

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vyxeos liposomal 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. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Purpurfärgad, frystorkad kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Tabell 1: Dos och schema för Vyxeos liposomal

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

Rekommenderat doseringsschema för induktion av remission

Det rekommenderade doseringsschemat för Vyxeos liposomal är 44 mg/100 mg/m², 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 liposomal är 29 mg/65 mg/m², 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 neutrofilital (ANC) > 500/μl och trombocytital 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal ska sättas ut permanent. Patienter ska övervakas tills symtomen försvinner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Glömd dos

Om den planerade dosen Vyxeos liposomal 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 liposomal 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]), måttlig (CrCL 30 ml/min till 59 ml/min) eller gravt (CrCL < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion. Det saknas erfarenhet av Vyxeos liposomal hos patienter med terminal njursjukdom som behandlas med dialys (se avsnitt 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 liposomal hos patienter med nedsatt leverfunktion och en bilirubinnivå som överstiger 50 µmol/l. Vyxeos liposomal 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).

Pediatrisk population

Utänför de godkända indikationerna har Vyxeos liposomal studerats hos barn och unga vuxna patienter i åldern 1–21 år med recidiverande AML. På grund av den begränsade storleken på dessa prövningar går det inte att dra några slutsatser om att nyttan med användningen överväger riskerna. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

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

Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal. Allvarliga eller dödliga blödningshändelser, inklusive dödliga blödningar i centrala nervsystemet (CNS) som associerats med svår trombocytopeni, har uppstått hos patienter behandlade med Vyxeos liposomal. Blodstatus ska bedömas vid baseline och patienterna ska övervakas noggrant under behandling med Vyxeos liposomal för eventuella kliniska komplikationer på grund av myelosuppression. På grund av Vyxeos liposomal 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 antracyclinbehandling. 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.

I två enarmade studier där 65 barn med recidiverande eller refraktär AML som tidigare behandlats med antracyclin behandlades med en induktionscykel (cykel 1) med Vyxeos liposomal observerades hjärtsjukdomar (inklusive sinustakykardi, QT-förlängning och minskad ejektionsfraktion). Flera andra långtidsstudier av behandling med antracyclin/antracendion hos barn tyder på att kongestiv kardiomyopati med en latens på många år kan förekomma (se avsnitt 4.8).

Totala kumulativa doser av icke-liposomal daunorubicin som överstiger 550 mg/m² har associerats med en ökad incidens av behandlingsinducerad hjärtsvikt. Denna gräns tycks vara lägre (400 mg/m²) hos patienter som har fått strålningsbehandling av mediastinum. Förhållandet mellan kumulativ Vyxeos liposomal-dos och risken för kardiotoxicitet har inte fastställts. Total kumulativ exponering för daunorubicin har beskrivits i tabellen nedan.

Tabell 2: Kumulativ exponering av daunorubicin per Vyxeos liposomal-kur

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

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 liposomal 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 liposomal. Manliga patienter och fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandling och under 6 månader efter den sista dosen av Vyxeos liposomal (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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal inträffade extravasering vid ett tillfälle, men ingen nekros observerades. Försiktighet ska iaktas för att säkerställa att det inte sker någon extravasering av läkemedel när Vyxeos liposomal administreras. Vyxeos liposomal ska bara administreras intravenöst. Administrera det inte intramuskulärt, intratekalt eller subkutant (se avsnitt 4.2).

Bedömning av lever- och njurfunktion

Nedsatt leverfunktion kan öka risken för toxicitet som associeras med daunorubicin och cytarabin. Utvärdering av leverfunktion med konventionella kliniska laborietester rekommenderas före administrering av Vyxeos liposomal och regelbundet under behandling. Det saknas erfarenhet av Vyxeos liposomal hos patienter med bilirubin i serum över 50 µmol/l vid baseline eller terminal njursjukdom som behandlas med dialys. Vyxeos liposomal ska bara användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion om nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.2).

Laboratorieprover

Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal hos patienter med tecken eller symtom på akut koppartoxicitet.

Immunosuppressiva effekter/ökad infektionskänslighet

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som är immunsupprimerade av kemoterapeutiska medel kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med ett levande vaccin ska undvikas till patienter som får Vyxeos liposomal. 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 liposomal. Administreringen av daunorubicin och cytarabin i Vyxeos liposomal beredning förväntas minska risken för interaktioner eftersom systemiska

fria koncentrationer av daunorubicin och cytarabin är mycket lägre än vid administrering som den icke-liposomal beredningen.

