

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyxeos liposomal 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 Indikasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Tabell 1: Dose og doseringsregime for Vyxeos liposomal

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

Anbefalt doseringsregime for induksjon av remisjon

Det anbefalte doseringsregimet for Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m² 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 induksjonskurer.

Anbefalt doseringsregime for konsolidering

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

Det anbefalte doseringsregimet for Vyxeos liposomal er 29 mg/65 mg/m² 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 konsolideringskurer.

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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal, skal dosen administreres så fort som mulig. Doseringskjemaet 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 liposomal 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 (kreatininclearance [CrCL] 60 ml/min til 89 ml/min beregnet ut fra Cockcroft-Gault-formelen [C-G]), moderat (CrCL 30 ml/min til 59 ml/min) eller alvorlig (CrCL < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen erfaring med Vyxeos liposomal hos pasienter med terminal nyresvikt som behandles med dialyse (se pkt. 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 liposomal hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som resulterer i et bilirubinnivå på mer enn 50 mikromol/l. Vyxeos liposomal 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 (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Utenfor de autoriserte indikasjonene har Vyxeos liposomal blitt studert hos pediatriske og unge voksne pasienter i alderen 1–21 år med relapsert AML. På grunn av den begrensede størrelsen på disse studiene kan det ikke konkluderes med at fordelene ved bruk veier opp for risikoene. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

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

Vyxeos liposomal 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 om 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal. Alvorlige eller fatale blødningshendelser, inkludert fatale blødninger i sentralnervesystemet, knyttet til alvorlig

trombocytopeni, har forekommet hos pasienter som ble behandlet med Vyxeos liposomal. Blodbildet skal undersøkes ved baseline, og pasienter bør under behandling med Vyxeos liposomal overvåkes nøye for mulige kliniske komplikasjoner som følge av benmargssuppresjon. På grunn av lang halveringstid i plasma for Vyxeos liposomal kan det ta lenger tid å gjenopprette absolutt nøytrofilitall 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 nøytrofilitall 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).

Kardiotoksisitet

Kardiotoksisitet 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 kardiotoksisitet.

I to enarmede studier med 65 barn som hadde relapsert eller refraktær AML og var forbehandlet med antracyklin, og som ble behandlet med en enkelt induksjonssyklus (syklus 1) med Vyxeos liposomal, ble hjertesykdommer (inkludert sinustakykardi, QT-forlengelse og redusert ejeksjonsfraksjon) observert. Flere andre langtidsstudier av behandling med antracyklin/antracenedion hos barn tyder på at det etter behandling med antracyklin/antracenedion kan forekomme kongestiv kardiomyopati med en latens på mange år (se pkt. 4.8).

Totale kumulative doser ikke-liposomal daunorubicin større enn 550 mg/m² har vært knyttet til en økt forekomst av behandlingsindusert kongestiv hjertesvikt. Denne grensen virker til å være lavere (400 mg/m²) hos pasienter som fikk strålebehandling av mediastinum. Sammenhengen mellom kumulative Vyxeos liposomal-doser og risikoen for kardiotoksisitet har ikke blitt fastslått. Total kumulativ eksponering for daunorubicin er beskrevet i tabellen nedenfor.

Tabell 2: Kumulativ eksponering for daunorubicin per Vyxeos liposomal-kur

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

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 kardiotoksisitet. Hjertefunksjonen bør overvåkes nøye.

Behandling med Vyxeos liposomal 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 liposomal. Mannlige pasienter og fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i 6 måneder etter siste dosen med Vyxeos liposomal (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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal oppsto ett tilfelle av ekstravasasjon, men det ble ikke sett vevsnekrose. Ekstravasasjon av legemiddel skal unngås ved administrering av Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal skal kun administreres intravenøst. Skal ikke administreres intramuskulært, intratekalt eller subkutant (se pkt. 4.2).

Vurdering av lever- og nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon kan øke risikoen for toksisitet i forbindelse med behandling med daunorubicin og cytarabin. Vurdering av leverfunksjon ved hjelp av kliniske laborietester anbefales før administrering av Vyxeos liposomal og regelmessig i løpet av behandlingen. Det er ingen erfaring med Vyxeos liposomal hos pasienter med serumbilirubin ved baseline på mer enn 50 mikromol/l eller terminal nyresvikt som behandles med dialyse. Vyxeos liposomal bør kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon dersom fordelene veier opp for risikoene (se pkt. 4.2).

