

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyxeos 44 mg/100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 44 mg daunorubicin og 100 mg cytarabin.

Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 2,2 mg/ml daunorubicin og 5 mg/ml cytarabin, innkapslet i liposomer i en fast kombinasjon med molforhold 1:5.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Mørklilla, frysetørret kake.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vyxeos er indisert til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Vyxeos skal igangsettes og overvåkes av en lege med erfaring i bruken av kjemoterapeutika.

Dosering for Vyxeos er annerledes enn for daunorubicin- og cytarabininjeksjon, og det skal ikke byttes ut med andre daunorubicin- og/eller cytarabinholdige midler (se pkt. 4.4).

#### Dosering

Dosering av Vyxeos er basert på pasientens kroppsoverflate (BSA, body surface area) etter følgende skjema:

Terapi	Doseringsregime
Første induksjon	daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> og cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> på dag 1, 3 og 5
Andre induksjon	daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> og cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 3
Konsolidering	daunorubicin 29 mg/m <sup>2</sup> og cytarabin 65 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 3

### Anbefalt doseringsregime for induksjon av remisjon

Det anbefalte doseringsregimet for Vyxeos 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> administreres intravenøst over 90 minutter:

- på dag 1, 3 og 5 som første induksjonsterapikur.
- på dag 1 og 3 som påfølgende induksjonsterapikur dersom det er nødvendig.

En påfølgende induksjonskur kan administreres hos pasienter som ikke viser sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det kan være nødvendig med mer enn én induksjonskur for å oppnå normalt utseende benmarg. Evaluering av benmargen etter rekonvalesens fra forrige induksjonskur bestemmer om det trengs en ytterligere induksjonskur. Behandling skal fortsette så lenge pasienten har nytte av behandlingen eller til sykdomsprogresjon, opptil maksimalt 2 induksjonskur.

### Anbefalt doseringsregime for konsolidering

Den første konsolideringssyklusen skal administreres 5 til 8 uker etter starten av siste induksjon.

Det anbefalte doseringsregimet for Vyxeos er 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup> gitt intravenøst over 90 minutter:

- på dag 1 og 3 som påfølgende konsolideringsterapikurer dersom det er nødvendig.

Konsolideringsterapi anbefales til pasienter med remisjon som har oppnådd et absolutt nøytrofiltall (ANC) > 500/mikrol og et antall blodplater på > 50 000/mikrol uten at det har oppstått uakseptabel toksisitet. Påfølgende konsolideringskur kan administreres hos pasienter som ikke viser sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet innenfor perioden 5 til 8 uker etter starten av første konsolideringskur. Behandling skal fortsette så lenge pasienten har nytte av behandlingen eller til sykdomsprogresjon, opptil maksimalt 2 konsolideringskur.

### Anbefalte dosejusteringer under behandling

Pasienter skal overvåkes for hematologisk respons og toksisitet.

Om nødvendig skal medisinerings utsettes eller avbrytes. Dette skal i så fall skje som beskrevet nedenfor.

Pasienter kan premedisineres for å dempe kvalme og oppkast. Før oppstart av Vyxeos bør det vurderes om behandling mot hyperurikemi er nødvendig (f.eks. allopurinol).

### Overfølsomhet

Ved milde overfølsomhetssymptomer (f.eks. lett rødming, hudutslett, pruritus) skal behandlingen stoppes, og pasienten skal holdes under observasjon med overvåking av vitale tegn. Behandlingen skal gjenopptas sakte når symptomene har forsvunnet, med halvert infusjonshastighet. Dessuten skal det gis intravenøs difenhydramin (20–25 mg) og intravenøs deksametason (10 mg).

Når moderate overfølsomhetssymptomer oppstår (f.eks. moderat utslett, rødming, lett dyspné, ubehag i brystet), skal behandlingen avsluttes. Pasientene bør gis intravenøs difenhydramin (20–25 mg eller tilsvarende) og intravenøs deksametason (10 mg). Infusjonen skal ikke gjenopptas. Når pasienten behandles på nytt, skal Vyxeos gis med samme dose og hastighet, og med premedisinerings.

Ved alvorlige/livstruende overfølsomhetssymptomer (f.eks. hypotensjon som krever behandling med en vasopressor, angioødem, åndenød som krever behandling med en bronkodilator, generell urtikaria), skal behandlingen avsluttes. Pasienten bør gis intravenøs difenhydramin (20–25 mg) og deksametason (10 mg), og adrenalin (epinefrin) eller bronkodilator tilføyes dersom indisert. Infusjonen skal ikke gjenopptas og pasienten skal ikke behandles på nytt. Behandling med Vyxeos skal stoppes på permanent basis. Pasienter bør overvåkes helt til symptomene forsvinner (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Glemt dose

Dersom man hopper over en planlagt dose Vyxeos, skal dosen administreres så fort som mulig. Doseringsskjemaet skal justeres deretter, slik at riktig behandlingsintervall opprettholdes.

### *Kardiotoksitet*

Det anbefales å gjøre en vurdering av hjertefunksjon før behandlingsstart, spesielt hos pasienter med stor risiko for kardiotoksitet. Behandling med Vyxeos skal avbrytes hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på kardiomyopati, hvis ikke fordelene av behandlingen veier opp for risikoene (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCL] 60 ml/min til 89 ml/min beregnet ut fra Cockcroft-Gault-formelen [C-G]) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30 ml/min til 59 ml/min). Det er ingen erfaring med Vyxeos hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 15 ml/min til 29 ml/min) eller terminal nyresvikt. Vyxeos bør kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, dersom fordelene veier opp for risikoene (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med et bilirubinnivå på mindre enn, eller lik 50 mikromol/l. Det er ingen erfaring med Vyxeos hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som resulterer i et bilirubinnivå på mer enn 50 mikromol/l. Vyxeos bør kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, dersom fordelene veier opp for risikoene (se pkt. 4.4).

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Vyxeos hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Vyxeos er kun til intravenøs bruk. Det skal ikke administreres intramuskulært, intratekalt eller subkutant.

