

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

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

Eftir blöndun inniheldur lausnin 2,2 mg/ml daunórubicín og 5 mg/ml cýtarabín hjúpað lípósómum í fastri samsetningu í móhlutfallinu (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 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 meðferð skal hefja og hafa eftirlit með undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

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

Skammtar

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

Meðferð	Skammtaáætlun
Fyrsta undirbúningsmeðferð	daunórubicín 44 mg/m ² og cýtarabín 100 mg/m ² á dögum 1, 3 og 5
Önnur undirbúningsmeðferð	daunórubicín 44 mg/m ² og cýtarabín 100 mg/m ² á dögum 1 og 3
Upprætingarmeðferð	daunórubicín 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 44 mg/100 mg/m², 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 upprættingarmeðferðar

Gefa skal fyrstu lotu upprættingarmeðferðar 5 til 8 vikum eftir að síðasta undirbúningsmeðferð hófst.

Ráðlögð skömmtunaráætlun fyrir Vyxeos er 29 mg/65 mg/m², gefið í bláæð í 90 mínútur:

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

Mælt er með upprættingarmeðferð 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 upprættingarmeðferð hjá sjúklingum sem sýna ekki versnun sjúkdóms eða óviðunandi eiturverkun á bilinu 5 til 8 vikum eftir upphaf fyrstu upprættingarmeðferðina. 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 upprættingarmeðferð.

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.

Ofnæmi

Ef um er að ræða væg ofnæmisviðbrögð (t.d. vægt roðapöt, 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, roðapöt, væga 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 af sama skammti og tíðni og við forlyfjagjöf.

Ef um er að ræða alvarleg/lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (t.d. lágþrýsting sem kallar á meðferð með æðaprengjandi lyfjum, ofsabjúg, andnað 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. 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 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 hjá sjúklingum sem fá teikn eða einkenni um hjartavöðvakvilla, nema ávinningur vegi þyngra en áhætta (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

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]) eða í meðallagi (CrCL 30 ml/mín. til 59 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla liggur fyrir af Vyxeos hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL 15 ml/mín. til 29 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Vyxeos skal aðeins nota handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ef ávinningur vegi þyngra en áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með gallrauða lægri en eða sem samsvarar 50 µmól/l. Engin reynsla liggur fyrir af Vyxeos hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi sem veldur hætti gildum gallrauða en 50 µmól/l. Vyxeos skal aðeins nota handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi 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

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Vyxeos hjá börnum á aldrinum 0-18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjgjöf

Vyxeos er aðeins til notkunar í bláæð. Ekki má gefa það í vöðva, í heila- og mænuvökva eða undir húð.

Vyxeos 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 drepri 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

Önnur lyf sem innihalda daunórubicín og/eða cýtarabín

Vyxeos er ekki útskiptanlegt (substitution) við lyf sem innihalda daunorubicin og/eða cýtarabín og ekki má skipta Vyxeos 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 ekki þær sömu og fyrir daunórubicín hýdróklóríð stungulyf, cýtarabín stungulyf, daunórubicín 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. Alvarleg eða banvæn blæðingartilvik hafa átt sér stað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Vyxeos, þ.m.t. banvæn blæðing í miðtaugakerfi (CNS)

ásamt alvarlegri blóðflagnafæð. Meta skal blóðfrumnatalningu í upphafi og hafa náðið eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð stendur með Vyxeos hvað varðar hugsanlega klíniska fylgikvilla af völdum mergbælingar. Þar sem helmingunartími Vyxeos 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 doxorúbicín 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.

Samanlagðir heildarskammtar af daunórúbicín án lípósóma, sem voru stærra en 550 mg/m² hafa verið tengdir við aukið nýgengi hjartabilunar af völdum meðferðar. Þessi mörk virðast lægri (400 mg/m²) hjá sjúklingum sem fengu geislameðferð á miðmæti. Samband milli samanlagðra skammta af Vyxeos og hættu á eiturverkunum á hjarta hefur ekki verið staðfest. Samanlagðri heildarútsögn fyrir daunórúbicín er lýst í töflunni hér fyrir neðan.

Tafla 1: Samanlögð útsögn fyrir daunórúbicín í hverri umferð af Vyxeos

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 náðið eftirlit með starfsemi hjarta.

