

**BILAGA 1**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vyxeos 44 mg/100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 44 mg daunorubicin och 100 mg cytarabin.

Efter beredning innehåller lösningen 2,2 mg/ml daunorubicin och 5 mg/ml cytarabin inkapslade i liposomer i en fast kombination med en molarkvot på 1:5.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Purpurfärgad, frystorkad kaka.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vyxeos är avsett för behandling av vuxna med nydiagnostiserad teraporelaterad akut myeloisk leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterade förändringar (AML-MRC).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Vyxeos ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska läkemedel.

Vyxeos har en annan dosering än injektion med daunorubicin och cytarabin och får inte bytas ut mot andra läkemedel som innehåller daunorubicin och/eller cytarabin (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

Vyxeos dosering är baserad på patientens kroppsytta (BSA) enligt följande schema:

| Behandling       | Doseringsschema  |
|------------------|--|
| Första induktion | daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> och cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> dag 1, 3 och 5 |
| Andra induktion  | daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> och cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> dag 1 och 3    |
| Konsolidering    | daunorubicin 29 mg/m <sup>2</sup> och cytarabin 65 mg/m <sup>2</sup> dag 1 och 3     |

### Rekommenderat doseringsschema för induktion av remission

Det rekommenderade doseringsschemat för Vyxeos är 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, administrerat intravenöst under 90 minuter:

- dag 1, 3 och 5 som den första induktionskuren.
- dag 1 och 3 som efterföljande induktionskur, vid behov.

En efterföljande induktionskur kan administreras till patienter som inte visar sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Det kan krävas mer än en induktionskur för att uppnå en benmärg med normalt utseende. Utvärdering av benmärgen efter återhämtning från den tidigare induktionskuren bestämmer om en ytterligare induktionskur krävs. Behandlingen ska fortsätta så länge patienten fortsätter att ha nytta av densamma eller till sjukdomsprogression, upp till maximalt 2 induktionskurer.

### Rekommenderat doseringsschema för konsolidering

Den första konsolideringscykeln ska administreras 5 till 8 veckor efter att den sista induktionen påbörjats.

Det rekommenderade doseringsschemat för Vyxeos är 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, administrerat intravenöst under 90 minuter:

- dag 1 och 3 som efterföljande konsolideringskurer, vid behov.

Konsolideringsbehandling rekommenderas för patienter som uppnår remission och har uppnått ett absolut neutrofilantal (ANC) > 500/μl och trombocyttal över 50 000/μl vid avsaknad av oacceptabel toxicitet. En efterföljande konsolideringskur kan administreras till patienter som inte visar sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inom intervallet 5 till 8 veckor efter att den första konsolideringen påbörjats. Behandlingen ska fortsätta så länge patienten fortsätter att ha nytta av behandlingen eller till sjukdomsprogression, upp till maximalt 2 konsolideringskurer.

### Rekommenderade dosjusteringar under behandling

Patienter ska övervakas för hematologiskt svar och toxiciteter.

Vid behov ska doseringen skjutas upp eller sättas ut permanent, enligt beskrivning nedan.

Patienter kan få premedicinering för illamående och kräkningar. En behandling mot hyperurikemi ska övervägas (t.ex. allopurinol) innan Vyxeos initieras.

### Överkänslighet

Vid lätta överkänslighetssymtom (t.ex. lätt rodnad, utslag, klåda) ska behandlingen avbrytas och patienten övervakas, inklusive övervakning av vitala tecken. Behandlingen ska återinsättas långsamt när symtomen har försvunnit, genom att halvera infusionshastigheten och administrera difenhydramin intravenöst (20-25 mg) och dexametason intravenöst (10 mg).

Vid måttliga överkänslighetssymtom (t.ex. måttliga utslag, rodnad, lätt dyspné, obehag i bröstet) ska behandlingen avbrytas. Difenhydramin (20-25 mg eller motsvarande) intravenöst och dexametason (10 mg) intravenöst ska ges. Infusionen ska inte påbörjas igen. När patienten får behandling igen ska Vyxeos ges med samma dos och hastighet och med premedicinering.

Vid allvarliga/livshotande överkänslighetssymtom (t.ex. hypotoni som kräver vasopressorbehandling, angioödem, andnödssyndrom som kräver bronkdilaterande behandling, generaliserad urtikaria) ska behandlingen avbrytas. Difenhydramin (20-25 mg) intravenöst och dexametason (10 mg) ska ges och epinefrin (adrenalin) eller bronkodilatorer ska läggas till om det är indicerat. Återinsätt inte infusionen och behandla inte på nytt. Behandling med Vyxeos ska sättas ut permanent. Patienter ska övervakas tills symtomen försvinner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

### *Glömd dos*

Om den planerade dosen Vyxeos glöms bort ska dosen administreras så snart som möjligt och doseringsschemat justeras i enlighet härmed, med bibehållet behandlingsintervall.

### *Kardiotoxicitet*

Bedömning av hjärtfunktion rekommenderas innan behandling påbörjas, särskilt hos patienter med stor risk för kardiotoxicitet. Behandling med Vyxeos ska sättas ut hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på kardiomyopati, om inte nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.4).

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering krävs inte för patienter med lätt (kreatininclearance [CrCL] 60 ml/min till 89 ml/min enligt Cockcroft-Gaults ekvation [C-G]) eller måttlig (CrCL 30 ml/min till 59 ml/min) nedsatt njurfunktion. Det saknas erfarenhet av Vyxeos hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCL 15 ml/min till 29 ml/min) eller terminal njursjukdom. Vyxeos ska bara användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion om nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering krävs inte till patienter med en bilirubinnivå som understiger eller är lika med 50 µmol/l. Det saknas erfarenhet av Vyxeos hos patienter med nedsatt leverfunktion och en bilirubinnivå som överstiger 50 µmol/l. Vyxeos ska bara användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion om nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.4).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥65 år) (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Vyxeos för barn i åldern 0-18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Vyxeos är endast avsett för intravenös användning. Det får inte administreras intramuskulärt, intratekalt eller subkutant.