Vyxeos administreres ved intravenøs infusjon over en periode på 90 minutter. Det skal sørges for at ekstravasasjon ikke forekommer. Dette for å minske risikoen for vevsnekrose.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Tidligere alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Andre legemidler som inneholder daunorubicin og/eller cytarabin

Vyxeos skal ikke byttes ut med/ brukes om hverandre med andre daunorubicin- og/eller cytarabinholdige midler. På grunn av vesentlige forskjeller i farmakokinetiske egenskaper, er anbefalingene vedrørende dose og doseringsskjema forskjellige for Vyxeos og for injeksjoner med daunorubicinhydroklorid, cytarabin, daunorubicinsitratliposom, og cytarabinliposom. Før administrasjon skal legemidlets navn og dose kontrolleres for å unngå doseringsfeil.

### Alvorlig benmargssuppresjon

Alvorlig benmargssuppresjon (inkludert fatale infeksjoner og blødningshendelser) har blitt rapportert hos pasienter etter administrasjon av en terapeutisk dose Vyxeos. Alvorlige eller fatale blødningshendelser, inkludert fatale blødninger i sentralnervesystemet, knyttet til alvorlig trombocytopeni, har forekommet hos pasienter som ble behandlet med Vyxeos. Blodbildet skal

undersøkes ved baseline, og pasienter bør under behandling med Vyxeos overvåkes nøye for mulige kliniske komplikasjoner som følge av benmargssuppresjon. På grunn av lang halveringstid i plasma for Vyxeos kan det ta lenger tid å gjenopprette absolutt nøytrofittall og antall blodplater, noe som krever ekstra overvåking.

Profylaktisk behandling mot infeksjoner (inkludert antibakterielle midler, antivirale midler og antimykotika) kan gis i perioden med uttalt nøytropeni helt til absolutt nøytrofittall kommer opp i 500/mikrol eller mer igjen. Dersom det oppstår komplikasjoner i sammenheng med benmargssuppresjonen bør relevant støttebehandling gis, for eksempel midler mot infeksjoner, kolonistimulerende faktorer og transfusjoner. Blodbildet bør kontrolleres regelmessig helt til det er normalt igjen (se pkt. 4.8).

#### Kardiotoksitet

Kardiotoksitet er en kjent risikofaktor ved behandling med antracykliner. Tidligere behandling med antracykliner (inkludert pasienter som tidligere har fått de anbefalte maksimale kumulative dosene med doksorubicin eller daunorubicinhydroklorid), allerede eksisterende hjertesykdom (inkludert nedsatt hjertefunksjon), tidligere strålebehandling av mediastinum, eller samtidig bruk av kardiotoksiske midler kan øke risikoen for daunorubicin-indusert kardiotoksitet.

Totale kumulative doser ikke-liposomal daunorubicin større enn 550 mg/m<sup>2</sup> har vært knyttet til en økt forekomst av behandlingsindusert kongestiv hjertesvikt. Denne grensen virker til å være lavere (400 mg/m<sup>2</sup>) hos pasienter som fikk strålebehandling av mediastinum. Sammenhengen mellom kumulative Vyxeos-doser og risikoen for kardiotoksitet har ikke blitt fastslått. Total kumulativ eksponering for daunorubicin er beskrevet i tabellen nedenfor.

**Tabell 1: Kumulativ eksponering for daunorubicin per Vyxeos-kur**

Terapi	Daunorubicin per dose	Antall doser per kur	Daunorubicin per kur
Første induksjon	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
Andre induksjon	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
Hver konsolidering	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

En baseline-hjerteundersøkelse med elektrokardiogram (EKG) og en «multi-gated» radionuklid angiografi-skanning (MUGA) eller en ekkokardiografi (EKKO) anbefales, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for økt kardiotoksitet. Hjertefunksjonen bør overvåkes nøye.

Behandling med Vyxeos skal avbrytes hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon, hvis ikke fordelene av oppstart eller fortsettelse av behandling veier opp for risikoen (se pkt. 4.5 og 4.8).

#### Rådgivning om graviditet/kvinner som kan bli gravide

Pasienter skal rådes til ikke å bli gravide under behandling med Vyxeos. Mannlige pasienter og fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i 6 måneder etter siste dosen med Vyxeos (se pkt. 4.6).

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, blant annet anafylaktiske reaksjoner, har blitt rapportert ved bruk av daunorubicin og cytarabin.

Når moderate overfølsomhetssymptomer oppstår (f.eks. moderat utslett, rødming, lett dyspné, ubehag i brystet), skal behandlingen avsluttes. Pasientene bør gis intravenøs difenhydramin (20–25 mg eller tilsvarende) og intravenøs deksametason (10 mg). Infusjonen skal ikke gjenopptas. Når pasienten behandles på nytt, skal Vyxeos gis med samme dose og hastighet, og med premedisinering.

Ved alvorlige/livstruende overfølsomhetssymptomer (f.eks. hypotensjon som krever behandling med en vasopressor, angioødem, åndenød som krever behandling med en bronkodilator, generell urtikaria), skal behandlingen avsluttes. Pasienten bør gis intravenøs difenhydramin (20–25 mg) og deksametason (10 mg), og adrenalin (epinefrin) eller bronkodilator tilføyes dersom indisert. Infusjonen skal ikke gjenopptas og pasienten skal ikke behandles på nytt. Behandling med Vyxeos skal stoppes på permanent basis. Pasienter bør overvåkes helt til symptomene forsvinner (se pkt. 4.2 og 4.8).

#### Vevsnekrose

Daunorubicin har vært knyttet til lokal vevsnekrose på legemidlets ekstravasasjonssted. I kliniske studier med Vyxeos oppsto ett tilfelle av ekstravasasjon, men det ble ikke sett vevsnekrose. Ekstravasasjon av legemiddel skal unngås ved administrering av Vyxeos. Vyxeos skal kun administreres intravenøst. Skal ikke administreres intramuskulært, intratekalt eller subkutant (se pkt. 4.2).

#### Vurdering av lever- og nyrefunksjon

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon kan øke risikoen for toksisitet i forbindelse med behandling med daunorubicin og cytarabin. Vurdering av lever- og nyrefunksjon ved hjelp av kliniske laboratorietester anbefales før administrering av Vyxeos og regelmessig i løpet av behandlingen. Det er ingen erfaring med Vyxeos hos pasienter med serumbilirubin ved baseline på mer enn 50 mikromol/l, alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min), eller terminal nyresvikt. Vyxeos bør kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon, dersom fordelene veier opp for risikoene (se pkt. 4.2).