Laborarietester

Vyxeos liposomal 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 liposomal, dersom fordelene veier opp for risikoene (se pkt. 6.1). Avbryt behandlingen med Vyxeos liposomal 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 liposomal. Ikke-levende eller inaktiverte 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 har blitt utført med Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal 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 kardiotoksisitet. Bruk av Vyxeos liposomal hos pasienter som tidligere har fått doksorubicin øker risikoen for kardiotoksisitet (se pkt. 4.4). Vyxeos liposomal 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 induert av samtidige terapier påvirke metabolismen, farmakokinetiske egenskaper, terapeutisk effekt og/eller toksisiteten til Vyxeos liposomal (se pkt. 5.2). Leverfunksjonen skal overvåkes oftere når Vyxeos liposomal 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 liposomal. 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 liposomal 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 liposomal.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Vyxeos liposomal hos gravide kvinner. Basert på resultater fra studier på dyr samt virkningsmekanismen til Vyxeos liposomal skal ikke Vyxeos liposomal 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 liposomal, 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 liposomal blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Fordi alvorlige bivirkninger av Vyxeos liposomal kan oppstå hos barn som ammes, bør mødre rådes til ikke å amme ved behandling med Vyxeos liposomal.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vyxeos liposomal har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet er blitt rapportert ved bruk av Vyxeos liposomal. 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 %), kardiotoxisitet (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 3: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter som er behandlet med Vyxeos liposomal (n=375)

Organklassesystem	Bivirkninger/frekvens (%)	Bivirkninger av grad 3-5/frekvens (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Infeksjon (78,1)	<u>Svært vanlige</u> Infeksjon (58,7)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Febril nøytropeni (63,5) <u>Vanlige</u> Trombocytopeni (4,5) Nøytropeni (3,7) Anemi (3,2)	<u>Svært vanlige</u> Febril nøytropeni (62,4) <u>Vanlige</u> Trombocytopeni (3,7) Nøytropeni (3,5) Anemi (2,1)
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Svært vanlige</u> Overfølsomhet (inkludert utslett) (66,9)	<u>Vanlige</u> Overfølsomhet (inkludert utslett) (9,1)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Vanlige</u> Tumorlysesyndrom (7,5)	<u>Vanlige</u> Tumorlysesyndrom (2,7)
Psykiatriske lidelser	<u>Svært vanlige</u> Søvnforstyrrelser (25,1) Angst (17,3) Delirium (15,5)	<u>Vanlige</u> Delirium (2,4) <u>Mindre vanlige</u> Søvnforstyrrelser (0,5)
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hodepine (32,3) Svimmelhet (23,2)	<u>Vanlige</u> Hodepine (1,1) <u>Mindre vanlige</u> Svimmelhet (0,8)

Organklassesystem	Bivirkninger/frekvens (%)	Bivirkninger av grad 3-5/frekvens (%)
Øyesykdommer	<u>Svært vanlige</u> Nedsatt synsfunksjon (10,4)	<u>Mindre vanlige</u> Nedsatt synsfunksjon (0,3)
Hjertesykdommer	<u>Svært vanlige</u> Kardiotoksisitet (72) Arytmi ^a (30,4) Brystsmerter (17,6)	<u>Svært vanlige</u> Kardiotoksisitet (18,7) <u>Vanlige</u> Arytmi ^a (4,3) Brystsmerter (1,9)
Karsykdommer	<u>Svært vanlige</u> Blødning (69,1) Hypotensjon (23,7) Hypertensjon (17,3)	<u>Svært vanlige</u> Blødning (13,1) <u>Vanlige</u> Hypertensjon (6,9) Hypotensjon (4,5)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Dyspné (36,5) Hoste (33,9) Pleuravæske (13,9)	<u>Svært vanlige</u> Dyspné (13,1) <u>Mindre vanlige</u> Pleuravæske (0,8)
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Kvalme (51,7) Diaré/kolitt (49,9) Mukositt (49,9) Forstoppelse (42,7) Abdominale smerter (36,3) Redusert matlyst (33,9) Oppkast (27,7) <u>Vanlige</u> Dyspepsi (9,6)	<u>Vanlige</u> Diaré/kolitt (6,1) Abdominale smerter (2,9) Mukositt (2,1) Redusert matlyst (1,6) Forstoppelse (1,1) Kvalme (1,1) <u>Mindre vanlige</u> Dyspepsi (0,5) Oppkast (0,3)
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> Pruritus (17,3) Hyperhidrose (10,1) <u>Vanlige</u> Nattesvette (8,3) Alopesi (3,2) <u>Mindre vanlige</u> Palmar-plantar erytrodysestesi (0,8)	<u>Mindre vanlige</u> Hyperhidrose (0,3)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskel- og skjelettsmerter (44,5)	<u>Vanlige</u> Muskel- og skjelettsmerter (5,1)
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Svært vanlige</u> Nedsatt nyrefunksjon (10,4)	<u>Vanlige</u> Nedsatt nyrefunksjon (6,4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Ødem (52,3) Fatigue (46,4) Frysninger (31,2) Pyreksi (29,6)	<u>Svært vanlige</u> Fatigue (10,4) <u>Vanlige</u> Pyreksi (3,2) Ødem (2,7) <u>Mindre vanlige</u> Frysninger (0,3)

^a Under arythmi faller atrieflimmer, bradykardi, og den mest vanlige formen for hjertearythmi var takykardi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

På grunn av nøytropenien som opptrer i forbindelse med Vyxeos liposomal, 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 liposomal, 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 liposomal (se pkt. 4.4).