Vyxeos administreras som en intravenös infusion under en period på 90 minuter. Försiktighet ska iaktas för att säkerställa att ingen extravasering uppstår för att förhindra risk för vävnadsnekros.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Anamnes på allvarlig överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Andra läkemedel som innehåller daunorubicin och/eller cytarabin

Vyxeos får inte ersättas eller bytas ut mot andra läkemedel som innehåller daunorubicin och/eller cytarabin. På grund av väsentliga skillnader i farmakokinetiska parametrar skiljer sig rekommendationerna för dosering och tidsplan för Vyxeos från de för injektion av daunorubicinhydroklorid, cytarabin, daunorubicincitratliposom och cytarabinliposom. Läkemedlets namn och dos ska verifieras före administrering för att förhindra doseringsfel.

### Svår myelosuppression

Svår myelosuppression (inklusive dödliga infektioner och blödningshändelser) har rapporterats hos patienter efter administrering av en terapeutisk dos Vyxeos. Allvarliga eller dödliga

blödningshändelser, inklusive dödliga blödningar i centrala nervsystemet (CNS) som associerats med svår trombocytopeni, har uppstått hos patienter behandlade med Vyxeos. Blodstatus ska bedömas vid baseline och patienterna ska övervakas noggrant under behandling med Vyxeos för eventuella kliniska komplikationer på grund av myelosuppression. På grund av Vyxeos långa halveringstid i plasma kan tiden till återhämtning av ANC och trombocyter vara förlängd och kräva ytterligare övervakning.

Profylaktiska antiinfektiva medel (inklusive antibakteriella och antivirala medel samt svampmedel) kan administreras under perioden med omfattande neutropeni tills ANC återgår till 500/µl eller högre. Om myelosuppressiva komplikationer uppstår ska lämpliga stödjande åtgärder sättas in, t.ex. antiinfektiva medel, kolonistimulerande faktorer, transfusioner. Blodstatus ska kontrolleras regelbundet tills återhämtning sker (se avsnitt 4.8).

#### Kardiotoxicitet

Kardiotoxicitet är en känd risk vid antracyklinbehandling. Tidigare behandling med antracykliner (inklusive patienter som tidigare har fått rekommenderade kumulativa doser av doxorubicin eller daunorubicinhydroklorid), befintlig hjärtsjukdom (inklusive nedsatt hjärtfunktion), tidigare strålning av mediastinum eller samtidig användning av kardiotoxiska läkemedel kan öka risken för daunorubicininducerad kardiotoxicitet.

Totala kumulativa doser av icke-liposomal daunorubicin som överstiger 550 mg/m<sup>2</sup> har associerats med en ökad incidens av behandlingsinducerad hjärtsvikt. Denna gräns tycks vara lägre (400 mg/m<sup>2</sup>) hos patienter som har fått strålningsbehandling av mediastinum. Förhållandet mellan kumulativ Vyxeos-dos och risken för kardiotoxicitet har inte fastställts. Total kumulativ exponering för daunorubicin har beskrivits i tabellen nedan.

**Tabell 1: Kumulativ exponering av daunorubicin per Vyxeos-kur**

| Behandling          | Daunorubicin per dos | Antal doser per kur | Daunorubicin per kur  |
|---------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| Första induktion    | 44 mg/m <sup>2</sup> | 3                   | 132 mg/m <sup>2</sup> |
| Andra induktion     | 44 mg/m <sup>2</sup> | 2                   | 88 mg/m <sup>2</sup>  |
| Varje konsolidering | 29 mg/m <sup>2</sup> | 2                   | 58 mg/m <sup>2</sup>  |

En utvärdering av hjärtat med EKG (elektrokardiogram), MUGA (multi-gated radionuclide angiography) eller ECHO (ekokardiografi) rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för ökad kardiotoxicitet. Hjärtfunktion ska övervakas noggrant.

Behandling med Vyxeos ska sättas ut hos patienter med nedsatt hjärtfunktion om inte nyttan av att sätta in eller fortsätta behandlingen överväger riskerna (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### Varning avseende graviditet/fertila kvinnor

Patienter bör rådas att inte bli gravida när de får Vyxeos. Manliga patienter och fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandling och under 6 månader efter den sista dosen av Vyxeos (se avsnitt 4.6).

#### Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, har rapporterats med daunorubicin och cytarabin.

Vid måttliga överkänslighetssymtom (t.ex. måttliga utslag, rodnad, lätt dyspné, obehag i bröstet) ska behandlingen avbrytas. Difenhydramin (20-25 mg eller motsvarande) intravenöst och dexametason (10 mg) intravenöst ska ges. Infusionen ska inte påbörjas igen. När patienten får behandling igen ska Vyxeos ges med samma dos och hastighet och med premedicinering.

Vid allvarliga/livshotande överkänslighetssymtom (t.ex. hypotoni som kräver vasopressorbehandling, angioödem, andnödssyndrom som kräver bronkdilaterande behandling, generaliserad urtikaria) ska behandlingen avbrytas. Difenhydramin (20-25 mg) intravenöst och dexametason (10 mg) ska ges och epinefrin (adrenalin) eller bronkodilatorer ska läggas till om det är indicerat. Återinsätt inte infusionen och behandla inte på nytt. Behandling med Vyxeos ska sättas ut permanent. Patienter ska övervakas tills symtomen försvinner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Vävnadsnekros

Daunorubicin har associerats med lokal vävnadsnekros vid stället för extravasering av läkemedlet. I kliniska studier med Vyxeos inträffade extravasering vid ett tillfälle, men ingen nekros observerades. Försiktighet ska iakttas för att säkerställa att det inte sker någon extravasering av läkemedel när Vyxeos administreras. Vyxeos ska bara administreras intravenöst. Administrera det inte intramuskulärt, intratekalt eller subkutant (se avsnitt 4.2).

#### Bedömning av lever- och njurfunktion

Nedsatt lever- eller njurfunktion kan öka risken för toxicitet som associeras med daunorubicin och cytarabin. Utvärdering av lever- och njurfunktion med konventionella kliniska laborietester rekommenderas före administrering av Vyxeos och regelbundet under behandling. Det saknas erfarenhet av Vyxeos hos patienter med bilirubin i serum över 50 µmol/l vid baseline, gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) eller kronisk njursvikt. Vyxeos ska bara användas till patienter med gravt nedsatt lever- och/eller njurfunktion om nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.2).