#### Laboratorietester

Vyxeos kan fremkalle hyperurikemi sekundært til rask lysis av leukemiske celler. Konsentrasjonen av urinsyre i blodet skal overvåkes og relevant behandling igangsettes dersom hyperurikemi utvikler seg.

#### Tidligere Wilsons sykdom eller andre kobberrelaterte lidelser

Hvert hetteglass inneholder 100 mg kobberglukonat, som tilsvarer 14 mg elementært kobber. Pasienter som tidligere har hatt Wilsons sykdom eller andre kobberrelaterte lidelser bør kun behandles med Vyxeos, dersom fordelene veier opp for risikoene (se pkt. 6.1). Avbryt behandlingen med Vyxeos hos pasienter med tegn eller symptomer på akutt kobberforgiftning.

#### Immunosuppressive effekter/økt mottakelighet for infeksjoner

Administrasjon av levende eller levende, svekkede vaksiner hos pasienter med nedsatt immunforsvar på grunn av bruk av kjemoterapeutika kan føre til alvorlige eller dødelige infeksjoner. Vaksinasjon med en levende vaksine skal unngås hos pasienter som får behandling med Vyxeos. Ikke-levende eller inaktiverede vaksiner kan gis, men responsen på slike vaksiner kan være nedsatt.

#### Gastrointestinal mukositt og diaré

Man bør ta hensyn til at absorpsjon av samtidig administrerte orale midler kan være betydelig påvirket av gastrointestinal mukositt og/eller diaré som ofte forekommer ved intensiv kjemoterapi.

### **4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Vyxeos. Vyxeos har en liposomal formulering og derfor forventes det redusert mulighet for interaksjoner, fordi systemiske konsentrasjoner av fritt daunorubicin og cytarabin er mye lavere enn i en ikke-liposomal formulering.

#### Kardiotoksiske midler

Samtidig bruk av kardiotoksiske midler kan øke risiko for kardiotoksitet. Bruk av Vyxeos hos pasienter som tidligere har fått doksorubicin øker risikoen for kardiotoksitet (se pkt. 4.4). Vyxeos skal ikke administreres sammen med andre kardiotoksiske midler, med mindre pasientens hjertefunksjon blir nøye overvåket.

### Hepatotoksiske midler

Hepatotoksiske legemidler kan svekke leverfunksjonen og øke toksisiteten. Siden daunorubicin metaboliseres i leveren kan endringer i leverfunksjon som er induisert av samtidige terapier påvirke metabolismen, farmakokinetiske egenskaper, terapeutisk effekt og/eller toksisiteten til Vyxeos (se pkt. 5.2). Leverfunksjonen skal overvåkes oftere når Vyxeos administreres sammen med hepatotoksiske midler.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner som kan bli gravide/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide bør unngå å bli gravide under behandling med Vyxeos. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon mens de eller deres mannlige partner blir behandlet. Kvinner som kan bli gravide bør ikke få behandling før graviditet er utelukket.

Kvinner som kan bli gravide bør ta en graviditetstest før behandling med Vyxeos igangsettes. Menn med seksualpartnere i fertil alder og kvinner må bruke effektive prevensjonsmetoder under behandling og i 6 måneder etter den siste dosen med Vyxeos.

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av Vyxeos hos gravide kvinner. Basert på resultater fra studier på dyr samt virkningsmekanismen til Vyxeos skal ikke Vyxeos brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling og rettferdiggjør den mulige risikoen for fosteret (se pkt. 5.3).

Dersom legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienter blir gravide under behandling med Vyxeos, skal kvinnen informeres om den mulige faren for fosteret. Undersøkelser av hjertet og blodbildet anbefales uansett hos fostre og nyfødte barn av mødre som har fått behandling under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om Vyxeos blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Fordi alvorlige bivirkninger av Vyxeos kan oppstå hos barn som ammes, bør mødre rådes til å avslutte amming ved behandling med Vyxeos.

### Fertilitet

Basert på funn hos dyr kan fertiliteten hos menn bli redusert ved behandling med Vyxeos (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Vyxeos har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet er blitt rapportert ved bruk av Vyxeos. Det skal derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var overfølsomhet inkludert hudutslett (66,9 %), febril nøytropeni (63,5 %), ødem (52,3 %), diaré/kolitt (49,9 %), mukositt (49,9 %), fatigue (46,4 %), muskelskjelettsmerter (44,5 %), abdominale smerter (36,3 %), nedsatt matlyst (33,9 %), hoste (33,9 %), hodepine (32,3 %), frysninger (31,2 %), hjerterytmie (30,4 %), pyreksi (29,6 %), søvnforstyrrelser (25,1 %) og hypotensjon (23,7 %).

De mest alvorlige og hyppige bivirkninger var infeksjon (58,7 %), kardiotoxiskitet (18,7 %) og blødning (13,1 %).

### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er i tabellen nedenfor sortert i kategori etter høyeste frekvens sett i de viktigste kliniske studiene.

Frekvensen er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter avtagende alvorlighet. For klassifisering av bivirkninger som opptrer i grad 3–5 finnes det en omfattende liste fra NCI (CTCAE, «common terminology criteria for adverse events»). Toksisitet graderes som mild (grad 1), moderat (grad 2), alvorlig (grad 3) eller livstruende (grad 4), med spesifikke parametre avhengig av hvilket organsystem det gjelder. Død (grad 5) brukes for noen kriterier til å angi en fatal utgang.