Kardiotoksisitet

Kliniske studier med Vyxeos liposomal viste tilfeller av kardiotoksisitet. De hyppigste alvorlige bivirkningene som ble meldt var redusert ejeksjonsfraksjon 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 liposomal. 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).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til Vyxeos liposomal hos 38 pediatriske pasienter med relapsert AML i studien AAML 1421 så ut til å være generelt lik den som ble observert i den godkjente indikasjonen hos voksne med nylig behandlet AML behandlet med Vyxeos liposomal (se pkt. 4.2). I studien AAML 1421 ble det hos pediatriske pasienter observert bivirkninger som var forskjellige fra eller mer alvorlige enn de som ble sett hos voksne (med de begrensninger som sammenligninger på tvers av studier innebærer), og som inkluderte makulopapulære utslett (47,4 %), QT-forlengelse på EKG (28,9 %), tidlig inntreden av kardiotoksisitet (definert som > 10 % reduksjon av LVEF til endelig LVEF < 50 % LVEF; 21,0 %), alvorlig hypokalemi (13,2 %), hyperglykemi (7,9 %) og ALAT-økning (7,9 %). Hypertensjon ble observert hos 18,2 % av disse pediatriske pasientene.

Ingen pediatriske langtidssikkerhetsdata utover studiens varighet (26 måneder) er tilgjengelige. Det er derfor ingen pediatriske sikkerhetsdata om den langvarige kardiotoksisiteten til Vyxeos liposomal, inkludert langvarig kardiotoksisitet når det brukes i doser som overstiger den maksimale kumulative

levetidsdosen av antracyklin. Det er ingen data om effekten av behandling med Vyxeos liposomal på vekst og modning.

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 liposomal, 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, cytarabin og daunorubicin: ATC-kode: L01X Y01

Virkningsmekanisme

Vyxeos liposomal 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 antimitotisk 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 liposomal har en lang halveringstid i plasma etter intravenøs infusjon. Mer enn 99 % av daunorubicin og cytarabin i plasma holder seg innkapslet i liposomene. Vyxeos liposomal avgir over lengre tid en synergisk kombinasjon av daunorubicin og cytarabin til leukemiske celler. Data fra dyrestudier viser at Vyxeos liposomal-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 liposomal-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 liposomal hos voksne i behandlingen av nylig diagnostisert AML ble vurdert i én kontrollert klinisk studie (studie 301), og effekten av Vyxeos liposomal hos pediatriske pasienter i behandlingen av relapsert AML ble vurdert i én klinisk studie, AAML 1421.

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 liposomal 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 myelomonocytteukemi-AML (CMMoL AML) med medisinsk dokumentert MDS eller CMMoL før overgang til AML, og *de novo* AML med endringer i karyotype som er typiske for myelodysplasi (i overensstemmelse med WHO-kriterier fra 2008).

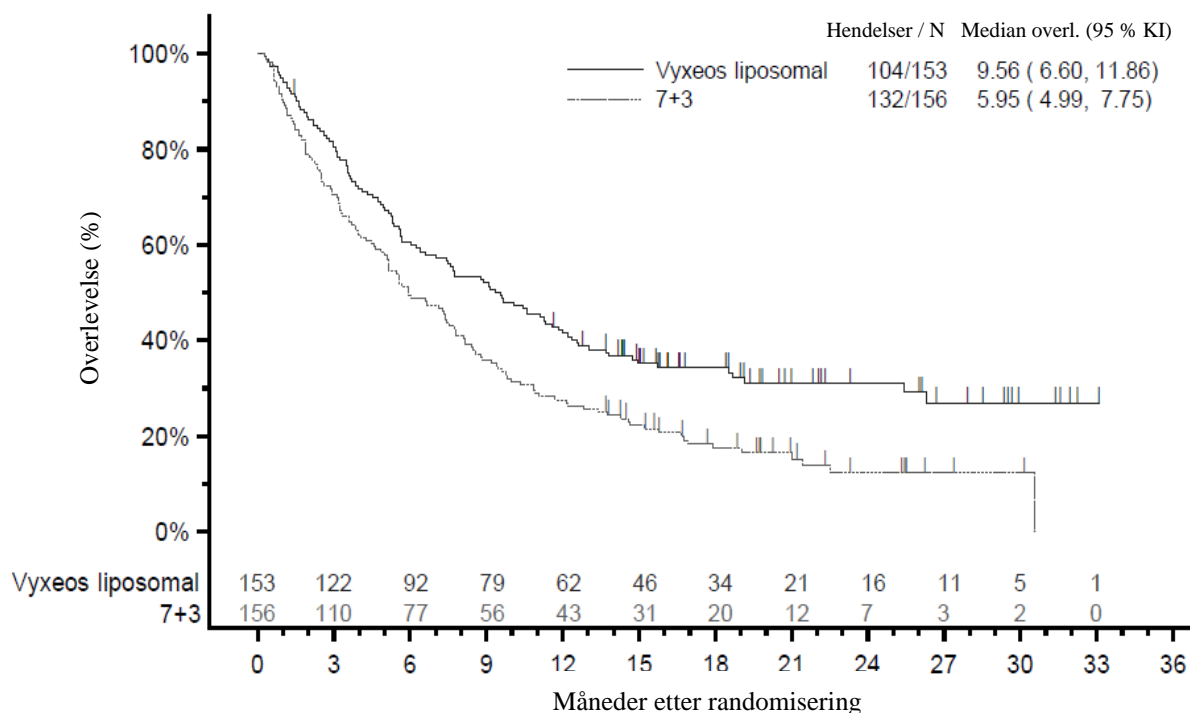
Studien besto av 2 faser: 1) behandlingsfasen hvor pasientene fikk opptil 2 induksjonskurer og 2 konsolideringskurer, og 2) en oppfølgingsfase som begynte 30 dager etter siste induksjons- eller konsolideringskur og fortsatte til opptil 5 år etter randomisering. Antall induksjoner og konsolideringer hos en pasient var avhengig av komplett respons (CR) eller komplett respons med delvis hematologisk restitusjon (CRi), bekreftet ved hjelp av en benmargsprøve. Vyxeos liposomal ble kun i kliniske studier administrert intravenøst med en dose på 100 enheter/m²/dag (tilsvarende 44 mg/100 mg/m²) 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 liposomal-dosen redusert til 65 enheter/m²/dag (tilsvarende 29 mg/65 mg/m²) på dag 1 og 3. I 7+3-armen besto første induksjon av cytarabin 100 mg/m²/dag på dag 1 til og med 7 ved hjelp av kontinuerlig infusjon samt daunorubicin 60 mg/m²/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 liposomal, 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal-gruppen, og 25 % (39/156) i kontrollgruppen.