Kardiotoxiska medel

Samtidig användning av kardiotoxiska medel kan öka risken för kardiotoxicitet. Användning av Vyxeos liposomal till patienter som tidigare har fått doxorubicin ökar risken för kardiotoxicitet (se avsnitt 4.4). Administrera inte Vyxeos liposomal 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 liposomal (se avsnitt 5.2). Leverfunktion ska övervakas oftare när Vyxeos liposomal 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 liposomal. 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 liposomal 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 liposomal.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Vyxeos liposomal i gravida kvinnor. Baserat på resultat från djurstudier och läkemedlets verkningsmekanism ska Vyxeos liposomal 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 liposomal, 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 liposomal utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken att Vyxeos liposomal framkallar allvarliga biverkningar hos ammande barn, ska kvinnor rådas att inte amma under behandling med Vyxeos liposomal.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vyxeos liposomal har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har rapporterats vid användning av Vyxeos liposomal. 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 3: Biverkningar rapporterade i kliniska studier hos patienter behandlade med Vyxeos liposomal (n=375)

Organsystemklass	Biverkningar/frekvens (%)	Biverkningar av grad 3-5/frekvens (%)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Infektion (78,1)	Mycket vanliga Infektion (58,7)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Febril neutropeni (63,5) Vanliga Trombocytopeni (4,5) Neutropeni (3,7) Anemi (3,2)	Mycket vanliga Febril neutropeni (62,4) Vanliga Trombocytopeni (3,7) Neutropeni (3,5) Anemi (2,1)
Immunsystemet	Mycket vanliga Överkänslighet (inklusive utslag) (66,9)	Vanliga Överkänslighet (inklusive utslag) (9,1)
Metabolism och nutrition	Vanliga Tumörlyssyndrom (7,5)	Vanliga Tumörlyssyndrom (2,7)
Psykiska störningar	Mycket vanliga Sömnstörningar (25,1) Ångest (17,3) Delirium (15,5)	Vanliga Delirium (2,4) Mindre vanliga Sömnstörningar (0,5)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Huvudvärk (32,3) Yrsel (23,2)	Vanliga Huvudvärk (1,1) Mindre vanliga Yrsel (0,8)
Ögon	Mycket vanliga Synnedsättning (10,4)	Mindre vanliga Synnedsättning (0,3)

Organsystemklass	Biverkningar/frekvens (%)	Biverkningar av grad 3-5/frekvens (%)
Hjärtat	Mycket vanliga Kardiotoxicitet (72) Arytmi ^a (30,4) Bröstsmärta (17,6)	Mycket vanliga Kardiotoxicitet (18,7) Vanliga Arytmi ^a (4,3) Bröstsmärta (1,9)
Blodkärl	Mycket vanliga Blödning (69,1) Hypotoni (23,7) Hypertoni (17,3)	Mycket vanliga Blödning (13,1) Vanliga Hypertoni (6,9) Hypotoni (4,5)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Dyspné (36,5) Hosta (33,9) Vätskeutgjutning i lungsäcken (13,9)	Mycket vanliga Dyspné (13,1) Mindre vanliga Vätskeutgjutning i lungsäcken (0,8)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Illamående (51,7) Diarré/kolit (49,9) Mukosit (49,9) Förstoppning (42,7) Buksmärta (36,3) Nedsatt aptit (33,9) Kräkningar (27,7) Vanliga Dyspepsi (9,6)	Vanliga Diarré/kolit (6,1) Buksmärta (2,9) Mukosit (2,1) Nedsatt aptit (1,6) Förstoppning (1,1) Illamående (1,1) Mindre vanliga Dyspepsi (0,5) Kräkningar (0,3)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Klåda (17,3) Överdriven svettning (10,1) Vanliga Nattliga svettningar (8,3) Alopeci (3,2) Mindre vanliga Palmoplantart erytrodysestesisyndrom (0,8)	Mindre vanliga Överdriven svettning (0,3)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Muskuloskeletal smärta (44,5)	Vanliga Muskuloskeletal smärta (5,1)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga Njursvikt (10,4)	Vanliga Njursvikt (6,4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Ödem (52,3) Trötthet (46,4) Frossa (31,2) Feber (29,6)	Mycket vanliga Trötthet (10,4) Vanliga Feber (3,2) Ödem (2,7) Mindre vanliga Frossa (0,3)

^a Arytmitermer 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 liposomal 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 liposomal 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 blödningshändelser som ledde till utsättning var 0. Incidensen av dödliga blödningshändelser var 2,1 %. Allvarliga eller dödliga blödningshändelser, inklusive dödliga CNS-blödningshändelser, som associerats med svår trombocytopeni, sågs hos patienter behandlade med Vyxeos liposomal (se avsnitt 4.4).