#### Laboratorieprover

Vyxeos kan framkalla hyperurikemi sekundärt till snabb lyses av leukemiceller. Urinsyranivåer i blodet ska övervakas och lämplig behandling sättas in om hyperurikemi utvecklas.

#### Anamnes på Wilsons sjukdom eller andra kopparrelaterade sjukdomar

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg kopparglukonat som motsvarar 14 mg elementär koppar. Vyxeos ska bara användas till patienter med anamnes på Wilsons sjukdom eller andra kopparrelaterade sjukdomar om nyttan överväger riskerna (se avsnitt 6.1). Sätt ut Vyxeos hos patienter med tecken eller symtom på akut koppertoxicitet.

#### Immunosuppressiva effekter/ökad infektionskänslighet

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som är immunosupprimerade av kemoterapeutiska medel kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med ett levande vaccin ska undvikas till patienter som får Vyxeos. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

#### Gastrointestinal mukositis och diarré

Beakta att absorptionen av orala läkemedel som ges samtidigt i hög grad kan påverkas av gastrointestinal mukositis och/eller av diarré som ofta uppkommer i samband med intensiv kemoterapi.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Vyxeos. Administreringen av daunorubicin och cytarabin i Vyxeos liposomal beredning förväntas minska risken för interaktioner eftersom systemiska fria läkemedelskoncentrationer av daunorubicin och cytarabin är mycket lägre än vid administrering som den icke-liposomala beredningen.

#### Kardiotoxiska medel

Samtidig användning av kardiotoxiska medel kan öka risken för kardiotoxicitet. Användning av Vyxeos till patienter som tidigare har fått doxorubicin ökar risken för kardiotoxicitet (se avsnitt 4.4). Administrera inte Vyxeos i kombination med andra kardiotoxiska medel om inte patientens hjärtfunktion övervakas noggrant.

### Hepatotoxiska medel

Hepatotoxiska läkemedel kan försämra leverfunktion och öka toxiciteten. Eftersom daunorubicin metaboliseras via levern kan förändringar av leverfunktion inducerade av samtidiga behandlingar påverka metabolism, farmakokinetik, terapeutisk effekt och/eller toxicitet av Vyxeos (se avsnitt 5.2). Leverfunktion ska övervakas oftare när Vyxeos administreras tillsammans med hepatotoxiska medel.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida när de får Vyxeos. Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under den tid de eller deras manlige partner genomgår behandling. Fertila kvinnor ska inte få behandling förrän graviditet har uteslutits.

Fertila kvinnor ska lämna graviditetstest innan Vyxeos sätts in. Män med sexuella partners i fertil ålder och kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under behandling och under 6 månader efter den sista dosen av Vyxeos.

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av Vyxeos i gravida kvinnor. Baserat på resultat från djurstudier och läkemedlets verkningsmekanism ska Vyxeos inte användas under graviditet, om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling och motiverar den eventuella risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Om läkemedlet används under graviditet, eller om patienten blir gravid när hon får Vyxeos, ska kvinnan informeras om den eventuella risken för fostret. Kardiologisk undersökning och blodstatus bör alltid utföras på foster och nyfödda barn till mammor som har fått behandling under graviditet.

### Amning

Det är okänt om Vyxeos utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken att Vyxeos framkallar allvarliga biverkningar hos ammande barn, ska kvinnor rådas att avbryta amning under behandling med Vyxeos.

### Fertilitet

Baserat på resultat från djurstudier kan manlig fertilitet vara nedsatt under behandling med Vyxeos (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vyxeos har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har rapporterats vid användning av Vyxeos. Således rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var överkänslighet inklusive utslag (66,9 %), febril neutropeni (63,5 %), ödem (52,3 %), diarré/kolit (49,9 %), mukositt (49,9 %), trötthet (46,4 %), muskuloskeletal smärta (44,5 %), buksmärta (36,3 %), nedsatt aptit (33,9 %), hosta (33,9 %), huvudvärk (32,3 %), frossa (31,2 %), arytmier (30,4 %), feber (29,6 %), sömnstörningar (25,1 %) och hypotoni (27,3 %).

De allvarligaste och vanligaste biverkningarna var infektion (58,7 %), kardiotoxicitet (18,7 %) och blödning (13,1 %).

### Biverkningar i tabellform

Biverkningar har inkluderats under lämplig kategori i tabellen nedan enligt den högsta frekvens som observerats i någon av de kliniska huvudstudierna.

Frekvenser definieras som: mycket vanliga:  $\geq 1/10$ , vanliga:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , mindre vanliga:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ , sällsynta:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ , ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. För klassificering av biverkningar som uppkommer med grad 3-5 finns en omfattande lista från NCI på NCI CTCAE. Toxicitet bedöms som mild (grad 1), måttlig (grad 2), svår (grad 3) eller livshotande (grad 4) med specifika parametrar enligt aktuellt organsystem. Dödsfall (grad 5) används för vissa kriterier för att ange dödlig utgång.