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



Tabell 4: Effektresultater for studie 301

	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
Total overlevelse		
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) ^a	0,005	
Overlevelse uten hendelser		
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) ^a	0,021	
Komplett respons-rate		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds-ratio (95 % KI)	1,69 (1,03–2,78)	
p-verdi (2-sidig) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds-ratio (95 % KI)	1,77 (1,11–2,81)	
p-verdi (2-sidig) ^b	0,016	

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

^a p-verdi fra stratifisert log-rank-test, stratifisert etter alder og AML-undergruppe

^b p-verdi fra stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifisert etter alder og AML-undergruppe

Oppfølging etter 60 måneder

Overlevelseshraten etter 60 måneder var høyere for Vyxeos liposomal-behandlingsgruppen (18 %) enn for 7+3-behandlingsgruppen (8 %); hasardratio var 0,70, 95 % KI = 0,55–0,91.

Pediatriisk populasjon

Relapsert AML

Effekten av Vyxeos liposomal som et enkelt legemiddel ble vurdert i en fase 1/2, enarmet studie (AAML 1421) som ble utført for å vurdere sikkerheten og effekten av Vyxeos liposomal hos 38 pediatriske og unge voksne pasienter i alderen 1–21 år med AML i første relaps.

Studiebehandlingen bestod av én induksjonssyklus med Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m² administrert intravenøst over 90 minutter på dag 1, 3 og 5 etterfulgt av fludarabin, cytarabin og G-CSF (FLAG) i syklus 2. Pasientenes medianalder var 11 år (intervall, 1–21 år). Åtte (21 %) av pasientene var mellom 18 og 21 år. Pasienter som fikk > 450 mg/m² daunorubicinekvivalenter, ble utelukket fra studien.

Det primære endepunktet var den totale responsraten (definert som CR eller CRp) etter Vyxeos liposomal (syklus 1) etterfulgt av FLAG (syklus 2). Den totale responsraten var 68 % (90 % Clopper-Pearson KI: 53 % til 80 %). Etter syklus 1 hadde 16 (43 %) pasienter en behandlingsrespons på CR + CRp, inkludert 14 (38 %) pasienter som oppnådde CR, og basert på de 7 pasientene med tilgjengelige relapsdata var medianvarigheten av CR 284 dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til daunorubicin og cytarabin, administrert som Vyxeos liposomal, ble undersøkt hos voksne pasienter som fikk en dose daunorubicin på 44 mg/m² og en dose cytarabin på 100 mg/m², 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_{max}) 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 liposomal, synes liposomene å kunne styre sin distribusjon til vev og eliminasjonshastighet. Derfor sørger Vyxeos liposomal, i motsetning til ikke-liposomale legemidler som har tydelig forskjellig clearance (CL), distribusjonsvolum (V) og terminal halveringstid ($t_{1/2}$), 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 m² til 59 mg/134 mg per m² (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 liposomal-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 liposomal, frie baser som er innkapslet i liposomer. Profiler som viser plasmakonsentrasjoner mot tid for 13 til 26 pasienter som fikk Vyxeos liposomal 100 enheter/m² (tilsvarende 44 mg/m² daunorubicin og 100 mg/m² cytarabin) på dag 1, 3 og 5 viser at gjennomsnittlig AUC_{last} 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 liposomal-administrasjon tyder på at mesteparten av totalmengden daunorubicin og cytarabin i blodløpet er innkapslet i Vyxeos liposomal-liposomene, hvor de ikke er tilgjengelig for metaboliserende enzymer.