Kardiotoxicitet

Kardiotoxiciteter sågs i kliniska studier med Vyxeos liposomal. 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 liposomal. 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).

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för Vyxeos liposomal hos 38 pediatrika patienter med recidiverande AML i studie AAML 1421 verkade i allmänhet likna de som observerats i den godkända indikationen hos vuxna med nyligen behandlad AML som fått Vyxeos liposomal (se avsnitt 4.2). Biverkningarna i studie AAML 1421 som observerades hos pediatrika patienter och som skilde sig från eller var allvarligare än de som observerades sågs hos vuxna (med hänsyn till begränsningarna i jämförelser mellan studier) omfattade makulopapulösa utslag (47,4 %), QT-förlängning på EKG (28,9 %), tidig debut av kardiotoxicitet (definierat som > 10 % minskning av LVEF till slutlig LVEF < 50 % LVEF, 21,0 %), allvarlig hypokalemi (13,2 %), hyperglykemi (7,9 %) och förhöjt ALAT (7,9 %). Hypertoni observerades hos 18,2 % av dessa pediatrika patienter.

Inga långsiktiga säkerhetsdata för pediatrika patienter utöver studielängden (26 månader) finns tillgängliga. Det finns därmed inga säkerhetsdata för pediatrika patienter för att bedöma långsiktig kardiotoxicitet med Vyxeos liposomal, inklusive långsiktig kardiotoxicitet när det används i doser som är högre än den maximala kumulativa livstidsdosen antracyclin. Det finns inga data om effekten av behandling med Vyxeos liposomal på tillväxt och mognad.

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 liposomal och stödjande behandling (inklusive antiinfektiva medel, blod- och trombocytransfusioner, 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, cytarabin och daunorubicin. ATC-kod: L01XY01.

Verkningsmekanism

Vyxeos liposomal 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 cellcykelfasspecifikt antineoplastiskt medel som bara påverkar cellerna under celldelningens 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 liposomal liposomer uppvisar en förlängd plasmahalveringstid efter intravenös infusion och mer än 99 % av daunorubicin och cytarabin i plasma förblir inkapslade i liposomerna. Vyxeos liposomal administrerar en synergistisk kombination av daunorubicin och cytarabin till leukemiceller under en förlängd tidsperiod. Baserat på djurdata ackumuleras Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal hos vuxna vid behandling av nydiagnostiserad AML har utvärderats i en enskild kontrollerad klinisk studie (studie 301) och effekten av Vyxeos liposomal hos pediatrika patienter vid behandling av recidiverande AML har utvärderats i en enskild klinisk studie AAML 1421.

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 liposomal 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: teraporelaterad 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).