**Tabell 2: Biverkningar rapporterade i kliniska studier hos patienter behandlade med Vyxeos (n=375)**

| Organsystemklass                          | Biverkningar/frekvens (%)  | Biverkningar av grad 3-5/frekvens (%)  |
|---|--|--|
| <b>Infektioner och infestationer</b>      | <b>Mycket vanliga</b><br>Infektion (78,1)  | <b>Mycket vanliga</b><br>Infektion (58,7)  |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            | <b>Mycket vanliga</b><br>Febril neutropeni (63,5)<br><br><b>Vanliga</b><br>Trombocytopeni (4,5)<br>Neutropeni (3,7)<br>Anemi (3,2) | <b>Mycket vanliga</b><br>Febril neutropeni (62,4)<br><br><b>Vanliga</b><br>Trombocytopeni (3,7)<br>Neutropeni (3,5)<br>Anemi (2,1) |
| <b>Immunsystemet</b>                      | <b>Mycket vanliga</b><br>Överkänslighet (inklusive utslag) (66,9)  | <b>Vanliga</b><br>Överkänslighet (inklusive utslag) (9,1)  |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           | <b>Vanliga</b><br>Tumörlyssyndrom (7,5)  | <b>Vanliga</b><br>Tumörlyssyndrom (2,7)  |
| <b>Psykiska störningar</b>                | <b>Mycket vanliga</b><br>Sömnstörningar (25,1)<br>Ångest (17,3)<br>Delirium (15,5)   | <b>Vanliga</b><br>Delirium (2,4)<br><br><b>Mindre vanliga</b><br>Sömnstörningar (0,5)  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> | <b>Mycket vanliga</b><br>Huvudvärk (32,3)<br>Yrsel (23,2)  | <b>Vanliga</b><br>Huvudvärk (1,1)<br><br><b>Mindre vanliga</b><br>Yrsel (0,8)  |
| <b>Ögon</b>                               | <b>Mycket vanliga</b><br>Synnedsättning (10,4)   | <b>Mindre vanliga</b><br>Synnedsättning (0,3)  |
| <b>Hjärtat</b>                            | <b>Mycket vanliga</b><br>Kardiotoxicitet (72)<br>Arytmi <sup>a</sup> (30,4)<br>Bröstmärta (17,6)                                   | <b>Mycket vanliga</b><br>Kardiotoxicitet (18,7)<br><br><b>Vanliga</b><br>Arytmi <sup>a</sup> (4,3)<br>Bröstmärta (1,9)             |
| <b>Blodkärl</b>                           | <b>Mycket vanliga</b><br>Blödning (69,1)<br>Hypotoni (23,7)<br>Hypertoni (17,3)  | <b>Mycket vanliga</b><br>Blödning (13,1)<br><br><b>Vanliga</b><br>Hypertoni (6,9)<br>Hypotoni (4,5)                                |



| Organsystemklass   | Biverkningar/frekvens (%)   | Biverkningar av grad 3-5/frekvens (%)   |
|--|---|---|
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>                     | <b><u>Mycket vanliga</u></b><br>Dyspné (36,5)<br>Hosta (33,9)<br>Vätskeutgjutning i lungsäcken (13,9)   | <b><u>Mycket vanliga</u></b><br>Dyspné (13,1)<br><b><u>Mindre vanliga</u></b><br>Vätskeutgjutning i lungsäcken (0,8)  |
| <b>Magtarmkanalen</b>  | <b><u>Mycket vanliga</u></b><br>Illamående (51,7)<br>Diarré/kolit (49,9)<br>Mukosit (49,9)<br>Förstoppning (42,7)<br>Buksmärtor (36,3)<br>Nedsatt aptit (33,9)<br>Kräkningar (27,7)<br><br><b><u>Vanliga</u></b><br>Dyspepsi (9,6)        | <b><u>Vanliga</u></b><br>Diarré/kolit (6,1)<br>Buksmärtor (2,9)<br>Mukosit (2,1)<br>Nedsatt aptit (1,6)<br>Förstoppning (1,1)<br>Illamående (1,1)<br><br><b><u>Mindre vanliga</u></b><br>Dyspepsi (0,5)<br>Kräkningar (0,3) |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     | <b><u>Mycket vanliga</u></b><br>Klåda (17,3)<br>Överdriven svettning (10,1)<br><br><b><u>Vanliga</u></b><br>Nattliga svettningar (8,3)<br>Alopeci (3,2)<br><br><b><u>Mindre vanliga</u></b><br>Palmoplantart erytrodysestesisyndrom (0,8) | <b><u>Mindre vanliga</u></b><br>Överdriven svettning (0,3)  |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       | <b><u>Mycket vanliga</u></b><br>Muskuloskeletal smärta (44,5)   | <b><u>Vanliga</u></b><br>Muskuloskeletal smärta (5,1)   |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  | <b><u>Mycket vanliga</u></b><br>Njursvikt (10,4)  | <b><u>Vanliga</u></b><br>Njursvikt (6,4)  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> | <b><u>Mycket vanliga</u></b><br>Ödem (52,3)<br>Trötthet (46,4)<br>Frossa (31,2)<br>Feber (29,6)   | <b><u>Mycket vanliga</u></b><br>Trötthet (10,4)<br><br><b><u>Vanliga</u></b><br>Feber (3,2)<br>Ödem (2,7)<br><br><b><u>Mindre vanliga</u></b><br>Frossa (0,3)   |

<sup>a</sup> Arytmier inkluderar förmaksflimmer, bradykardi och den vanligaste rapporterade arytmien som var takykardi

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Infektioner*

På grund av den neutropeni som uppkom med Vyxeos var infektioner av olika typer mycket vanliga biverkningar. Pneumoni, sepsis och bakteriemi var de vanligaste allvarliga infektionsbiverkningarna hos den kliniska studiepopulationen. Incidensen av infektionshändelser var 78,1 %; incidensen av icke allvarliga infektionshändelser var 73,1 %; incidensen av allvarliga infektionshändelser var 28,5 %; incidensen av infektioner som ledde till utsättning var 0,5 %. Incidensen av dödliga infektioner var 6,9 %. De dödliga infektioner som uppkom var sepsis och pneumoni (se avsnitt 4.4).

### *Blödning*

På grund av den trombocytopeni som uppkom med Vyxeos sågs olika typer av blödningshändelser i kliniska studier. Den vanligaste blödningshändelsen var näsblödningar och huvuddelen av dessa ansågs inte vara allvarliga (29,1 %). Incidensen av blödningshändelser var 69,1 %; incidensen av icke allvarliga blödningshändelser var 67,2 %; incidensen av allvarliga blödningshändelser var 5,6 %; incidensen av blödningar som ledde till utsättning var 0. Incidensen av dödliga blödningar var 2,1 %. Allvarliga eller dödliga blödningshändelser, inklusive dödliga blödningar i centrala nervsystemet (CNS), som associerats med svår trombocytopeni, sågs hos patienter behandlade med Vyxeos (se avsnitt 4.4).