Eliminasjon

Vyxeos liposomal 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

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble ingen klinisk betydningsfulle effekter på clearance- og volumparameterne til daunorubicin og cytarabin basert på alder (1 til 81 år), kjønn, rase, kroppsvekt, BMI og antall hvite blodceller observert.

Pediatrik populasjon

Dosenormalisert gjennomsnittlig eksponering for total daunorubicin og cytarabin som ble observert hos pediatriske pasienter etter 59 mg/135 mg/m², var sammenlignbar med dem for daunorubicin og cytarabin etter 44 mg/100 mg/m² hos voksne.

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

En egen studie for å vurdere virkningen av moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til Vyxeos liposomal og en populasjonsfarmakokinetisk analyse med data fra kliniske studier hos pasienter med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon viste ingen signifikant forskjell i clearance av daunorubicin eller cytarabin hos pasienter med allerede eksisterende lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med en normal nyrefunksjon ved baseline. De mulige effektene av terminal nyresvikt som behandles med dialyse, på farmakokinetikken til daunorubicin og cytarabin administrert som Vyxeos liposomal er ikke kjent (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering av Vyxeos liposomal ble testet i toksisitetstester med to sykluser intravenøs infusjon med en restitusjonsperiode på 28 dager på rotter og hunder. Bivirkninger av Vyxeos liposomal forekom ved alle dosenivåene (lave til ingen sikkerhetsmarginer basert på systemiske eksponeringer) og var stort sett konsistente med de som er dokumentert for ikke-liposomal daunorubicin og/eller cytarabin med hovedsakelig gastrointestinale og hematologiske funn. 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 utføre en integrert vurdering av sikkerhetsfarmakologien for Vyxeos liposomal.

Ingen studier av gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet har blitt utført med Vyxeos liposomal. Imidlertid er studier med de enkelte legemidlene tilgjengelige.

Gentoksisitet

Cytarabin eller dets aktive metabolitt Ara-C var mutagent (bakteriell mutagenitetstest) og klastogent (kromosomavvik og SCE i humane leukocytter) *in vitro* og *in vivo* (kromosomavvik og SCE-test hos gnagere). Cytarabin forårsaket *in vitro* transformasjon av embryoceller hos hamstre og H43-celler hos rotter og var klastogent for meiotiske celler. Daunorubicin var mutagent (bakteriell mutagenitetstest, V79-hamstercelletest) og klastogent *in vitro* (CCRF CEM humane lymfoblaster) og *in vivo* (SCE-test i benmarg hos mus).

Karsinogenisitet

Studier med cytarabin ble ikke identifisert. Publiserte data med Ara-C, den aktive metabolitten til cytarabin, gav ikke evidens på karsinogenisitet. Publiserte data med daunorubicin tyder på mulig tumorigenisitet hos rotter etter enkeltdoser på 5 mg/kg eller 10 mg/kg (0,68 til 1,4 ganger human dose, basert på mg/m²). IARC Working Group (IARC 2000) klassifiserte daunorubicin i gruppe 2B (muligens karsinogene for mennesker).

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Cytarabin var embryotoksisk hos mus og teratogent hos mus og rotter ved administrasjon under organogenese. Cytarabin forårsaket også avvik i spermiehoder hos mus og hemmet spermatogenese hos rotter. En enkeltdose med cytarabin hos rotter, administrert på dag 14 av drektigheten, reduserte prenatal og postnatal hjernestørrelse og forårsaket permanent nedsatt læreevne. Daunorubicin var embryotoksisk og forårsaket fostermisdannelser når det ble gitt i perioden med organogenese hos rotter. Daunorubicin forårsaket testikulær atrofi og total aplasi av spermatocytter i sædrørene hos hunder.

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

36 måneder.

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 fortykning 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.

Maksimal kombinert oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel i hetteglasset og rekonstituert legemiddel som er fortynnet i en infusjonspose, er opptil 4 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

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

For 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 pakkingsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vyxeos liposomal er et cytotoksisk 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 cytotoksiske legemidler.

