðrar lausnar er 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) af daunórúbicíni og 100 mg/20 ml (5 mg/ml) af cýtarabíni.
- Snúa skal hverju hettuglasi varlega 5 sinnum á hvolf áður en þykknið er dregið upp til þynningar.
- Að viðhafðri smitgát skal draga útreiknað rúmmál af blönduðu Vyxeos liposomal úr hettuglasinu/hettuglösunum með sæfðri sprautu og flytja það yfir í innrennslispoka með 500 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 5% glúkósa. Hugsanlegt er að lyfjaleifar séu enn í hettuglasinu. Fleygja skal ónotuðum hluta lyfsins.
- Snúa skal pokanum varlega á hvolf til þess að blanda lausnina. Eftir þynningu kemur blandaða lyfið fyrir sem djúpfjólublá, hálfgagnsæ og einsleit dreifa.
- Ef innrennslislausnin er ekki notuð tafarlaust eftir þynningu skal geyma hana í kæli (2 °C til 8 °C) í allt að 4 klst.
- Snúa skal pokanum varlega á hvolf til þess að blanda lausnina eftir kælingu.

<u>Leiðbeiningar varðandi lyfjagjöf</u>
- Ekki skal blanda Vyxeos liposomal við eða gefa það sem innrennsli með öðrum lyfjum.
- Gefa skal Vyxeos liposomal með stöðugu innrennsli í bláæð í 90 mínútur með innrennslisdælu, gegnum miðlægan æðalegg eða miðlægan legg með ísetningu í útlæga bláæð. Nota má himnusíu á slönguna þegar Vyxeos liposomal er gefið með innrennsli í bláæð, að því tilskildu að lágmarks opstærð síunnar sé að minnsta kosti 15 µm.
- Skola skal slönguna eftir gjöf með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar.

Þetta lyf kann að vera skaðlegt umhverfinu vegna frumuskemmandi og mítósuhemlandi virkni sem gæti hugsanlega valdið áhrifum á æxlun. Farga skal öllu efni sem notað er til þynningar og lyfjagjafar í samræmi við staðbundin ferli varðandi förgun æxlishemjandi lyfja. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumuskemmandi efni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1308/001 1 hettuglas
EU/1/18/1308/002 2 hettuglös
EU/1/18/1308/003 5 hettuglös

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

07/2022

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.