### *Kardiotoxicitet.*

Kardiotoxiciteter sågs i kliniska studier med Vyxeos. De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna var nedsatt ejektionsfraktion och kongestiv hjärtsvikt. Kardiotoxicitet är en känd risk vid antracyclinbehandling. Incidensen av alla kardiotoxicitetshändelser var 72,0 %; incidensen av icke allvarliga kardiotoxicitetshändelser var 68,5 %; incidensen av allvarliga kardiotoxicitetshändelser var 9,1 %; incidensen av kardiotoxicitet som ledde till utsättning var 0,5 %. Incidensen av dödliga kardiotoxicitetshändelser var 0,5 %. Hjärtstopp rapporterades som en dödlig händelse; patienten hade trombocytopeni och neutropeni, vilka bidrog till hjärtstoppet (se avsnitt 4.4).

### *Överkänslighet*

Överkänslighetsreaktioner var mycket vanliga biverkningar i kliniska studier med Vyxeos. De vanligaste rapporterade överkänslighetsreaktionerna var utslag och majoriteten av dessa var inte allvarliga (38,9 %). Incidensen av alla överkänslighetsreaktioner var 66,9 %; incidensen av icke allvarliga överkänslighetsreaktioner var 66,4 % av vilka 38,9 % var utslag; incidensen av allvarliga överkänslighetsreaktioner var 1,1 %; frekvensen av överkänslighetsreaktioner som ledde till utsättning var 0. Frekvensen av dödliga överkänslighetsreaktioner var 0 (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen specifik erfarenhet av hantering av överdosering hos patienter. Om överdosering uppkommer förväntas försämring av de biverkningar som associeras med Vyxeos och stödjande behandling (inklusive antiinfektiva medel, blod- och trombocyttransfusioner, kolonistimulerande faktorer och vid behov intensivvård) ska ges tills patienten återhämtar sig. Observera patienten noggrant under tiden för tecken på kardiotoxicitet och ge lämplig stödjande behandling enligt klinisk indikation.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, kombinationer av antineoplastiska medel. ATC-kod: L01XY01.

#### Verkningsmekanism

Vyxeos är en liposomal beredning med en fast kombination av daunorubicin och cytarabin i en molarkvot på 1:5. Molarkvoten 1:5 har visat sig maximera synergistisk antitumöraktivitet *in vitro* och *in vivo* vid AML.

Daunorubicin har antimittotisk och cytotoxisk effekt, vilken uppnås genom bildande av komplex med DNA, hämning av topoisomeras II-aktivitet och hämning av DNA-polymerasaktivitet, som påverkar reglering av genexpression och producerar fria radikaler som skadar DNA.

Cytarabin är ett cellcykelfassspecifikt antineoplastiskt medel som bara påverkar cellerna under celdelningens S-fas. Intracellulärt omvandlas cytarabin till cytarabin-5-trifosfat (ara-CTP), som är den aktiva metaboliten. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd, men det verkar som om ara-CTP primärt verkar genom att hämma DNA-syntesen. Inkorporering i DNA och RNA kan också bidra till cytarabins cytotoxicitet. Cytarabin är cytotoxiskt för prolifererande mammalieceller i odling.

Vyxeos liposomer uppvisar en förlängd plasmahalveringstid efter intravenös infusion och mer än 99 % av daunorubicin och cytarabin i plasma förblir inkapslade i liposomerna. Vyxeos administrerar en synergistisk kombination av daunorubicin och cytarabin till leukemiceller under en förlängd tidsperiod. Baserat på djurdata ackumuleras Vyxeos liposomer och kvarstår i hög koncentration i benmärgen, där de företrädesvis tas upp intakta av leukemiceller i en aktiv absorptionsprocess. Hos möss som bär på leukemi tas liposomerna upp av leukemiceller i större omfattning än av normala benmärgsceller. Efter internalisering genomgår Vyxeos liposomer nedbrytning som frisätter daunorubicin och cytarabin i den intracellulära miljön och leder till att läkemedlen kan utöva sina synergistiska antineoplastiska effekt.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Vyxeos vid behandling av högrisk-AML har utvärderats i en kontrollerad studie.

#### *Studie 301 på patienter med obehandlad högrisk-AML*

Studie 301 var en fas 3 randomiserad, multicenter, öppen, superiority-studie med parallell arm som utvärderade Vyxeos mot en standardkombination av cytarabin och daunorubicin (7+3) hos 309 patienter mellan 60 och 75 år med obehandlad högrisk-AML. Patienter med följande subtyper av AML inkluderades i studien: terapirelaterad AML (t-AML), myelodysplastiskt syndrom AML (MDS AML) och kronisk myelomonocytisk leukemi AML (CMMoL AML) med dokumenterad anamnes på MDS eller CMMoL före omvandling till AML och *de novo*-AML med karyotypa förändringar typiska för myelodysplasi, (enligt 2008 års WHO-kriterier).