Instruksjoner for tilberedning

- Bestem dosen og antall Vyxeos liposomal-hetteglass basert på den enkelte pasientens kroppsoverflate, som beskrevet i pkt. 4.2.
- Ta det aktuelle antallet hetteglass med Vyxeos liposomal ut av kjøleskapet, og la de nå romtemperatur (15 °C til 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 °C til 8 °C) i opptil 4 timer.
- Etter oppbevaring av rekonstituert legemiddel i hetteglasset i opptil 4 timer ved 2 °C til 8 °C i stående stilling, må det rekonstituerte legemidlet umiddelbart fortynnes til en infusjonsoppløsning og kjøres i infusjonstiden på 90 minutter.
 - Rekonstituert legemiddel i hetteglasset og rekonstituert legemiddel som er fortynnet til en infusjonsoppløsning, er stabilt i en maksimal kombinert oppbevaringstid på opptil 4 timer ved oppbevaring ved 2 °C til 8 °C. Stabilitetsperioden på 4 timer for det rekonstituerte

- legemidlet i hetteglasset tillater ikke en ytterligere stabilitetsperiode på 4 timer etter at aktuell dose fra det rekonstituerte hetteglasset er fortynnet til infusjonsoppløsning.
- Stabilitetsperioden på 4 timer når rekonstituert legemiddel, som er fortynnet i infusjonsposen, oppbevares ved 2 °C til 8 °C, omfatter ikke tiden som kreves for rekonstituering eller infusjonstiden på 90 minutter.
 - Den fortynnede infusjonsoppløsningen må umiddelbart infunderes i infusjonstiden på 90 minutter etter stabilitetsperioden på opptil 4 timer.
- Beregn nødvendig volum av rekonstituert Vyxeos liposomal ved hjelp av følgende formel: [nødvendig volum (ml) = daunorubicin-dose (mg/m²) x pasientens kroppsoverflate (m²)/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 liposomal 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 fortynnede infusjonsoppløsningen ikke brukes med en gang, skal den oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 4 timer.
 - Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen etter nedkjølingen.

Instruksjoner for administrasjon

- Vyxeos liposomal skal ikke blandes med, eller administreres i samme infusjonspose som andre legemidler.
- Vyxeos liposomal administreres ved hjelp av en kontinuerlig intravenøs infusjon over 90 minutter med en infusjonspumpe gjennom et sentralt venekateter eller et perifert innlagt sentralt kateter. Et in-line membranfilter kan brukes til intravenøs infusjon av Vyxeos liposomal, forutsatt at filteret har en minste porediameter på 15 µm eller mer.
- 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 cytotoxiske 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 cytotoxiske 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

11/2022

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
daunorubicin/cytarabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: distearoylfosfatidylkolin, distearoylfosfatidylglyserol, kolesterol, kobberglukonat,
trolamin og sukrose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

2 hetteglass

5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares stående.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
daunorubicin/cytarabin
Til i.v.-bruk etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Cytostatikum

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning daunorubicin og cytarabin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vyxeos liposomal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Vyxeos liposomal
3. Hvordan du får Vyxeos liposomal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vyxeos liposomal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vyxeos liposomal er og hva det brukes mot

Hva Vyxeos liposomal er

Vyxeos liposomal hører til en gruppe legemidler som heter «antineoplastiske midler» og brukes mot kreft. Det inneholder to virkestoffer: «daunorubicin» og «cytarabin», i form av små partikler som heter «liposomer». Disse virkestoffene virker på forskjellige måter for å drepe kreftceller ved å stoppe cellene fra å vokse og dele seg. Innpakking i liposomer sørger for en lengre virkningstid i kroppen og hjelper dem i å komme inn i og drepe kreftcellene.

Hva Vyxeos liposomal brukes mot

Vyxeos liposomal brukes i behandlingen av pasienter som nylig har fått diagnosen akutt myelogen leukemi (AML, en krefttype i de hvite blodcellene). Det gis når leukemien har blitt forårsaket av tidligere behandling (dette kalles terapirelatert AML) eller når det finnes visse endringer i benmargen (dette kalles AML med «myelodysplasi-relaterte forandringer»).

2. Hva du må vite før du får Vyxeos liposomal

Du skal ikke få Vyxeos liposomal

- dersom du er allergisk overfor virkestoffene (daunorubicin eller cytarabin) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen vil overvåke deg under behandlingen. Snakk med lege eller sykepleier før du får Vyxeos liposomal:

- dersom du har et lavt antall blodplater, røde blodceller eller hvite blodceller (du må avgi en blodprøve før behandlingen starter). Dersom dette gjelder for deg:
 - kan legen din gi deg et legemiddel som hindrer at du får infeksjoner.
 - skal legen din sjekke deg under behandlingen for å se om du får infeksjoner.
- dersom du noen gang har hatt et hjerteproblem eller hjerteinfarkt, eller noen gang har brukt kreftlegemidler som kalles «antracykliner». Dersom dette gjelder for deg, kan legen din gjøre en hjerteundersøkelse både før oppstart og under behandlingen.
- dersom du tror du kan være gravid. Du skal bruke sikker prevensjon for å unngå at du (eller din partner) blir gravid i løpet av behandlingen, og i 6 måneder etter den siste dosen.