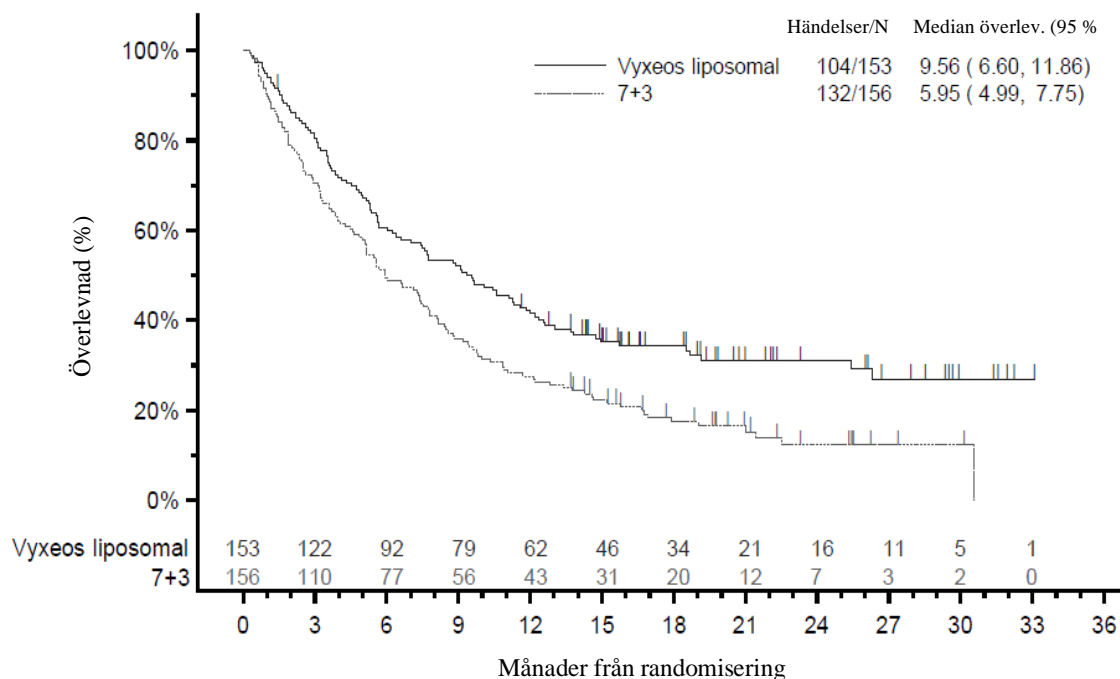
Studien inkluderade 2 faser: 1) behandlingsfas under vilken patienterna fick upp till 2 induktions- och 2 konsolideringskuror och 2) en uppföljningsfas som påbörjades 30 dagar efter den sista induktions- eller konsolideringskuren och fortsatte upp till 5 år från randomisering. Antalet induktioner och 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 liposomal 100 enheter/m²/dag (motsvarande 44 mg/100 mg/m²) 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 konsolideringskuror, endast i kliniska studier, minskades Vyxeos liposomal-dosen till 65 enheter/m²/dag (motsvarande 29 mg/65 mg/m²) dag 1 och 3. I 7+3-armen bestod den första induktionen av cytarabin 100 mg/m²/dag under dag 1 till 7 via kontinuerlig infusion och daunorubicin 60 mg/m²/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 liposomal 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 effektmåttet var total överlevnad från randomiseringsdatum till dödsfall oavsett orsak. Vyxeos liposomal uppvisade överlägsenhet i total överlevnad hos ITT-populationen jämfört med komparatorn, 7+3 behandlingsregimen (Figur 1). Median överlevnad för behandlingsgruppen som fick Vyxeos liposomal 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 liposomal-armen och 25 % (39/156) i kontrollarmen.

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



Tabell 4: Effektergebnis für studie 301

	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
Total överlevnad		
Median överlevnad, månader (95 % KI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Risikkvot (95 % KI)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-värde (2-sidigt) ^a	0,005	
Händelsefri överlevnad %		
Median överlevnad, månader (95 % KI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Risikkvot (95 % KI)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-värde (2-sidigt) ^a	0,021	
Fullständig svarsfrekvens		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Oddsquot (95 % KI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-värde (2-sidigt) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Oddsquot (95 % KI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-värde (2-sidigt) ^b	0,016	

Förkortningar: CI = Konfidensintervall; CR= Komplet svar; CRi= Komplet svar med inkomplet återhämtning

^a p-värde från stratifierat log rank-test med stratifiering för ålder och subtyp av AML

^b p-värde från stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test med stratifiering för ålder och subtyp av AML

Uppföljning vid 60 månader

Den totala överlevnadsfrekvensen vid 60 månader var högre för den arm som behandlades med Vyxeos liposomal (18 %) jämfört med den arm som behandlades med 7+3 (8 %); riskkvoten var 0,70, 95 % KI = 0,55, 0,91.

Pediatrik population

Recidiverande AML

Effekten av Vyxeos liposomal som enda substans utvärderades i en fas 1/2, enarmad studie (AAML 1421) som genomfördes för att utvärdera säkerhet och effekt av Vyxeos liposomal hos 38 pediatrika och unga vuxna patienter i åldern 1–21 år med ett första recidiv i AML. Studiebehandlingen bestod av en induktionscykel av Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m² intravenöst administrerad under 90 minuter dag 1, 3 och 5 följt av fludarabin, cytarabin och G-CSF (FLAG) för cykel 2. Medianåldern för patienterna var 11 år (intervall, 1-21 år). Åtta (21 %) av patienterna var mellan 18 och 21 år. Patienter som fick > 450 mg/m² daunorubicinekvivalenta läkemedel exkluderades från studien.

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens (definierat som CR eller CRp) efter Vyxeos liposomal (cykel 1) följt av FLAG (cykel 2). Den totala responsfrekvensen var 68 % (90 % Clopper-Pearson KI: 53 % till 80 %). Efter cykel 1 uppvisade 16 (43 %) patienter en behandlingsrespons med CR + CRp, inklusive 14 (38 %) patienter som uppnådde CR, och baserat på de 7 patienter med tillgängliga data om recidiv var mediandurationen för CR 284 dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för daunorubicin och cytarabin administrerat som Vyxeos liposomal har undersökts hos vuxna patienter som fick en dos daunorubicin 44 mg/m² och cytarabin 100 mg/m² 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_{max}) 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 liposomal verkar liposomerna bevaka vävnadsdistribution och elimineringsfrekvenser. Medan de icke-liposomala läkemedlen tydligt har olika clearance (CL), distributionsvolym (V) och terminal halveringstid (t_{1/2}), leder således Vyxeos liposomal 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 m² till 59 mg/134 mg per m² (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 liposomal 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 liposomal.