Hætta skal meðferð með Vyxeos 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 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 (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, roðapöt, væg mæði, óþægindi fyrir brjósti) skal stöðva meðferð. Gefa skal dífenhýdrámín 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 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 æðapregjandi lyfi, ofsabjúgur, andnað 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 varanlega. Hafa skal eftirlit með sjúklingum þar til einkennin ganga til baka (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Drep í vef

Daunórubicín hefur verið tengt við drep í staðbundnum vef á stöðum þar sem lyf hefur borist utan æðar. Í klínískum rannsóknum á Vyxeos 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. Vyxeos 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 lifrar- eða nýrnastarfsemi getur aukið hættuna á eiturverkunum tengdum daunórubicíni og cýtarabíni. Mælt er með því að meta lifrar- og nýrnastarfsemi með hefðbundnum klínískum rannsóknarprófum áður en Vyxeos er gefið og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Engin reynsla liggur fyrir af Vyxeos hjá sjúklingum með hærri upphafsgildi gallrauða í sermi en 50 $\mu\text{mól/l}$, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Vyxeos skal aðeins nota handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi ef ávinningur af meðferð vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2).

Próf á rannsóknarstofu

Vyxeos 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 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 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. Gefa má dauð eða óvirkjuð bóluefni, en svörun getur reynst minni gagnvart slíkum bóluefnum.

Slímhúðarbólga í meltingarvegi og niðurgangur

Hafa ber í huga að frásög 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. Búist er við að gjöf daunórubicíns og cýtarabíns sem Vyxeos lípósóma lyfjaform dragi úr líkum á milliverkunum, þar sem altæk þéttni frís daunórubicíns 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 hjá sjúklingum sem hafa áður fengið doxorubicín eykur hættu á eiturverkunum á hjarta (sjá kafla 4.4). Ekki skal gefa Vyxeos samhliða öðrum lyfjum sem valda eiturverkunum á hjarta nema náði 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 daunórubicín umbrotnar í lifur geta breytingar á lifrarstarfsemi sem stafa af samhliða meðferðum haft áhrif á umbrot, lyfjahvörf, verkun meðferðar og/eða eiturverkanir af Vyxeos (sjá kafla 5.2). Hafa skal oftast eftirlit með lifrarstarfsemi ef Vyxeos 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. 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. 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.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Vyxeos á meðgöngu. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknunum og verkunarhætti lyfsins má ekki nota Vyxeos 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 skal upplýsa konuna um hugsanlega hættu fyrir fóstrið. Ávallt er mælt með skoðun á hjarta og blóðflagnatalningu hjá fósturum og nýburum mæðra sem hafa fengið meðferð á meðgöngu.

Brjóstagjöf

EKKI er þekkt hvort Vyxeos skilst út í brjóstamjólk. Þar sem möguleiki er á alvarlegum aukaverkunum af Vyxeos hjá börnum sem eru á brjósti skal ráðleggja mæðrum að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð stendur með Vyxeos.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vyxeos hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu og sundl við notkun Vyxeos. 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%), slímhimmubólga (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%), sóthiti (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 ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$): tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi 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 2: Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu meðferð með Vyxeos (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)
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)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir/Tíðni (%)	Aukaverkanir af stigi 3-5/Tíðni (%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Mjög algengar</u> Mæði (36,5) Hósti (33,9) Fleiðruvökvi (13,9)	<u>Mjög algengar</u> Mæði (13,1) <u>Sjaldgæfar</u> Fleiðruvökvi (0,8)
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u> Ógleði (51,7) Niðurgangur/ristilbólga (49,9) Slímhimnubólga (49,9) Hægðatregða (42,7) Kviðverkir (36,3) Minnkuð matarlyst (33,9) Uppköst (27,7) <u>Algengar</u> Meltingarónot (9,6)	<u>Algengar</u> Niðurgangur/ristilbólga (6,1) Kviðverkir (2,9) Slímhimnubólga (2,1) Minnkuð matarlyst (1,6) Hægðatregða (1,1) Ógleði (1,1) <u>Sjaldgæfar</u> Meltingarónot (0,5) Uppköst (0,3)
Húð og undirhúð	<u>Mjög algengar</u> Klái (17,3) Ofsvitnun (10,1) <u>Algengar</u> Nætursviti (8,3) Skalli (3,2) <u>Sjaldgæfar</u> Handa- og fótaheilkenni (0,8)	<u>Sjaldgæfar</u> Ofsvitnun (0,3)
Stoðkerfi og stoðvefur	<u>Mjög algengar</u> Stoðkerfisverkir (44,5)	<u>Algengar</u> Stoðkerfisverkir (5,1)
Nýru og þvagfæri	<u>Mjög algengar</u> Vanstarfsemi nýrna (10,4)	<u>Algengar</u> Vanstarfsemi nýrna (6,4)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Bjúgur (52,3) Preyta (46,4) Kuldahrollur (31,2) Sótthiti (29,6)	<u>Mjög algengar</u> Preyta (10,4) <u>Algengar</u> Sótthiti (3,2) Bjúgur (2,7) <u>Sjaldgæfar</u> Kuldahrollur (0,3)