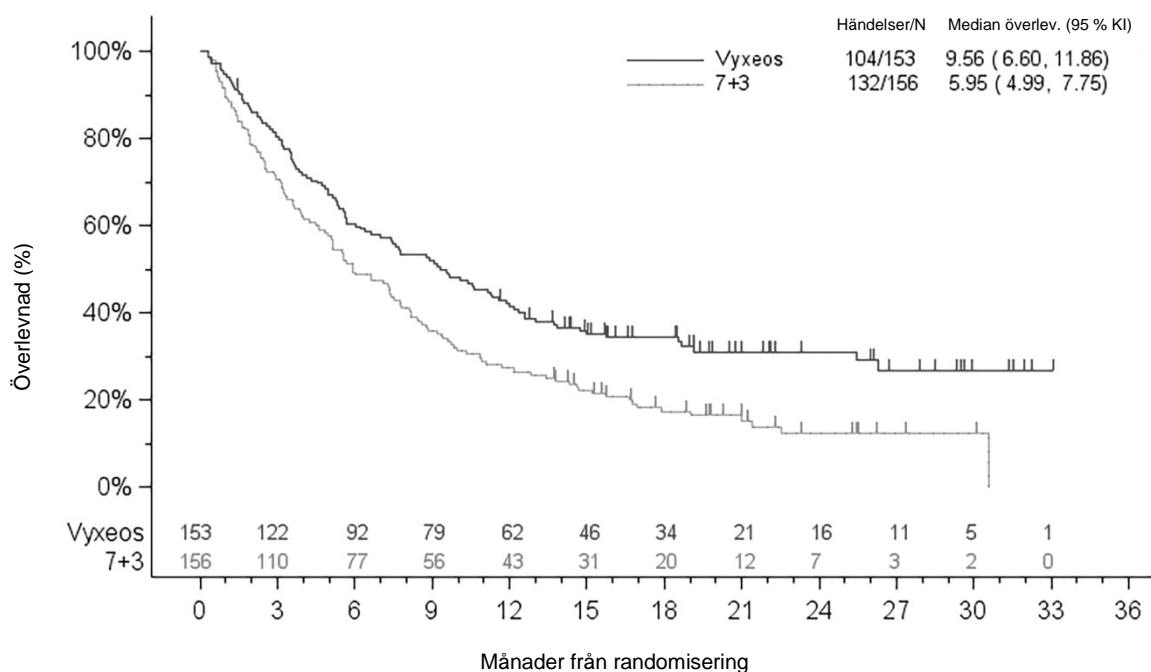
Studien inkluderade 2 faser: 1) behandlingsfas under vilken patienterna fick upp till 2 induktions- och 2 konsolideringskurer och 2) en uppföljningsfas som påbörjades 30 dagar efter den sista induktions- eller konsolideringskuren och fortsatte upp till 5 år från randomisering. Antalet induktioner och konsolideringar en patient fick berodde på komplett svar (CR) eller komplett svar med inkomplett återhämtning (CRi), vilka bekräftades med benmärgsbedömning. Endast i kliniska studier administrerades Vyxeos 100 enheter/m<sup>2</sup>/dag (motsvarande 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) intravenöst under 90 minuter dag 1, 3 och 5 för den första induktionen och dag 1 och 3 för patienter som krävde en andra induktion. En andra induktion rekommenderades kraftigt för patienter som inte uppnådde CR eller CRi under den första induktionskuren och var obligatorisk för patienter som uppnådde mer än 50 % minskning av procent blaster. Behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) efter remission var tillåten antingen istället för eller efter konsolideringsbehandling. För konsolideringskurer, endast i kliniska studier, minskades Vyxeos-dosen till 65 enheter/m<sup>2</sup>/dag (motsvarande 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 och 3. I 7+3-armen bestod den första induktionen av cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/dag under dag 1 till 7 via kontinuerlig infusion och daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/dag under dag 1, 2 och 3, medan den andra induktionen och konsolideringen med cytarabin administrerades dag 1 till 5 och daunorubicin dag 1 och 2.

153 patienter randomiserades till Vyxeos och 156 patienter randomiserades till kontrollarmen 7+3. De randomiserade patienterna hade en medianålder på 68 år (intervall 60-75 år), 61 % var män och 88 % hade ECOG performance status på 0-1. Vid baseline hade 20 % t-AML, 54 % hade AML med en tidigare hematologisk sjukdom och 25 % hade *de novo*-AML med myelodysplasirelaterade cytogenetiska avvikelser; 34 % hade tidigare fått behandling med ett hypometylerande medel för MDS; 54 % hade en skadlig karyotyp. Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baseline var generellt balanserade mellan studiearmarna. FLT3-mutation identifierades hos 15 % (43/279) av de testade patienterna och NPM1-mutation identifierades hos 9 % (25/283) av de testade patienterna.

Det primära resultatmättet var total överlevnad från randomiseringsdatum till dödsfall oavsett orsak. Vyxeos uppvisade överlägsenhet i total överlevnad hos ITT-populationen jämfört med komparatorn, 7+3 behandlingsregimen (Figur 1). Median överlevnad för behandlingsgruppen som fick Vyxeos var 9,56 månader jämfört med 5,95 månader för behandlingsgruppen 7+3 (riskkvot = 0,69, 95 % KI = 0,52, 0,90, tvåsidigt log rank-test p = 0,005).

Den totala frekvensen av HSCT var 34 % (52/153) i Vyxeos-armen och 25 % (39/156) i kontrollarmen.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad hos ITT-populationen**



**Tabell 4: Effektergebnat för studie 301**

|                                      | <b>Vyxeos<br/>N=153</b> | <b>7+3<br/>N=156</b> |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Total överlevnad</b>              |                         |                      |
| Median överlevnad, månader (95 % KI) | 9,56 (6,60; 11,86)      | 5,95 (4,99; 7,75)    |
| Riskkvot (95 % KI)                   | 0,69 (0,52; 0,90)       |                      |
| p-värde (2-sidigt) <sup>a</sup>      | 0,005                   |                      |
| <b>Händelsefri överlevnad %</b>      |                         |                      |
| Median överlevnad, månader (95 % KI) | 2,53 (2,07; 4,99)       | 1,31 (1,08; 1,64)    |
| Riskkvot (95 % KI)                   | 0,74 (0,58; 0,96)       |                      |
| p-värde (2-sidigt) <sup>a</sup>      | 0,021                   |                      |
| <b>Fullständig svarsfrekvens</b>     |                         |                      |
| CR, n (%)                            | 57 (37)                 | 40 (26)              |
| Oddsquot (95 % KI)                   | 1,69 (1,03; 2,78)       |                      |
| p-värde (2-sidigt) <sup>b</sup>      | 0,040                   |                      |

|                                 | <b>Vyxeos</b><br><b>N=153</b> | <b>7+3</b><br><b>N=156</b> |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| CR + CRi, n (%)                 | 73 (48)                       | 52 (33)                    |
| Oddskvot (95 % KI)              | 1,77 (1,11; 2,81)             |                            |
| p-värde (2-sidigt) <sup>b</sup> | 0,016                         |                            |

Förkortningar: CI = Konfidensintervall; CR= Kompletta svar; CRi= Kompletta svar med inkomplett återhämtning

<sup>a</sup> p-värde från stratifierat log rank-test med stratifiering för ålder och subtyp av AML

<sup>a</sup> p-värde från stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test med stratifiering för ålder och subtyp av AML

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Vyxeos för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för AML (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för daunorubicin och cytarabin administrerat som Vyxeos har undersökts hos vuxna patienter som fick en dos daunorubicin 44 mg/m<sup>2</sup> och cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> administrerat som intravenös infusion under 90 minuter dag 1, 3 och 5. Farmakokinetiken för varje läkemedel var baserat på totala plasmakoncentrationer (dvs. inkapslat plus ej inkapslat läkemedel). Efter dosen administrerad dag 5 var de genomsnittliga (% variationskoefficient [CV]) maximala plasmakoncentrationerna (C<sub>max</sub>) för daunorubicin 26,0 (32,7 %) mikrogram/ml och för cytarabin 62,2 (33,7 %) mikrogram/ml. Den genomsnittliga (%CV) arean under kurvan (AUC) under ett doseringsintervall var 637 (38,4 %) mikrogram.timme/ml för daunorubicin och 1 900 (44,3 %) mikrogram.timme/ml för cytarabin.