Plasmakoncentration-tidsprofiler från 13 till 26 patienter som fick Vyxeos liposomal 100 enheter/m² (motsvarande 44 mg/m² daunorubicin och 100 mg/m² cytarabin) dag 1, 3 och 5 visar att genomsnittlig AUC_{last} kvot för metabolit:moderssubstans 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-liposomal läkemedel, cirka 40-60 % för daunorubicinol:daunorubicin och cirka 80 % för AraU:cytarabin. Den lägre procentandelen för kvoterna metabolit:moderssubstans efter administrering av Vyxeos liposomal indikerar att det mesta av totalt daunorubicin och cytarabin i cirkulationen är fångat inuti Vyxeos liposomal-liposomerna, där de är oåtkomliga för läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Eliminering

Vyxeos liposomal 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

I en populationsfarmakokinetisk analys observerades inga kliniskt meningsfulla effekter på clearance och volymparametrar för daunorubicin och cytarabin utifrån ålder (1 till 81 år), kön, ras, kroppsvikt, kroppsmasseindex och vita blodkroppar.

Pediatrik population

De dosnormaliserade genomsnittliga exponeringarna för totalt daunorubicin och cytarabin som observerades hos pediatrika patienter efter 59 mg/135 mg/m² var jämförbara med dem för daunorubicin och cytarabin efter 44 mg/100 mg/m² hos vuxna.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Baserat på en särskild studie för att bedöma inverkan av måttligt till gravt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos Vyxeos liposomal och en populationsfarmakokinetisk analys med data från kliniska studier av patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion observerades ingen signifikant skillnad i clearance för daunorubicin eller cytarabin hos patienter med befintlig lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion vid baseline. De potentiella effekterna av terminal njursjukdom som behandlas med dialys på farmakokinetiken för daunorubicin och cytarabin administrerat som Vyxeos liposomal är okända (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för totalt daunorubicin och cytarabin förändrades inte hos patienter med bilirubin ≤ 50 µmol/l. Farmakokinetiken hos patienter med bilirubin som överstiger 50 µmol/l är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten vid upprepad dosering av Vyxeos liposomal testades i två cykler av intravenös infusion med 28 dagars återhämningsperiod på råttor och hundar. Biverkningar av Vyxeos liposomal uppkom vid alla dosnivåer (låga till inga säkerhetsmarginaler baserat på systemisk exponering) och överensstämde i allmänhet med de som finns dokumenterade för icke-liposomal daunorubicin och/eller cytarabin, som i huvudsak består av gastrointestinala och hematologiska fynd. 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 göra en integrerad bedömning av säkerhetsfarmakologin för Vyxeos liposomal otillräcklig.

Studier av gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktions- och utvecklingseffekter har inte utförts med Vyxeos liposomal. Studier med de enskilda substanserna finns dock tillgängliga.

Gentoxicitet

Cytarabin eller dess aktiva metabolit, Ara-C, var mutagent (analys av bakteriell mutagenicitet) och klastogent *in vitro* (kromosomavvikelser och systerkromatidbyten (SCE) i humana leukocyter) och *in vivo* (kromosomavvikelser och SCE-analys hos gnagare). Cytarabin orsakade transformation av embryoceller hos hamster och H43-råttceller *in vitro* och var klastogent mot meiotiska celler. Daunorubicin var mutagent (analys av bakteriell mutagenicitet, analys av V79-hamstercell) och klastogent *in vitro* (CCRF-CEM humana lymfoblaster) och *in vivo* (SCE-analys av benmärg hos mus).

Karcinogenicitet

Inga studier med cytarabin har identifierats. Publicerade data med Ara-C, den aktiva metaboliten hos cytarabin, gav inga belägg för karcinogenicitet. Publicerade data med daunorubicin tyder på möjlig tumorigenicitet hos råttor efter en enkeldos på 5 eller 10 mg/kg (0,68 till 1,4 gånger rekommenderad human dos baserat på mg/m²). IARC:s arbetsgrupp (IARC 2000) klassificerade daunorubicin som grupp 2B – möjligen karcinogen för människa.