- dersom du får allergiske reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner). Legen din kan utsette eller stoppe behandlingen, eller senke hastigheten på infusjonen hvis du får en overfølsomhetsreaksjon.
- dersom du har hatt nyre- eller leverproblemer. Legen vil overvåke deg under behandlingen.
- dersom du noen gang hatt en lidelse som heter Wilsons sykdom eller andre lidelser som har med kobber å gjøre. Dette er fordi Vyxeos liposomal inneholder et stoff som heter «kobberglukonat».
- dersom du skal få en vaksine.

Under behandlingen vil legen din overvåke din allmenntilstand, og kan også gi deg andre legemidler for å gjøre behandlingen bedre, både før og samtidig med at du får Vyxeos liposomal. Dersom noe av dette gjelder for deg, eller du ikke er sikker, skal du rådføre deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Vyxeos liposomal.

Barn og ungdom

Vyxeos liposomal er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Vyxeos liposomal

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Vyxeos liposomal kan endre måten andre legemidler virker på. Andre legemidler kan også ha en effekt på hvordan Vyxeos liposomal virker.

Spesielt må du fortelle legen eller sykepleieren hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- kreftlegemidler som kan påvirke hjertefunksjonen, slik som doksorubicin
- legemidler som kan ha en effekt på leveren

Graviditet og amming

Vyxeos liposomal kan være skadelig for fosteret, derfor skal det ikke brukes under graviditet. Bruk sikker prevensjon under og i 6 måneder etter behandling. Dersom du blir gravid i løpet av behandlingen, skal du fortelle dette til legen med en gang.

Du bør ikke amme under behandling med Vyxeos liposomal, fordi det kan være skadelig for barnet.

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trett eller svimmel etter å ha fått Vyxeos liposomal. Dersom dette skjer skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan du får Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal skal gis av en lege eller sykepleier som har erfaring med behandling av AML.

- Det gis som et drypp (infusjon) i en blodåre.
- Infusjonen gis over en periode på 1 ½ time (90 minutter).

Legen og sykepleieren bestemmer dosen du skal få basert på din høyde og vekt. Behandlingen gis i kurer. Hver kur gis som en egen infusjon og kan gis med flere ukers mellomrom.

Først får du én behandlingskur. Deretter bestemmer legen om du skal få flere behandlingskurer, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen og om du får bivirkninger. Legen vurderer etter hver kur hvordan du reagerer på behandlingen.

- I den første kuren får du en infusjon på dag 1, 3 og 5.
- I eventuelle påfølgende kurer får du en infusjon på dag 1 og 3. Dette gjentas om nødvendig.

Under behandlingen med Vyxeos liposomal vil legen ta regelmessige blodprøver for å se hvordan du reagerer på behandlingen, og hvordan du tåler den. Legen kan også sjekke hjertet ditt, ettersom Vyxeos liposomal kan ha en påvirkning på hjertet.

Dersom du får for mye av Vyxeos liposomal

Du får dette legemidlet på sykehuset av en lege eller sykepleier. Det er ikke sannsynlig at du får for mye, men si fra til legen eller sykepleieren hvis du er bekymret.

Dersom du ikke kommer til en avtale

Ta så fort som mulig kontakt med legen eller sykepleieren.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger som kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer (svært vanlig)

Vyxeos liposomal kan redusere antall hvite blodceller, som bekjemper infeksjoner, og blodcellene som bidrar til at blodet koagulerer (blodplater). Dette fører til blødningslidelser som neseblod og at man lett får blåmerker. Vyxeos liposomal kan også forårsake hjerteproblemer og skade hjertemuskelen.

Derfor **skal du si fra til legen umiddelbart** hvis du opplever:

- feber, frysninger, sår hals, hoste, munnsår, eller andre tegn på infeksjon
- blødning eller blåmerker uten at du har blitt skadet
- brystmerter eller smerter i benet
- kortpustethet

Si fra til legen umiddelbart hvis du får noen av ovennevnte bivirkninger.

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- nedgang i antall blodplater (celler som bidrar til at blodet koagulerer), noe som kan forårsake blåmerker eller blødninger
- feber, ofte sammen med andre tegn på en infeksjon, forårsaket av svært få hvite blodceller (febril nøytropeni)
- lav, høy eller uregelmessig puls, brystmerter (noe som kan være tegn på infeksjon)
- synsproblemer, tåkesyn
- smerter eller hevelse i vevet som kler fordøyelsessystemet innvendig (mukositt), eller smerter i mageregionen, forstoppelse, dårlig matlyst, diaré, kvalme (uvelhet) eller oppkast
- rødhet i huden, hudutslett, muskelsmerter, hodepine, knokkelsmerter, leddsmerter, tretthet (fatigue), generell hevelse, inkludert hevelser i armer og ben
- hodepine, svimmelhet, forvirring, søvnproblemer, angst
- nyresvikt
- kortpustethet, hoste, væske i lungene
- kløe
- blødning
- økt blodtrykk eller et fall i blodtrykk
- frysninger, lav kroppstemperatur, eller høy kroppstemperatur
- økt svetting