När daunorubicin och cytarabin administreras som komponenter i Vyxeos verkar liposomerna bevara vävnadsdistribution och elimineringsfrekvenser. Medan de icke-liposomala läkemedlen tydligt har olika clearance (CL), distributionsvolym (V) och terminal halveringstid (t<sub>1/2</sub>), leder således Vyxeos till att dessa farmakokinetiska parametrar konvergerar.

Akkumuleringskvoten var 1,3 för daunorubicin och 1,4 för cytarabin. Det saknas evidens för tidsberoende kinetik eller större avvikelser från dosproportionalitet för intervallet 1,3 mg/3 mg per m<sup>2</sup> till 59 mg/134 mg per m<sup>2</sup> (0,03 till 1,3 gånger den godkända rekommenderade dosen).

### Distribution

Distributionsvolymen (%CV) för daunorubicin är 6,6 l (36,8%) och för cytarabin 7,1 l (49,2 %). Plasmaproteinbindning har inte utvärderats.

### Metabolism

I likhet med icke-liposomal daunorubicin och cytarabin, efter frisättning från Vyxeos liposomer, metaboliseras både daunorubicin och cytarabin i hög grad i kroppen. Daunorubicin katalyseras i huvudsak via hepatisk och icke-hepatisk aldoketoreduktas och karbonylreduktas till den aktiva metaboliten daunorubicinol. Cytarabin metaboliseras av cytidindeaminas till den inaktiva metaboliten 1-β (beta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU). I motsats till icke-liposomal daunorubicin och cytarabin, vilka snabbt metaboliseras till respektive metaboliter, är daunorubicin och cytarabin fria baser inkapslade i liposomer efter administrering av Vyxeos. Plasmakoncentration-tidsprofiler från 13 till 26 patienter som fick Vyxeos 100 enheter/m<sup>2</sup> (motsvarande 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubicin och 100 mg/m<sup>2</sup> cytarabin) dag 1, 3 och 5 visar att genomsnittlig AUC<sub>last</sub> kvot för metabolit:modersubstans för daunorubicinol och AraU var 1,79 % och 3,22 % mot den för daunorubicin respektive cytarabin, vilket är lägre än de som vanligtvis rapporteras för icke-liposomala läkemedel, cirka 40-60 % för daunorubicinol:daunorubicin och cirka 80 % för AraU:cytarabin. Den lägre procentandelen för kvoterna metabolit:modersubstans efter administrering av Vyxeos indikerar att det mesta av totalt daunorubicin och cytarabin i cirkulationen är fångat inuti Vyxeos-liposomerna, där de är oåtkomliga för läkemedelsmetaboliserande enzymer.

### Eliminering

Vyxeos uppvisar en förlängd halveringstid (%CV) på 31,5 timmar (28,5 %) för daunorubicin och 40,4 timmar (24,2 %) för cytarabin och mer än 99 % av daunorubicin och cytarabin i plasma förblir inkapslade i liposomerna. Clearance (%CV) är 0,16 l/timme (53,3 %) för daunorubicin och 0,13 l/timme (60,2 %) för cytarabin.

Urinutsöndring av daunorubicin och daunorubicinol står för 9 % av den administrerade dosen av daunorubicin och urinutsöndring av cytarabin och AraU står för 71 % av den administrerade dosen av cytarabin.

### Särskilda populationer

Ålder, kön, ras, kroppsvikt, kroppsmasseindex och vita blodkroppar har ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen av totalt daunorubicin och cytarabin efter justering av dosen efter kroppsyta.

### Pediatrik population

Otillräckliga farmakokinetiska data har samlats in från pediatrika patienter för att dra några slutsatser.

### Äldre

Farmakokinetiken för Vyxeos hos patienter > 85 år har ännu inte utvärderats. Inga data finns tillgängliga.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för totalt daunorubicin och cytarabin förändrades inte hos patienter med bilirubin  $\leq 50 \mu\text{mol/l}$ . Farmakokinetiken hos patienter med bilirubin som överstiger  $50 \mu\text{mol/l}$  är okänd.

### Nedsatt njurfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys med data från kliniska patientstudier observerades ingen signifikant skillnad i clearance för daunorubicin eller cytarabin hos patienter med befintlig lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ( $60 \text{ ml/min} \geq \text{till} \leq 89 \text{ ml/min}$  kreatininclearance [CrCL] för lätt och  $30 \text{ ml/min} \geq \text{till} \leq 59 \text{ ml/min}$  kreatininclearance [CrCL] för måttlig) jämfört med patienter med normal njurfunktion vid baseline ( $\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). De potentiella effekterna av gravt nedsatt njurfunktion ( $\text{CrCL} 15 \text{ ml/min} \geq \text{till} \leq 29 \text{ ml/min}$ , C-G) och terminal njursjukdom på farmakokinetiken för daunorubicin och cytarabin administrerat som Vyxeos är okända (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Allmäntoxicitet av Vyxeos testades i två cykler av intravenös infusion med 28 dagars återhämtningsperiod utförda på råttor och hundar. Biverkningar av Vyxeos uppkom vid alla testade dosnivåer (låga till inga säkerhetsmarginaler baserat på systemisk exponering) och överensstämde i allmänhet med de som är kända för icke-liposomal daunorubicin och/eller cytarabin, som i huvudsak består av fynd av gastrointestinal och hematologisk toxicitet. Även om parametrar för det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet inkluderades i dessa studier var, med tanke på observerad morbiditet och mortalitet, informationen för att erhålla en integrerad bedömning av säkerhetsfarmakologi för Vyxeos otillräcklig. Vyxeos innehåller daunorubicin, som är känt för sin omfattande kardiotoxiska potential, och cytarabin, som är känt för att vara associerat med CNS-toxiciteter.