Reproduktions- och utvecklingseffekter

Cytarabin var embryotoxiskt hos möss och teratogent hos möss och råttor vid administrering under organogenesen. Cytarabin orsakade också avvikelser i spermiehuvud hos möss och nedsatt spermatogenes hos råttor. En enkeldos av cytarabin till råttor, administrerad dräktighetens dag 14 minskade prenatal och postnatal hjärnstorlek och orsakade permanent nedsättning av inlärningsförmågan. Daunorubicin var embryotoxiskt och orsakade fostermissbildningar när det gavs under organogenesen hos råttor. Daunorubicin orsakade testikelatrofi och total aplasi av spermatocyter i sädeskanalerna hos hundar.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömning visar att Vyxeos liposomal 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

Öppnade injektionsflaskor

36 månader.

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.

Den maximala kombinerade förvaringstiden för berett läkemedel i injektionsflaska och för berett läkemedel som har späts i en infusionspåse, är upp till 4 timmar vid 2 °C till 8 °C.

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 liposomal 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 liposomal baserat på den enskilda patientens kroppsytta enligt anvisningar i avsnitt 4.2.
- Ta ut lämpligt antal injektionsflaskor med Vyxeos liposomal ur kylskåpet och ekvilibra 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.
- Det beredda läkemedlet 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.
- När det beredda läkemedlet har förvarats i injektionsflaskan i upprätt läge i upp till 4 timmar vid 2 °C till 8 °C måste det beredda läkemedlet omedelbart spädas i en infusionslösning och administreras under infusionstiden på 90 minuter.

- Det beredda läkemedlet i injektionsflaskan och det beredda läkemedlet som har späts i en infusionslösning är stabila i en maximal kombinerad förvaringstid på upp till 4 timmar vid förvaring i 2 °C till 8 °C. Stabilitetsperioden på 4 timmar för det beredda läkemedlet i injektionsflaskan förlängs inte med ytterligare en stabilitetsperiod på 4 timmar efter att adekvat dos från den beredda injektionsflaskan har späts i infusionslösningen.
- Stabilitetsperioden på 4 timmar när det beredda läkemedlet som har späts i infusionspåsen förvaras vid 2 °C till 8 °C innefattar inte tiden som krävs för beredning eller infusionstiden på 90 minuter.
- Den beredda infusionslösningen måste omedelbart infunderas under infusionstiden på 90 minuter efter stabilitetsperioden på upp till 4 timmar.
- Beräkna volymen av berett Vyxeos liposomal som krävs med följande formel:
[volym som krävs (ml) = dos daunorubicin (mg/m²) x patientens BSA (m²)/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 liposomal 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 liposomal med andra läkemedel och administrera det inte som en infusion med andra läkemedel.
- Administrera Vyxeos liposomal som en kontinuerlig intravenös infusion under 90 minuter via en infusionspump genom en central venkateter eller en perifert införd central kateter. Ett in-line membranfilter kan användas för intravenös infusion av Vyxeos liposomal, förutsatt att filtrets minsta pordiameter är större än eller lika med 15 µm.
- 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 augusti 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 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.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Distearoylfosfatidylkolin, distearoylfosfatidylglycerol, kolesterol, kopparglukat, trolamin och sackaros.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

2 injektionsflaskor

5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter spädning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i upprätt läge.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. 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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Daunorubicin/cytarabin
i.v. användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Cytotoxiskt

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning daunorubicin och cytarabin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vyxeos liposomal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Vyxeos liposomal
3. Hur du ges Vyxeos liposomal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vyxeos liposomal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vyxeos liposomal är och vad det används för

Vad Vyxeos liposomal är

Vyxeos liposomal tillhör en grupp läkemedel som kallas antineoplastiska och används vid cancer. Det innehåller två aktiva substanser som kallas daunorubicin och cytarabin, i form av mycket små partiklar som kallas liposomer. Dessa aktiva substanser fungerar på olika sätt för att döda cancerceller genom att förhindra att de växer och delar sig. Genom att packa dem i liposomer förlängs deras effekt i kroppen och gör det lättare att tränga in i och döda cancerceller.

Vad Vyxeos liposomal används för

Vyxeos liposomal används för att behandla patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (en cancer i de vita blodkropparna). Det ges när leukemin orsakats av tidigare behandling (kallas teraporelaterad akut myeloisk leukemi) eller när det finns särskilda förändringar i benmärgen (kallas akut myeloisk leukemi med myelodysplasirelaterade förändringar).