^a Flokkurinn sem nefnist taktruflanir felur í sér gáttaflókt, hæglátt og algengasta taktruflunin sem tilkynnt var um var hraðtaktur

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Vegna daufkyrningafæðar sem kom fram með Vyxeos voru ýmis konar sýkingar mjög algengar aukaverkanir. Lungnabólga, sýklasótt og bakteríublóðsmit voru algengustu aukaverkanirnar í formi sýkinga hjá klínískra rannsóknarþýðinu. Nýgengi sýkingatílfella var 78,1%; nýgengi sýkingatílfella sem ekki töldust alvarleg var 73,1%, nýgengi alvarlegra sýkingatílfella 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 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 (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á hjarta

Eiturverkanir á hjarta komu fram í klínískum rannsóknum á Vyxeos. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru minnkað útfallsbrot og hjartabilun. Eiturverkanir á hjarta eru þekkt áhætta við meðferð með antrasýklínium. 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. 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).

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 Ofskömmun

Engin tiltekin reynsla liggur fyrir varðandi meðferð ofskömmunar hjá sjúklingum. Við ofskömmun má búast við versnun aukaverkana í tengslum við Vyxeos 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 æxlishefjandi lyf, samsetning æxlishefjandi lyfja, ATC-flokkur: L01XY01.

Verkunarháttur

Vyxeos er lípósóma lyfjaform með fastri samsetningu af daunórubicíni 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.

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

Cýtarabín er æxlishefjandi 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 lípósóm sýna framlengdan helmingunartíma í blóðvökva eftir innrennsli í bláæð, en meira en 99% daunórubicíns og cýtarabíns í blóðvökva haldast hjúpuð innan lípósóma. Vyxeos beinir samverkandi samsetningu af daunórubicíni og cýtarabíni að hvítblæðisfrumum á framlengdu tímabili. Byggt á upplýsingum varðandi dýr safnast Vyxeos lípósóm fyrir og viðhalda hárrí 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 lípósómin undir niðurbrot og losa daunórubicín og cýtarabín innan frumunnar þannig að lyfið getur hafið samverkandi æxlishefjandi virkni.

Verkun og öryggi

Verkun Vyxeos við meðferð gegn áhættumiklu bráðu kyrningahvítblæði var metin í 1 samanburðarrannsókn.

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 var metið í samanburði við hefðbundna samsetningu af cýtarabíni og daunórubicíni (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 (CMML AML) með skráða sögu um mergrangvaxtarheilkenni eða langvinnu 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 upprætینگarmedferð, og 2) eftirfylgnistig sem hófst 30 dögum eftir síðustu umferð af undirbúningsmeðferð eða upprætینگarmedferð og var haldið áfram í allt að 5 ár frá slembiröðun. Fjöldi undirbúningsmeðferða og upprætینگarmedferða 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 100 einingar/m²/dag (jafngildir 44 mg/100 mg/m²) 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 upprætینگarmedferð með krabbameinslyfjum. Þegar umferðir upprætینگarmedferðar voru gefnar var skammturinn af Vyxeos minnkaður í 65 einingar/m²/dag (jafngildir 29 mg/65 mg/m²) á dögum 1 og 3, eingöngu í klínískum rannsóknum. Í 7+3 arminum samanstóð fyrsta undirbúningsmeðferð af cýtarabíni 100 mg/m²/dag á dögum 1 til 7 með samfelldu innrennsli og daunórubicíni 60 mg/m²/dag á dögum 1, 2 og 3, en við síðari undirbúningsmeðferð og upprætینگarmedferð var cýtarabín gefið á dögum 1 til 5 og daunórubicín á dögum 1 og 2.