Studier av karcinogenicitet, mutagenicitet och reproduktionseffekter har inte utförts med Vyxeos.

Medan cytarabin inte är en karcinogen är daunorubicin en eventuell karcinogen och Vyxeos kan således associeras med en karcinogen potential. Både daunorubicin och cytarabin är gentoxiska och Vyxeos kan således associeras med en gentoxisk risk.

En hög incidens av mammatumörer observerades cirka 120 dagar efter en intravenös dos av daunorubicin till råttor (vid cirka 1,7 gånger den humana dosen baserat på  $\text{mg/m}^2$ ). Daunorubicin var mutagent i *in vitro*-tester (Ames-analys, analys av V79-hamstercell) och klastogent *in vitro* (CCRF-CEM humana lymfoblaster) och *in vivo*-tester (SCE-analys i benmärg hos mus).

Cytarabin var mutagent i *in vitro*-tester och klastogent *in vitro* (kromosomavvikelser och SCE i humana leukocyter) och *in vivo* (kromosomavvikelser och SCE-analys i benmärg hos gnagare, mikronukleusanalys på mus). Cytarabin orsakade transformationen av embryoceller hos hamster och H43-råttceller *in vitro*.

Cytarabin var klastogent mot meiotiska celler.

Både daunorubicin och cytarabin, testade separat, visade teratogena och embryotoxiska effekter i djurstudier. Dessutom orsakade daunorubicin testikelatrofi och total aplasi av spermacyter i sädeskanalerna hos hundar och cytarabin, avvikelser i spermiehuvud hos möss. En enkeldos av cytarabin till råttor, administrerad dräktighetens dag 14 minskade prenatal och postnatal hjärnstorlek och orsakade permanent nedsättning av inlärningsförmågan.

#### Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömning visar att Vyxeos inte förväntas ha potential att vara ihållande, bioackumulativt eller toxiskt för miljön.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Distearoylfosfatidylkolin  
Distearoylfosfatidylglycerol  
Kolesterol  
Kopparglukonat  
Trolamin (för pH-justering)  
Sackaros

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnade injektionsflaskor

2 år.

#### Stabilitet för beredd suspension i injektionsflaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 4 timmar vid 2 °C till 8 °C vid förvaring i upprätt läge.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart, om inte metoden för öppning/beredning/spädning förhindrar risken för mikrobiell kontaminering.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden före användning användarens ansvar.

#### Stabilitet för spädd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 4 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart, om inte metoden för öppning/beredning/spädning förhindrar risken för mikrobiell kontaminering.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden före användning användarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras i upprätt läge.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml injektionsflaska (typ 1-glas) med en propp (klorobutylgummi) och en försegling (aluminium) innehållande 44 mg daunorubicin och 100 mg cytarabin.

Varje förpackning innehåller antingen 1, 2 eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vyxeos är ett cytotoxiskt läkemedel. Tillämpliga särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering ska beaktas. Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska medel.

Anvisningar för beredning:

- Fastställ dosen och antalet injektionsflaskor av Vyxeos baserat på den enskilda patientens kroppsyta enligt anvisningar i avsnitt 4.2.
- Ta ut lämpligt antal injektionsflaskor med Vyxeos ur kylskåpet och ekvibrera till rumstemperatur (15 °C till 30 °C) under 30 minuter.
- Bered därefter varje injektionsflaska med 19 ml sterilt vatten för injektionsvätskor med en 20 ml spruta och sätt därefter omedelbart en timer på 5 minuter.
- Snurra försiktigt innehållet i injektionsflaska under 5 minuter samtidigt som du varsamt vänder den var 30:e sekund.
- Injektionsflaskan får inte värmas upp, utsättas för virvelrörelse eller skakas kraftigt.
- Låt den vila 15 minuter efter beredning.
- Den beredda produkten ska vara en ogenomskinlig, purpurfärgad, homogen dispersion, i huvudsak fri från synliga partiklar.
- Om det beredda läkemedlet inte späds omedelbart i en infusionspåse ska det förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 4 timmar.
- Beräkna volymen av berett Vyxeos som krävs med följande formel:  
[volym som krävs (ml) = dos daunorubicin (mg/m<sup>2</sup>) x patientens BSA (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)].  
Koncentrationen av den beredda lösningen är 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicin och 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabin.
- Vänd varje injektionsflaska 5 gånger innan du drar upp koncentratet för spädning.
- Dra aseptiskt upp den beräknade volymen av berett Vyxeos från injektionsflaskan/injektionsflaskorna med en steril spruta och överför den till en infusionspåse som innehåller 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukos. Det kan finnas rester av läkemedel i injektionsflaskan. Kassera överbliven lösning.
- Vänd påsen varsamt för att blanda lösningen. Spädningen av det beredda läkemedlet ger en djup purpurfärgad, translucent, homogen dispersion.
- Om den beredda infusionslösningen inte används omedelbart ska den förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 4 timmar.
- Vänd påsen varsamt för att blanda lösningen efter förvaring i kylskåp.

Administreringsanvisningar

- Blanda inte Vyxeos med andra läkemedel och administrera det inte som en infusion med andra läkemedel.
- Administrera Vyxeos som en kontinuerlig intravenös infusion under 90 minuter via en infusionspump genom en central venkateter eller en perifert införd central kateter. **Använd inte ett in-line-filter.**
- Spola slangen efter administrering med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.



Detta läkemedel utgör en potentiell miljörisk på grund av de cytotoxiska och antimitotiska aktiviteterna, vilka kan inducera eventuella reproduktionseffekter. Allt material som använts för spädning och administrering ska kasseras enligt gällande anvisningar för kassering av antineoplastiska medel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska medel.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1308/001 1 injektionsflaska  
EU/1/18/1308/002 2 injektionsflaskor  
EU/1/18/1308/003 5 injektionsflaskor

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23 augusta 2018

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08/2018

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.