**Tabell 2: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter som er behandlet med Vyxeos (n=375)**

Organklasser	Bivirkninger/frekvens (%)	Bivirkninger av grad 3-5/frekvens (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Infeksjon (78,1)	<b>Svært vanlige</b> Infeksjon (58,7)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<b>Svært vanlige</b> Febril nøytropeni (63,5)  <b>Vanlige</b> Trombocytopeni (4,5) Nøytropeni (3,7) Anemi (3,2)	<b>Svært vanlige</b> Febril nøytropeni (62,4)  <b>Vanlige</b> Trombocytopeni (3,7) Nøytropeni (3,5) Anemi (2,1)
Forstyrrelser i immunsystemet	<b>Svært vanlige</b> Overfølsomhet (inkludert utslett) (66,9)	<b>Vanlige</b> Overfølsomhet (inkludert utslett) (9,1)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<b>Vanlige</b> Tumorlysesyndrom (7,5)	<b>Vanlige</b> Tumorlysesyndrom (2,7)
Psykiatriske lidelser	<b>Svært vanlige</b> Søvnforstyrrelser (25,1) Angst (17,3) Delirium (15,5)	<b>Vanlige</b> Delirium (2,4)  <b>Mindre vanlige</b> Søvnforstyrrelser (0,5)
Nevrologiske sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Hodepine (32,3) Svimmelhet (23,2)	<b>Vanlige</b> Hodepine (1,1)  <b>Mindre vanlige</b> Svimmelhet (0,8)
Øyesykdommer	<b>Svært vanlige</b> Nedsatt synsfunksjon (10,4)	<b>Mindre vanlige</b> Nedsatt synsfunksjon (0,3)
Hjertesykdommer	<b>Svært vanlige</b> Kardiotoksisitet (72) Arytmi <sup>a</sup> (30,4) Brystsmerter (17,6)	<b>Svært vanlige</b> Kardiotoksisitet (18,7)  <b>Vanlige</b> Arytmi <sup>a</sup> (4,3) Brystsmerter (1,9)
Karsykdommer	<b>Svært vanlige</b> Blødning (69,1) Hypotensjon (23,7) Hypertensjon (17,3)	<b>Svært vanlige</b> Blødning (13,1)  <b>Vanlige</b>



Organklassesytem	Bivirkninger/frekvens (%)	Bivirkninger av grad 3-5/frekvens (%)
		Hypertensjon (6,9) Hypotensjon (4,5)
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	<b><u>Svært vanlige</u></b> Dyspné (36,5) Hoste (33,9) Pleuravæske (13,9)	<b><u>Svært vanlige</u></b> Dyspné (13,1)  <b><u>Mindre vanlige</u></b> Pleuravæske (0,8)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	<b><u>Svært vanlige</u></b> Kvalme (51,7) Diaré/kolitt (49,9) Mukositt (49,9) Forstoppelse (42,7) Abdominale smerter (36,3) Redusert matlyst (33,9) Oppkast (27,7)  <b><u>Vanlige</u></b> Dyspepsi (9,6)	<b><u>Vanlige</u></b> Diaré/kolitt (6,1) Abdominale smerter (2,9) Mukositt (2,1) Redusert matlyst (1,6) Forstoppelse (1,1) Kvalme (1,1)  <b><u>Mindre vanlige</u></b> Dyspepsi (0,5) Oppkast (0,3)
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	<b><u>Svært vanlige</u></b> Pruritus (17,3) Hyperhidrose (10,1)  <b><u>Vanlige</u></b> Nattesvette (8,3) Alopesi (3,2)  <b><u>Mindre vanlige</u></b> Palmar-plantar erytrodysestesi (0,8)	<b><u>Mindre vanlige</u></b> Hyperhidrose (0,3)
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	<b><u>Svært vanlige</u></b> Muskel- og skjelettsmerter (44,5)	<b><u>Vanlige</u></b> Muskel- og skjelettsmerter (5,1)
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	<b><u>Svært vanlige</u></b> Nedsatt nyrefunksjon (10,4)	<b><u>Vanlige</u></b> Nedsatt nyrefunksjon (6,4)
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	<b><u>Svært vanlige</u></b> Ødem (52,3) Fatigue (46,4) Frysninger (31,2) Pyreksi (29,6)	<b><u>Svært vanlige</u></b> Fatigue (10,4)  <b><u>Vanlige</u></b> Pyreksi (3,2) Ødem (2,7)  <b><u>Mindre vanlige</u></b> Frysninger (0,3)

<sup>a</sup> Under arytmia faller atrieflimmer, bradykardi, og den mest vanlige formen for hjertearytmi var takykardi

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Infeksjoner*

På grunn av nøytropenien som opptrer i forbindelse med Vyxeos, var infeksjoner av ulike slag svært vanlige bivirkninger. Lungebetennelse, sepsis og bakteriemi var de hyppigste alvorlige bivirkningene hos forsøkspersonene i kliniske studier. Forekomsten av infeksjonstilfeller var 78,1 %, forekomsten av ikke-alvorlige infeksjonstilfeller var 73,1 %, forekomsten av alvorlige infeksjonstilfeller var 28,5 %, forekomsten av infeksjoner som førte til behandlingsavbrudd var 0,5 %. Forekomsten av fatale infeksjoner var 6,9 %. De fatale infeksjonene var sepsis og lungebetennelse (se pkt. 4.4).

### *Blødning*

På grunn av trombocytopenien som opptrer med Vyxeos, ble det observert mange ulike blødningstilfeller i kliniske studier. Den vanligste typen blødning var epistakse, og de fleste tilfellene ble ansett som ikke alvorlige (29,1 %). Forekomsten av blødningshendelser var 69,1 %, forekomsten av ikke-alvorlige blødningshendelser var 67,2 %, forekomsten av alvorlige blødningshendelser var 5,6 %, forekomsten av blødning som førte til behandlingsavbrudd var 0. Forekomsten av fatale blødninger var 2,1 %. Alvorlige eller fatale blødningshendelser, inkludert fatale blødninger i sentralnervesystemet, knyttet til alvorlig trombocytopeni, ble sett hos pasienter som ble behandlet med Vyxeos (se pkt. 4.4).

### *Kardiotoksisitet*

Kliniske studier med Vyxeos viste tilfeller av kardiotoksisitet. De hyppigste alvorlige bivirkningene som ble meldt var redusert ejsjonsfraksjon og kongestiv hjertesvikt. Kardiotoksisitet er en kjent risiko ved behandling med antracykliner. Forekomsten av alle kardiotoksiske hendelser var 72,0 %, forekomsten av ikke-alvorlige kardiotoksiske hendelser var 68,5 %, forekomsten av alvorlige kardiotoksiske hendelser var 9,1 %, forekomsten av kardiotoksisitet som førte til behandlingsavbrudd var 0,5 %. Forekomsten av fatale kardiotoksiske hendelser var 0,5 %. Hjertestans ble rapportert som en fatal hendelse; pasienten fikk trombocytopeni og nøytropeni som bidro til hjertestans (se pkt. 4.4).