2. Vad du behöver veta innan du ges Vyxeos liposomal

Du ska inte ges Vyxeos liposomal

- om du är allergisk mot aktiva substanser (daunorubicin eller cytarabin) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

Varningar och försiktighet

Läkaren kommer att övervaka dig under behandling. Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges Vyxeos liposomal:

- Om du har lågt antal blodplättar (trombocyter), röda eller vita blodkroppar i blodet (du får lämna ett blodprov innan du får börja med behandlingen). Om detta gäller dig:
 - läkaren kan också ge dig ett läkemedel för att förhindra att du får en infektion.
 - läkaren kommer också att kontrollera dig för infektioner under behandlingen.
- Om du någon gång har haft hjärtproblem eller en hjärtinfarkt, eller om du tidigare har tagit antracykliner (cancerläkemedel). Om något av detta gäller dig kan läkaren kontrollera ditt hjärta före och under behandling.

- Om du tror att du kan vara gravid. Du ska använda en effektiv preventivmetod för att (du eller din partner) inte ska bli gravida under behandling och under 6 månader efter den sista dosen.
- Om du får allergiska (överkänslighet) reaktioner. Läkaren kan pausa eller avbryta behandlingen eller ge droppet långsammare om överkänslighet uppstår.
- Om du har haft problem med njurarna eller levern. Läkaren kommer att övervaka dig under behandlingen.
- Om du någon gång har haft ett tillstånd som kallas Wilsons sjukdom eller andra kopparrelaterade sjukdomar eftersom Vyxeos liposomal innehåller ett ämne som kallas kopparglukonat.
- Om du ska ges ett vaccin.

Läkaren kommer att övervaka dig med avseende på din allmänna hälsa under behandlingen och kan också ge dig andra läkemedel som stödjer behandlingen, antingen före eller tillsammans med Vyxeos liposomal. Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ges Vyxeos liposomal.

Barn och ungdomar

Vyxeos liposomal rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Vyxeos liposomal

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta beror på att Vyxeos liposomal kan påverka hur andra läkemedel fungerar. Andra läkemedel kan också påverka hur Vyxeos liposomal fungerar.

Tala särskilt om för läkare eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- cancerläkemedel som kan påverka hjärtat, såsom doxorubicin
- läkemedel som kan påverka levern.

Graviditet och amning

Du ska inte använda Vyxeos liposomal under graviditet eftersom det kan vara skadligt för barnet. Använd en effektiv preventivmetod under behandling och under 6 månader efter behandlingen. Tala omedelbart om för läkaren om du blir gravid under behandlingen.

Du ska inte amma när du får behandling med Vyxeos liposomal eftersom det kan vara skadligt för barnet.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan bli trött eller yr efter att du har fått Vyxeos liposomal. Om detta händer ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du ges Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal måste ges av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av behandling av AML.

- Det ges som ett dropp (infusion) i en ven.
- Infusionen ges under 1½ timme (90 minuter).

Läkaren eller sjuksköterskan beräknar läkemedelsdosen baserat på din vikt och längd. Du får behandlingen i kurer. Varje kur ges som en separat infusion och ges med veckors mellanrum.

Du får en första behandlingskur och därefter bestämmer läkaren om du ska få ytterligare behandlingskurer beroende på hur du reagerar på behandlingen och eventuella biverkningar du får. Läkaren kommer att bedöma hur du reagerar på behandlingen efter varje kur.

- Under den första kuren får du en infusion dag 1, 3 och 5.
- Vid efterföljande kurer får du infusion dag 1 och 3. Detta kan upprepas vid behov.

När du får behandling med Vyxeos liposomal kommer läkaren regelbundet att ta blodprover för att bedöma hur du reagerar på behandlingen och kontrollera hur väl du tål den. Läkaren kan också kontrollera hjärtat eftersom det kan påverkas av Vyxeos liposomal.

Om du ges för stor mängd av Vyxeos liposomal

Du får detta läkemedel på ett sjukhus av en läkare eller sjuksköterska. Det är inte troligt att du ges för stor mängd, men tala om för läkaren eller sjuksköterska om du är orolig.

Om du glömmer ett besök

Kontakta läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar som kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare (mycket vanliga)

Vyxeos liposomal kan minska antalet vita blodkroppar, vilka bekämpar infektion, och även de blodkroppar som hjälper blodet att koagulera (blodplättar) som leder till blödningsbesvär såsom näsblödningar och blåmärken. Vyxeos liposomal kan också orsaka hjärtproblem och skada hjärtmuskeln.