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- nedgang i antall røde blodceller (blodmangel/anemi) og dermed tretthet og svakhet
- nyresvikt og avvikende blodprøveresultater som følge av massiv død av kreftceller (tumorlysesyndrom)
- magekramper eller luft i magen
- mye svetting om natten
- hårtap

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- nummenhet og utslett i hender og føtter (palmar-plantar erytrodysestesi)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vyxeos liposomal

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
- Hetteglasset skal oppbevares i ytteresken for å beskytte mot lys.
- Oppbevares stående.
- Etter rekonstituering skal hetteglassene oppbevares stående i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i opptil 4 timer.
- Etter fortynning skal oppløsningen i infusjonsposer oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i opptil 4 timer. Maksimal kombinert oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel i hetteglasset som holdes i stående stilling, og rekonstituert legemiddel etter fortynning i infusjonspose, skal ikke overstige 4 timer. Infusjonstiden på 90 minutter kommer i tillegg til oppbevaringstiden på opptil 4 timer.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i den fortynnede oppløsningen.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vyxeos liposomal

- Virkestoffer er daunorubicin og cytarabin. Hvert hetteglass på 50 ml 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.
- Andre innholdsstoffer er distearoylfosfatidylkolin, distearoylfosfatidylglyserol, kolesterol, kobberglukonat, trolamin og sukrose.

Hvordan Vyxeos liposomal ser ut og innholdet i pakningen

Vyxeos liposomal er et mørklilla pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som leveres i et hetteglass.

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Irland

Tlf.: +353 1 968 1631

(lokalt telefonnummer i Irland)

(utenfor Irland kan internasjonale samtaleavgifter påløpe)

E-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert 03/2022.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vyxeos liposomal er et cytotoxisk legemiddel. Det skal håndteres med relevante forholdsregler og passende destruksjonsprosedyrer skal følges. Produktet er kun til engangsbruk. Det inneholder ingen konserveringsmidler. Ikke anvendt legemiddel skal ikke lagres for senere bruk.

Instruksjoner for tilberedning

- Bestem dosen og antall Vyxeos liposomal-hetteglass basert på den enkelte pasientens kroppsoverflate, som beskrevet i pkt. 4.2.
- Ta det aktuelle antallet hetteglass med Vyxeos liposomal ut av kjøleskapet, og la de nå romtemperatur (15 °C til 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 timer 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 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 °C til 8 °C) i opptil 4 timer.
- Etter oppbevaring av rekonstituert legemiddel i hetteglasset i opptil 4 timer ved 2 °C til 8 °C i stående stilling, må det rekonstituerte legemidlet umiddelbart fortynnes til en infusjonsoppløsning og kjøres i infusjonstiden på 90 minutter.
 - Rekonstituert legemiddel i hetteglasset og rekonstituert legemiddel som er fortynnet til en infusjonsoppløsning, er stabilt i en maksimal kombinert oppbevaringstid på opptil 4 timer ved oppbevaring ved 2 °C til 8 °C. Stabilitetsperioden på 4 timer for det rekonstituerte legemidlet i hetteglasset tillater ikke en ytterligere stabilitetsperiode på 4 timer etter at aktuell dose fra det rekonstituerte hetteglasset er fortynnet til infusjonsoppløsning.

- Stabilitetsperioden på 4 timer når rekonstituert legemiddel, som er fortynnet i infusjonsposen, oppbevares ved 2 °C til 8 °C, omfatter ikke tiden som kreves for rekonstituering eller infusjonstiden på 90 minutter.
- Den fortynnede infusjonsoppløsningen må umiddelbart infunderes i infusjonstiden på 90 minutter etter stabilitetsperioden på opptil 4 timer.
- Beregn nødvendig volum av rekonstituert Vyxeos liposomal ved hjelp av følgende formel: [nødvendig volum (ml) = daunorubicin-dose (mg/m²) x pasientens kroppsoverflate (m²)/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 liposomal 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 °C til 8 °C) i opptil 4 timer.
- Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen etter nedkjølingen.

Instruksjoner for administrasjon

- Vyxeos liposomal skal ikke blandes med, eller administreres i samme infusjonspose som andre legemidler.
- Vyxeos liposomal administreres ved hjelp av en kontinuerlig intravenøs infusjon over 90 minutter med en infusjonspumpe gjennom et sentralt venekateter eller et perifert innlagt sentralt kateter. Et in-line membranfilter kan brukes til intravenøs infusjon av Vyxeos liposomal, forutsatt at filteret har en minste porediameter på 15 µm eller mer.
- Skyll infusjonssettet etter administrasjon med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injeksjonsvæsker.

Destruering

Dette legemidlet kan utgjøre en mulig risiko for miljøet på grunn av den cytotoxiske og antimitotiske virkningen, noe som kan føre til mulig påvirkning av reproduksjonsevnen. Alt utstyr som brukes for 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 cytotoxiske midler.