### *Overfølsomhet*

Overfølsomhetsreaksjoner var svært vanlige bivirkninger i kliniske studier med Vyxeos. De hyppigste overfølsomhetsreaksjonene som ble meldt var utslett og mesteparten av disse var ikke alvorlige (38,9 %). Forekomsten av alle overfølsomhetshendelser var 66,9 %, forekomsten av ikke-alvorlige overfølsomhetsreaksjoner var 66,4 % hvorav 38,9 % var utslett, forekomsten av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner var 1,1 %, frekvensen av overfølsomhet som førte til behandlingsavbrudd var 0. Frekvensen av fatale overfølsomhetsreaksjoner var 0 (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det foreligger ingen spesifikke erfaringer i behandling av pasienter med overdosering. Dersom det skjer en overdosering forventes et større utslag av bivirkningene i forbindelse med Vyxeos, og støttebehandling skal gis (for eksempel midler mot infeksjoner, blod- og blodplateoverføringer, kolonistimulerende faktorer og intensivbehandling etter behov) til pasienten blir helt bra igjen. Pasienten skal kontrolleres nøye over tid for tegn på kardiotoksisitet, og relevant støttebehandling gis som klinisk indisert.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antineoplastiske midler, kombinasjon av antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X Y01

#### Virkningsmekanisme

Vyxeos er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av daunorubicin og cytarabin med molforhold 1:5. Molforholdet 1:5 har *in vitro* og *in vivo* vist å maksimere synergisk antitumoraktivitet hos pasienter med AML.

Daunorubicin har antimittotisk og cytotoxisk effekt fordi det danner komplekser med DNA, hemmer topoisomerase II-aktivitet, hemmer DNA-polymerase-aktivitet, påvirker regulering av genuttrykk og danner frie radikaler som skader DNA.

Cytarabin er et fasespesifikt antineoplastisk middel, som virker kun i S-fasen av celledelingen. Intracellulært omdannes cytarabin til cytarabin-5-trifosfat (ara-CTP) som er den aktive metabolitten. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig kjent ennå, men det tyder på at ara-CTP virker hovedsakelig ved å hemme DNA-syntesen. Inkorporering i DNA og RNA kan også bidra til cytarabins cytotoxisitet. Cytarabin er cytotoxisk for prolifererende pattedyrceller i kultur.

Liposomene i Vyxeos har en lang halveringstid i plasma etter intravenøs infusjon. Mer enn 99 % av daunorubicin og cytarabin i plasma holder seg innkapslet i liposomene. Vyxeos avgir over lengre tid en synergisk kombinasjon av daunorubicin og cytarabin til leukemiske celler. Data fra dyrestudier viser at Vyxeos-liposomer akkumuleres og holder seg i høye konsentrasjoner i benmargen, hvor de fortrinnsvis tas opp intakt av leukemiske celler i en aktiv oppslukningsprosess. Hos mus med leukemi ble liposomene i større grad tatt opp av leukemiske celler sammenlignet med normale benmargceller. Etter internalisering brytes Vyxeos-liposomene ned og frigjør dermed daunorubicin og cytarabin inne i cellen, slik at de kan utføre sin synergiske antineoplastiske virkning.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Vyxeos i behandlingen av høyrisiko AML ble vurdert i én kontrollert studie.

##### *Studie 301 med pasienter med ubehandlet høyrisiko AML*

Studie 301 var en randomisert, open-label multisenterstudie i fase III med parallelle grupper for å se om Vyxeos hadde bedre effekt enn en standard kombinasjon av cytarabin og daunorubicin (7+3) hos 309 pasienter i alderen 60 til 75 år med ubehandlet høyrisiko AML. Pasienter med følgende undertyper AML ble inkludert i studien: teraporelatert AML (t-AML), myelodysplastisk syndrom-AML (MDS AML) og kronisk myelomonocytteleukemi-AML (CMML AML) med medisinsk dokumentert MDS eller CMML før overgang til AML, og *de novo* AML med endringer i karyotype som er typiske for myelodysplasi (i overensstemmelse med WHO-kriterier fra 2008).