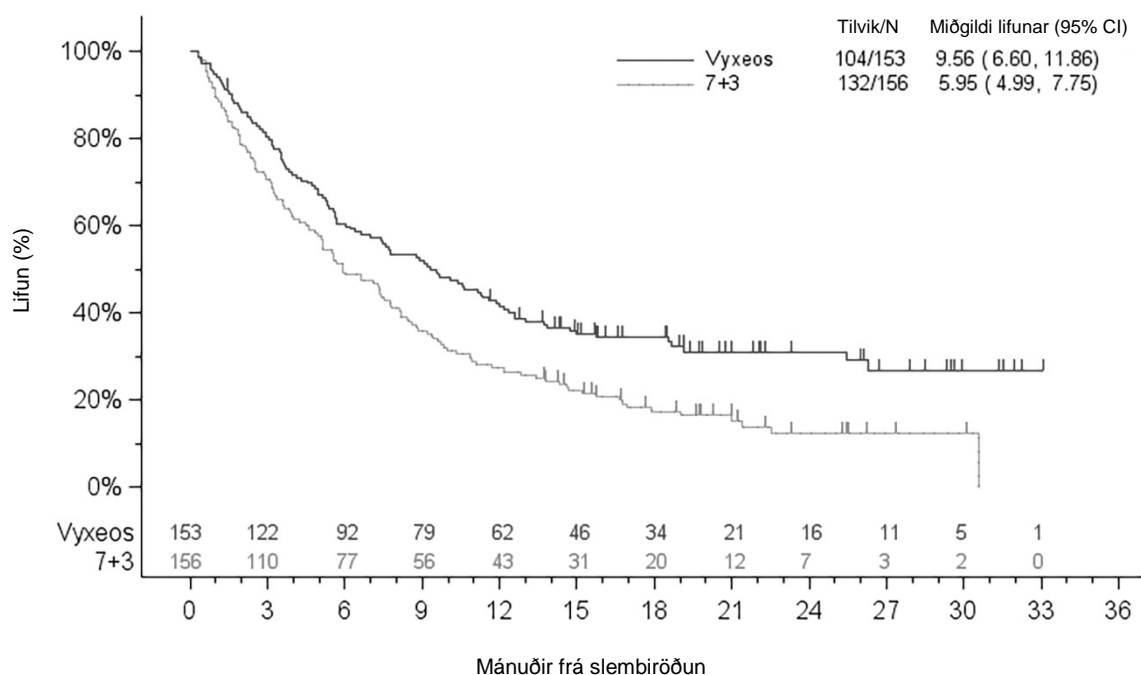
153 sjúklingum var slembiraðað til að fá Vyxeos og 156 sjúklingum var slembiraðað í 7+3 samanburðararminn. Sjúklingarnir sem var slembiraðað voru 68 ára að miðgildi (á bilinu 60-75 ára), 61% voru karlkyns og 88% höfðu ECOG færnistöðu sem nam 0-1. Í upphafi voru 20% með t-AML, 54% voru með brátt kyrningahvítblæði og höfðu áður fengið blóðröskun og 25% voru með *de novo* brátt kyrningahvítblæði ásamt frumuferðafræðilegum 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 sýndi yfirburði hvað varðar heildarlifun hjá meðferðarþýðinu samanborið við 7+3 meðferðaráætlun með samanburðarlyfi (mynd 1). Miðgildi lifunar í Vyxeos 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 arminum og 25% (39/156) í samanburðararminum.

Mynd 1: Kaplan-Meier ferill varðandi heildarlifun, meðferðarþýði



Tafla 4: Verkunarniðurstöður varðandi rannsókn 301

	Vyxeos 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		

	Vyxeos N=153	7+3 N=156
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

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Vyxeos hjá einum eða fleiri undirhópum barna við bráðu kyrningahvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf daunórubicíns og cýtarabíns þegar þau voru gefin í formi Vyxeos voru rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu skammt sem samanstóð af daunórubicíni 44 mg/m² og cýtarabíni 100 mg/m² 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%) míkrog/ml hvað varðar daunórubicín og 62,2 (33,7%) míkrog/ml hvað varðar cýtarabín. Meðaltal (%CV) svæðisins undir ferlinum (AUC) meðan á einu skammtabili stóð með daunórubicíni var 637 (38,4%) míkrog.klst./ml og 1900 (44,3%) míkrog.klst./ml með cýtarabíni.

Þegar daunórubicín og cýtarabín eru gefin sem stakir efnisþætti Vyxeos 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.

Hlutfall uppsöfnunar var 1,3 hvað varðar daunórubicín 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 m² til 59 mg/134 mg á m² (0,03 til 1,3 sinnum viðurkenndir ráðlagðir skammtar).

Dreifing

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

Umbrot

Svipað og á við um daunórubicín og cýtarabín án lípósóma umbrotna bæði daunórubicín og cýtarabín að verulegu leyti í líkamanum eftir að þau losna úr Vyxeos lípósómunum. Daunórubicín umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli aldó-ketó redúktasa og karbónýl redúktasa í og utan lifrar yfir í virka umbrotsefnið daunórubicínól. Cýtarabín umbrotnar fyrir tilstilli sýtidín amínófrákljúfs yfir í óvirka umbrotsefnið 1-β (beta)-D-arabínófuránósýlúracíl (AraU). Ólíkt daunórubicíni og cýtarabíni án lípósóma sem umbrotna hratt yfir í viðkomandi umbrotsefni eru daunórubicín og cýtarabín óbreytt grunnefni (free bases) hjúpuð lípósómum eftir gjöf Vyxeos. Upplýsingar um þéttni-tíma feril í blóðvökva hjá 13-26 sjúklingum sem fengu Vyxeos 100 einingar/m² (jafngildir 44 mg/m² af daunórubicíni 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 daunórubicínól og AraU voru 1,79% og 3,22% af gildum daunórubicíns og cýtarabíns, í þessari röð; sem er minna en þau gildi sem yfirleitt hefur verið greint frá fyrir lyf án lípósóma, ~40-60% fyrir daunórubicínól:daunórubicín og ~80% fyrir AraU:cýtarabín.

Lægstu prósentugildi hvað varðar hlutfall umbrotsefnis:óbreytt efni eftir gjöf Vyxeos gáfu til kynna að mestur hluti af heildarmagni daunórubicíns og cýtarabíns sé fastur innan í Vyxeos lípósómum þar sem ensím sem valda umbrotum lyfja ná ekki til þeirra.

Brotthvarf

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

Útskilnaður daunórubicíns og daunórubicínóls með þvagi samsvarar 9% af gefnum skammti daunórubicíns og útskilnaður cýtarabíns og AraU með þvagi samsvarar 71% af gefnum skammti cýtarabíns.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn, kynþáttur, líkamsþyngd, líkamsþyngdarstuðull og fjöldi hvíttra blóðfrumna höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir heildarmagni af daunórubicíni eða cýtarabíni eftir að skammturinn var aðlagður að líkamsyfirborði.

Börn

Ekki náðist að safna nægum upplýsingum um lyfjahvörf hjá börnum til þess að unnt væri að álykta um þau.

Aldraðir

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

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf heildarmagns af daunórubicíni og cýtarabíni breyttust ekki hjá sjúklingum með gallrauða $\leq 50 \mu\text{mól/l}$. Lyfjahvörf hjá sjúklingum með hærri gallrauða en $50 \mu\text{mól/l}$ eru ekki þekkt.

Skert nýrnastarfsemi

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notast var við upplýsingar úr klínískum rannsóknum á sjúklingum varð ekki vart við neinn marktækan mun á úthreinsun daunórubicíns eða cýtarabíns hjá sjúklingum sem þegar voru með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($60 \text{ ml/mín.} \geq \text{til} \leq 89 \text{ ml/mín.}$ kreatínínúthreinsun [CrCL] við væga skerðingu og $30 \text{ ml/mín.} \geq \text{til} \leq 59 \text{ ml/mín.}$ kreatínínúthreinsun [CrCL] við í meðallagi mikla skerðingu) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í upphafi (CrCL $\geq 90 \text{ mL/min}$). Hugsanleg áhrif alvarlega skertrar nýrnastarfsemi (CrCL $15 \text{ ml/mín.} \geq \text{til} \leq 29 \text{ ml/mín.}$, C-G) og nýrnasjúkdóms á lokastigi á lyfjahvörf daunórubicíns og cýtarabíns í formi Vyxeos eru ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Mat var lagt á eiturverkanir af völdum Vyxeos eftir endurtekna skammta í rannsóknum á eiturverkunum eftir tvær lotur af innrennsli í bláæð með 28 daga afturbatímabil, þar sem notast var við rottur og hunda. Aukaverkanir vegna Vyxeos komu fram við öll prófuð skammtagildi (lítill eða engin öryggisbil samkvæmt altækri útsetningu) og voru yfirleitt í samræmi við þekkt gildi fyrir daunórubicín 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, vegna sjúkdóma og dauðsfalla. Vyxeos inniheldur daunórubicín sem er þekkt fyrir miklar líkur á eiturverkunum á hjarta og cýtarabín sem vitað er til að tengist eiturverkunum á miðtaugakerfi.

Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum, stökkbreytandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun með Vyxeos.

Þótt cýtarabín hafi ekki krabbameinsvaldandi áhrif er hugsanlegt að daunórubicín hafi krabbameinsvaldandi áhrif og því er hugsanlegt að Vyxeos tengist krabbameinsvaldandi áhrifum. Bæði daunórubicín og cýtarabín valda eiturveknum á erfðæfni og því getur Vyxeos haft í för með sér hættu á eiturveknum á erfðæfni.

Vart varð við hátt nýgengi æxla hjá spendýrum í u.þ.b. 120 daga eftir stakan skammt daunórubicíns í bláæð hjá rottum (u.þ.b. 1,7 sinnum skammtur fyrir menn byggt á mg/m²). Daunórubicín hafði stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófum (Ames próf, V79 frumupróf á hömstrum) og litningasundrandi áhrif í *in vitro* (CCRF-CEM eitilkímfrumur manna) og *in vivo* (SCE próf í beinmerg músa) prófum.

Cýtarabín hafði stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófum og litningasundrandi áhrif í *in vitro* (prófun á litningabreytingum og víxlun systurlitningsþráða í hvítum blóðfrumum manna) og *in vivo* (prófun á litningabreytingum og víxlun systurlitningsþráða í beinmerg nagdýra, smjákjarnapróf á músum) prófum. Cýtarabín olli breytingum á fósturfrumum hjá hömstrum og H43 frumum hjá rottum *in vitro*.

Cýtarabín hafði litningasundrandi áhrif í meiósufrumum.

Bæði cýtarabín og daunórubicín, sem voru prófuð á aðskilinn hátt, sýndu vanskapandi áhrif og eiturvekanir á fósturvísu í dýrarannsóknunum. Að auki olli daunórubicín rýrnun eistna og algjörum vanþroska sáðfrumna í sáðpíplum hjá hundum og cýtarabín olli frávikum á höfði sáðfrumna hjá músum. Stakur skammtur af cýtarabíni hjá rottum, sem gefinn var á 14. degi meðgöngu, dróg úr stærð heila fyrir og eftir fæðingu og olli varanlegri skerðingu á lærdómsgetu.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dísteróýlfosfatidýlkólín
Dísteróýlfosfatidýlglyseról
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

2 ár.

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.

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 daunórubicíni og 100 mg af cýtarabíni.

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

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Vyxeos 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 hettuglása af Vyxeos byggt á líkamsyfirborði hvers sjúklings eins og sagt er til um í kafla 4.2.
- Taka skal viðeigandi fjölda hettuglása af Vyxeos 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.
- Snúðið 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 ógegnisæ, einsleit og fjöluþrá dreifa, sem er að mestu laus við sýnilegar agnir.
- Ef blandað lyf er ekki þynnt tafarlaust í innrennslispoka skal geyma það í kæli (2°C til 8°C) í allt að 4 klst.
- Nauðsynlegt rúmmál af blönduðu Vyxeos skal reikna út með eftirfarandi formúlu:
[nauðsynlegt rúmmál (ml) = skammtur af daunórubicíni (mg/m²) x líkamsyfirborð sjúklings (m²)/2,2 (mg/ml)]. Þéttni blandaðrar lausnar er 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) af daunórubicíni 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 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 djúpfjöluþrá, hálfgegnisæ 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.

Leiðbeiningar varðandi lyfjagjöf

- Ekki skal blanda Vyxeos við eða gefa það sem innrennsli með öðrum lyfjum.
- Gefa skal Vyxeos með stöðugu innrennsli í bláæð í 90 mínútur með innrennislisdælu, gegnum miðlægan æðalegg eða miðlægan legg með ísetningu í útlæga bláæð. **Ekki skal nota slöngusú.**
- 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 æxlissemjandi 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

08/2018

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