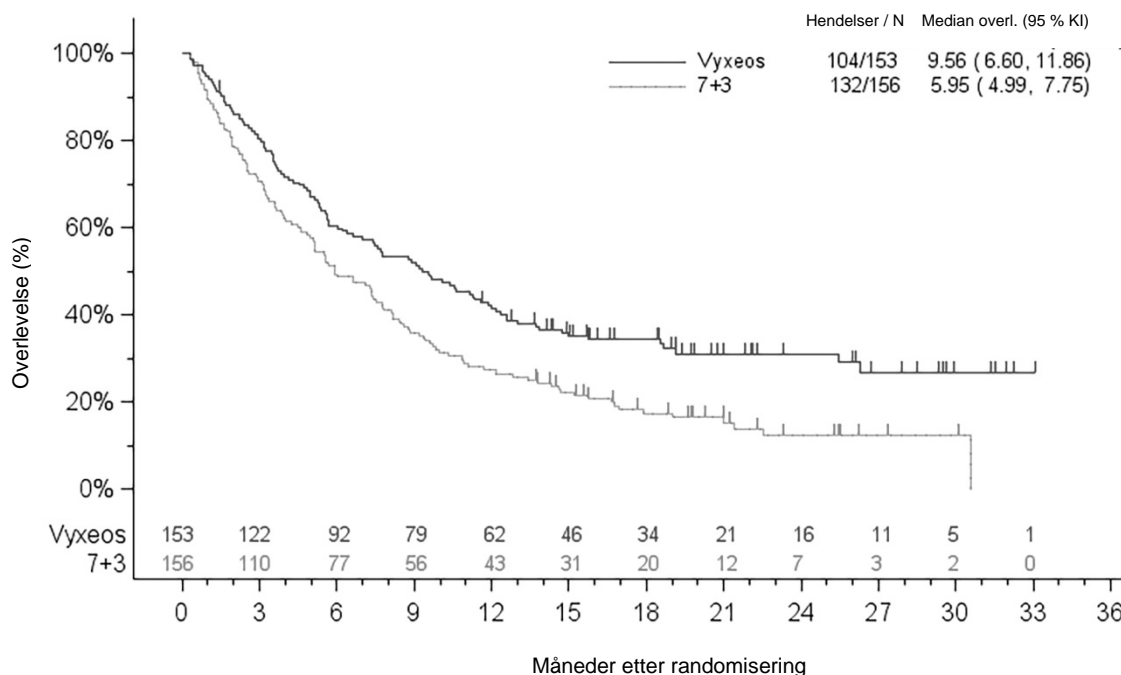
Studien besto av 2 faser: 1) behandlingsfasen hvor pasientene fikk opptil 2 induksjonskurer og 2 konsolideringskurer, og 2) en oppfølgingsfase som begynte 30 dager etter siste induksjons- eller konsolideringskur og fortsatte til opptil 5 år etter randomisering. Antall induksjoner og konsolideringer hos en pasient var avhengig av komplett respons (CR) eller komplett respons med delvis hematologisk restitusjon (CRi), bekreftet ved hjelp av en benmargsprøve. Vyxeos ble kun i kliniske studier administrert intravenøst med en dose på 100 enheter/m<sup>2</sup>/dag (tilsvarende 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) over 90 minutter på dag 1, 3 og 5 for den første induksjon, og på dag 1 og 3 for pasienter som trenger en induksjon til. Den andre induksjonen ble sterkt anbefalt for pasienter som ikke fikk CR eller CRi etter den første induksjonskuren og var obligatorisk for pasienter med en reduksjon på mer enn 50 % i prosentandel blastceller. Behandling etter oppnådd remisjon med hematopoietiske stamcelletransplantasjon (HSCT) ble tillatt enten istedenfor eller etter konsoliderende kjemoterapi. For konsolideringskurer ble – kun i kliniske studier – Vyxeos-dosen redusert til 65 enheter/m<sup>2</sup>/dag (tilsvarende 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) på dag 1 og 3. I 7+3-armen besto første induksjon av cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/dag på dag 1 til og med 7 ved hjelp av kontinuerlig infusjon samt daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/dag på dag 1, 2 og 3, mens for andre induksjon og konsolidering ble cytarabin administrert på dag 1 og 5, og daunorubicin på dag 1 og 2.

Av alle pasienter ble 153 pasienter randomisert til behandling med Vyxeos, og 156 til 7+3-kontrollarmen. De randomiserte pasientene hadde en medianalder på 68 år (i området 60 til 75 år), 61 % var menn, og 88 % hadde en ECOG-status på 0–1. Ved baseline hadde 20 % t-AML, 54 % hadde AML med en tidligere hematologisk forstyrrelse og 25 % hadde *de novo* AML med myelodysplasirelaterte cytogene avvik; 34 % hadde tidligere vært behandlet for MDS med et hypometylerende middel; 54 % hadde en ugunstig karyotype. Demografiske karakteristikk og sykdomskjennetegn ved baseline ble stort sett jevnt fordelt mellom studiearmene. FLT3-mutasjon ble identifisert hos 15 % (43/279) av pasientene som ble testet, og NPM1-mutasjon ble identifisert hos 9 % (25/283) av pasientene som ble testet.

Det primære endepunktet var total overlevelse regnet fra datoen for randomisering til død av hvilken som helst årsak. Vyxeos viste bedre virkning med hensyn til total overlevelse i ITT-populasjon («intention-to-treat») i forhold til sammenligningsgruppen 7+3 (se figur 1). Median overlevelse for behandlingsgruppen som fikk Vyxeos var 9,56 måneder, sammenlignet med 5,95 måneder for 7+3-behandlingsgruppen (hasardratio = 0,69, 95 % CI = 0,52–0,90, tosidig log-rank-test med p=0,005).

Den totale andelen med HSCT var 34 % (52/153) i Vyxeos-gruppen, og 25 % (39/156) i kontrollgruppen.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse, ITT-populasjon**



**Tabell 4: Effekresultater for studie 301**

	<b>Vyxeos N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Total overlevelse</b>		
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	9,56 (6,60–11,86)	5,95 (4,99–7,75)
Hasardratio (95 % KI)	0,69 (0,52–0,90)	
p-verdi (2-sidig) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Overlevelse uten hendelser</b>		
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	2,53 (2,07–4,99)	1,31 (1,08–1,64)
Hasardratio (95 % KI)	0,74 (0,58–0,96)	
p-verdi (2-sidig) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Komplett respons-rate</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds-ratio (95 % KI)	1,69 (1,03–2,78)	

	<b>Vyxeos</b> <b>N=153</b>	<b>7+3</b> <b>N=156</b>
p-verdi (2-sidig) <sup>b</sup>	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds-ratio (95 % KI)	1,77 (1,11–2,81)	
p-verdi (2-sidig) <sup>b</sup>	0,016	

Forkortelser: KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; CRi = komplett respons med ufullstendig hematologisk restitusjon

<sup>a</sup> p-verdi fra stratifisert log-rank-test, stratifisert etter alder og AML-undergruppe

<sup>b</sup> p-verdi fra stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifisert etter alder og AML-undergruppe

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vyxeos i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved AML (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til daunorubicin og cytarabin, administrert som Vyxeos, ble undersøkt hos voksne pasienter som fikk en dose daunorubicin på 44 mg/m<sup>2</sup> og en dose cytarabin på 100 mg/m<sup>2</sup>, administrert som en intravenøs infusjon over 90 minutter på dag 1, 3 og 5. De farmakokinetiske egenskapene av hvert legemiddel var basert på totale konsentrasjoner i plasma (dvs. innkapslet pluss ikke-innkapslet legemiddel). Etter administrasjon av dosen på dag 5 var gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient [CV]) maksimal plasmakonsentrasjon (C<sub>max</sub>) 26,0 (32,7 %) mikrog/ml for daunorubicin og 62,2 (33,7 %) mikrog/ml for cytarabin. Gjennomsnittlig (% CV) areal under kurven (AUC) i løpet av ett doseringsintervall var 637 (38,4 %) mikrog·t/ml for daunorubicin og 1900 (44,3 %) mikrog·t/ml for cytarabin.

Når daunorubicin og cytarabin administreres som bestanddeler av Vyxeos, synes liposomene å kunne styre sin distribusjon til vev og eliminasjonshastighet. Derfor sørger Vyxeos, i motsetning til ikke-liposomale legemidler som har tydelig forskjellig clearance (CL), distribusjonsvolum (V) og terminal halveringstid (t<sub>1/2</sub>), for at disse farmakokinetiske parametre blir mer like.

Akkumuleringsforholdet var 1,3 for daunorubicin og 1,4 for cytarabin. Det var ingen tegn på tidsavhengig kinetikk eller større avvik fra doseproporsjonalitet i området 1,3 mg/3 mg per m<sup>2</sup> til 59 mg/134 mg per m<sup>2</sup> (0,03 til 1,3 ganger anbefalt godkjent dose).

### Distribusjon

Distribusjonsvolum (% CV) er 6,6 liter (36,8 %) for daunorubicin og 7,1 liter (49,2 %) for cytarabin. Plasmaproteinbinding ble ikke undersøkt.

### Metabolisme og biotransformasjon

Som for ikke-liposomal daunorubicin og cytarabin, blir også daunorubicin og cytarabin som frigjøres fra Vyxeos-liposomer i stor grad metabolisert i kroppen. Daunorubicin blir hovedsakelig katalysert av aldo-keto-reduktase og karbonylreduktase i og utenfor leveren til den aktive metabolitten daunorubicinol. Cytarabin metaboliseres av cytidindeaminase til den inaktive metabolitten 1-β (beta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU). Til forskjell fra ikke-liposomal daunorubicin og cytarabin, som raskt metaboliseres til sine metabolitter, er daunorubicin og cytarabin som administreres i Vyxeos, frie baser som er innkapslet i liposomer. Profiler som viser plasmakonsentrasjoner mot tid for 13 til 26 pasienter som fikk Vyxeos 100 enheter/m<sup>2</sup> (tilsvarende 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubicin og 100 mg/m<sup>2</sup> cytarabin) på dag 1, 3 og 5 viser at gjennomsnittlig AUC<sub>last</sub> for forholdet metabolitt:utgangsstoff var 1,79 % for daunorubicinol:daunorubicin og for AraU:cytarabin 3,22 %. Dette er lavere enn det som er vanlig for ikke-liposomale midler, ~40–60 % for daunorubicinol:daunorubicin og ~80 % for AraU:cytarabin. De lavere forholdstall for metabolitt:utgangsstoff etter Vyxeos-administrasjon tyder på at mesteparten av

totalmengden daunorubicin og cytarabin i blodomløpet er innkapslet i Vyxeos-liposomene, hvor de ikke er tilgjengelig for metaboliserende enzymer.

### Eliminasjon

Vyxeos har en lengre halveringstid (% CV) på 31,5 timer (28,5 %) for daunorubicin og 40,4 timer (24,2 %) for cytarabin, med mer enn 99 % av daunorubicin og cytarabin som er igjen i plasma innkapslet i liposomene. Clearance (% CV) er 0,16 l/t (53,3 %) for daunorubicin og 0,13 l/t (60,2 %) for cytarabin.

Utskillelse i urin av daunorubicin og daunorubicinol utgjør 9 % av den administrerte dosen daunorubicin, og utskillelse i urin av cytarabin og AraU utgjør 71 % av den administrerte dosen cytarabin.

### Spesielle populasjoner

Alder, kjønn, rase, kroppsvekt, BMI og antall hvite blodceller har ingen klinisk relevant effekt på eksponering for totalmengde daunorubicin eller cytarabin etter justering av dosen etter kroppsareal.

### *Pediatrisk populasjon*

Det ble ikke samlet inn tilstrekkelig med farmakokinetiske data i den pediatriske populasjonen for å kunne trekke konklusjoner.

### *Eldre*

De farmakokinetiske egenskapene til Vyxeos hos pasienter i alderen over 85 år har ikke blitt vurdert ennå. Det finnes ingen tilgjengelige data

### *Nedsatt leverfunksjon*

De farmakokinetiske egenskapene til totalmengde daunorubicin og cytarabin endret seg ikke hos pasienter med et bilirubinnivå på  $\leq 50$  mikromol/l. De farmakokinetiske egenskapene hos pasienter med et bilirubinnivå på mer enn 50 mikromol/l er ikke kjent.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

En populasjonsfarmakokinetisk analyse med pasientdata fra kliniske studier viste ingen signifikant forskjell i clearance av daunorubicin eller cytarabin observert hos pasienter med allerede eksisterende lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ( $60 \text{ ml/min} \geq \text{til} \leq 89 \text{ ml/min}$  kreatininclearance [CrCL] for lett, og  $30 \text{ ml/min} \geq \text{til} \leq 59 \text{ ml/min}$  kreatininclearance [CrCL] for moderat) sammenlignet med pasienter med en normal nyrefunksjon ved baseline ( $\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). De mulige effektene av alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $\text{CrCL} 15 \text{ ml/min} \geq \text{til} \leq 29 \text{ ml/min}$ , C-G) og terminal nyresvikt på farmakokinetikken til daunorubicin og cytarabin administrert som Vyxeos er ikke kjent (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitet ved gjentatt dosering av Vyxeos ble testet i toksisitetstester med to sykluser intravenøs infusjon med en restitusjonsperiode på 28 dager, utført på rotter og hunder. Bivirkninger av Vyxeos forekom ved alle dosenivåene som ble testet (lave til ingen sikkerhetsmarginer basert på systemiske eksponeringer) og var stort sett konsistente med de for ikke-liposomal daunorubicin og/eller cytarabin med hovedsakelig funn av gastrointestinal og hematologisk toksisitet. Selv om disse studiene omfattet parametre vedrørende sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet, viste de observerte morbiditets- og mortalitetstallene at det ikke var tilstrekkelig med data til å komme frem til en integrert vurdering av sikkerhetsfarmakologien for Vyxeos. Vyxeos inneholder daunorubicin, som er kjent for sitt uttalte kardiotoxiske potensial, og cytarabin, som har vært knyttet til toksisitet i sentralnervesystemet.

Ingen studier av karsinogenitet, mutagenitet og reproduksjonstoksisitet har blitt utført med Vyxeos.

Cytarabin er ikke et karsinogen, men daunorubicin er et mulig karsinogen. Derfor kan Vyxeos ha et karsinogent potensial. Både daunorubicin og cytarabin er gentoksisk, og derfor kan Vyxeos være forbundet med en gentoksisk risiko.

En høy forekomst av tumor i pletter hos rotter ble observert omtrent 120 dager etter en intravenøs enkeltdose daunorubicin (som fikk omtrent 1,7 ganger human dose, basert på mg/m<sup>2</sup>). Daunorubicin var mutagent i *in vitro*-tester (Ames-test, V79-hamstercellestest) og klastogent i *in vitro*-tester (CCRF-CEM humane lymfoblaster) og *in vivo*-tester (SCE-test i benmarg hos mus).

Cytarabin var mutagent i *in vitro*-tester og var klastogent i *in vitro*-tester (kromosomavvik og SCE i humane leukocytter) og *in vivo*-tester (kromosomavvik og SCE-test i benmarg hos gnagere, mikronukleus-test hos mus). Cytarabin forårsaket *in vitro* transformasjon av embryoceller hos hamstre, og H43-celler hos rotter.

Cytarabin var klastogent for meiotiske celler.

Både cytarabin og daunorubicin vist når de ble testet hver for seg teratogene og embryotoksiske effekter i dyrestudier. Dessuten forårsaket daunorubicin testikulær atrofi og total aplasi av spermatoocytter i sædrørene hos hunder, og cytarabin avvik i spermiehoder hos mus. En enkeltdose med cytarabin hos rotter, administrert på dag 14 av drektigheten, reduserte prenatal og postnatal hjernestørrelse og forårsaket permanent nedsatt læreevne.

#### Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Evaluering av miljørisiko har vist at Vyxeos ikke antas å ha potensial til å være vedvarende, bioakkumulativ eller toksisk for miljøet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Distearoylfosfatidylkolin  
Distearoylfosfatidylglyserol  
Kolesterol  
Kobberglukonat  
Trolamin (til pH-justering)  
Sukrose

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnede hetteglass

2 år.

#### Stabilitet av rekonstituert oppløsning i hetteglasset

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er vist i 4 timer ved 2 °C til 8 °C hvis det oppbevares stående. Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart hvis ikke metoden for åpning, rekonstituering eller fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukeren som er ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser for legemidlet som er i bruk.

#### Stabilitet av fortynnet infusjonsvæske

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er vist i 4 timer ved 2 °C til 8 °C. Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart hvis ikke metoden for åpning, rekonstituering eller fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukeren som er ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser for legemidlet som er i bruk.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Hetteglasset skal oppbevares i originallesken for å beskytte mot lys. Oppbevares stående.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml hetteglass (type 1-glass) med propp (klorobutylgummi) og forsegling (aluminium) som inneholder 44 mg daunorubicin og 100 mg cytarabin.

Hver pakning inneholder enten 1 hetteglass, 2 hetteglass eller 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vyxeos er et cytotoxisk legemiddel. Det skal håndteres med relevante forholdsregler og passende destruksjonsprosedyrer skal følges. Legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

Instruksjoner for tilberedning:

- Bestem dosen og antall Vyxeos-hetteglass basert på den enkelte pasientens kroppsoverflate, som beskrevet i pkt. 4.2.
- Ta det aktuelle antallet hetteglass med Vyxeos ut av kjøleskapet, og romtemperer (15–30 °C) i 30 minutter.
- Rekonstituer så hvert hetteglass med 19 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ved hjelp av en 20 ml-sprøyte, og start umiddelbart deretter en stoppeklokke på 5 minutter.
- Innholdet i hetteglasset virvles forsiktig rundt i 5 minutter, og hetteglasset vendes forsiktig opp ned hvert 30. sekund.
- Skal ikke varmes, virvles (med vortex-mikser) eller ristes kraftig.
- La stå i ro i 15 minutter etter rekonstituering.
- Rekonstituert legemiddel skal være en ugjennomsiktig, mørklilla, homogen dispersjon, så å si fritt for synlige partikler.
- Dersom det rekonstituerte legemidlet ikke fortynnes i en infusjonspose med en gang, skal det oppbevares i kjøleskap (2–8 °C) i opptil 4 timer.
- Beregn nødvendig volum av rekonstituert Vyxeos ved hjelp av følgende formel:  
[nødvendig volum (ml) = daunorubicin-dose (mg/m<sup>2</sup>) x pasientens kroppsoverflate (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)]. Konsentrasjon av rekonstituert oppløsning er 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicin og 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabin.
- Vend hvert hetteglass forsiktig 5 ganger før konsentratet trekkes opp for fortynning.
- Bruk aseptiske teknikker når beregnet volum av rekonstituert Vyxeos trekkes opp av hetteglasset(ene) med en steril sprøyte, og overfør det til en infusjonspose som inneholder 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning. Det kan være noe igjen i hetteglasset. Ikke anvendt legemiddel skal destrueres.
- Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen. Etter fortynning av den rekonstituerte oppløsningen skal det være en mørklilla, gjennomskinnelig, homogen dispersjon.
- Dersom den fortynnete infusjonsoppløsningen ikke brukes med en gang, skal den oppbevares i kjøleskap (2–8 °C) i opptil 4 timer.
- Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen etter nedkjølingen.

Instruksjoner for administrasjon

- Vyxeos skal ikke blandes med, eller administreres i samme infusjonspose som andre legemidler.



- Vyxeos administreres ved hjelp av en kontinuerlig intravenøs infusjon over 90 minutter med en infusjonspumpe gjennom et sentralt venekateter eller et perifert innlagt sentralt kateter. **Ikke bruk in-line filter.**
- Skyll infusjonssettet etter administrasjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Dette legemidlet kan utgjøre en mulig risiko for miljøet på grunn av den cytotoksiske og antimitotiske virkningen, noe som kan føre til mulig påvirkning av reproduksjonsevnen. Alt utstyr som brukes til fortynning og administrasjon skal destrueres i overensstemmelse med lokale prosedyrer som gjelder for destruksjon av antineoplastiske midler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske midler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

08/2018

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.