Därför **måste du omedelbart kontakta läkare** om du upplever:

- feber, frossa, halsont, hosta, munsår eller andra infektionssymtom
- blödning eller blåmärken utan skada
- bröstsmärta eller bensmärta
- andnöd.

Tala omedelbart om för läkaren om du får några av de biverkningar som anges ovan.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera) som kan orsaka blåmärken eller blödning
- feber, ofta med andra tecken på infektion på grund av mycket lågt antal vita blodkroppar (febril neutropeni)
- långsamma, snabba eller oregelbundna hjärtslag, bröstsmärta (som kan vara ett tecken på infektion)
- problem med synen, dimsyn
- smärta eller svullnad av slemhinnorna i matsmältningssystemet (mukositt), eller smärta i buken (magen), förstoppning, nedsatt aptit, diarré, illamående eller kräkningar
- hudrodnad, utslag, muskelvärk, huvudvärk, skelettsmärta, ledvärk, trötthet, allmän svullnad inklusive svullnad av armar och ben
- huvudvärk, yrsel, förvirring, sömnsvårigheter, ångest
- njursvikt
- andnöd, hosta, vätska i lungorna
- klåda
- blödning

- förhöjt blodtryck eller blodtrycksfall
- frossa, låg eller hög kroppstemperatur
- ökad svettning.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskat antal röda blodkroppar (anemi) och leda till trötthet och svaghet
- njursvikt och avvikande blodprover på grund av att många cancerceller dör (tumörlyssyndrom)
- magkramper eller kraftiga gaser
- kraftig svettning på natten
- håravfall.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- domning och utslag i händer och fötter (palmoplantart erytrodysestesisyndrom).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vyxeos liposomal ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C)
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Förvaras i upprätt läge.
- Efter spädning ska injektionsflaskor med berett Vyxeos liposomal förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 4 timmar i upprätt läge.
- Efter spädning ska infusionspåsar förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 4 timmar. Den maximala kombinerade förvaringstiden för berett läkemedel i injektionsflaska förvarad i upprätt läge och berett läkemedel som har späts i en infusionspåse, ska inte överskrida 4 timmar. Infusionstiden på 90 minuter gäller utöver förvaringstiden på upp till 4 timmar.
- Använd inte detta läkemedel om du ser partiklar i den spädda lösningen.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är daunorubicin och cytarabin. Varje 50 ml 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.
- Övriga innehållsämnen är distearoylfosfatidylkolin, distearoylfosfatidylglycerol, kolesterol, kopparglukonat, trolamin och sackaros.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vyxeos liposomal är ett purpurfärgat pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas.

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

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Irland

Tel: +353 1 968 1631

(lokalt telefonnummer inom Republiken Irland)

(utanför Republiken Irland kan en internationell samtalsavgift tillkomma)

e-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Vyxeos liposomal är ett cytotoxiskt läkemedel. Tillämpliga särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering ska beaktas. Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Det innehåller inga konserveringsmedel. Ej använt läkemedel ska inte sparas för senare administrering.

Anvisningar för beredning

- Fastställ dosen och antalet injektionsflaskor av Vyxeos liposomal baserat på den enskilda patientens kroppsyta enligt anvisningar i avsnitt 4.2.
- Ta ut lämpligt antal injektionsflaskor med Vyxeos liposomal 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 vila 15 minuter efter beredning.
- Det beredda läkemedlet 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.
- När det beredda läkemedlet har förvarats i injektionsflaskan i upprätt läge i upp till 4 timmar vid 2 °C till 8 °C måste det beredda läkemedlet omedelbart spädas i en infusionslösning och administreras under infusionstiden på 90 minuter.
 - Det beredda läkemedlet i injektionsflaskan och det beredda läkemedlet som har späts i en infusionslösning är stabila i en maximal kombinerad förvaringstid på upp till 4 timmar vid förvaring i 2 °C till 8 °C. Stabilitetsperioden på 4 timmar för det beredda läkemedlet i injektionsflaskan förlängs inte med ytterligare en stabilitetsperiod på 4 timmar efter att adekvat dos från den beredda injektionsflaskan har späts i infusionslösningen.

- Stabilitetsperioden på 4 timmar när det beredda läkemedlet som har späts i infusionspåsen förvaras vid 2 °C till 8 °C innefattar inte tiden som krävs för beredning eller infusionstiden på 90 minuter.
- Den beredda infusionslösningen måste omedelbart infunderas under infusionstiden på 90 minuter efter stabilitetsperioden på upp till 4 timmar.
- Beräkna volymen av berett Vyxeos liposomal som krävs med följande formel:
[volym som krävs (ml) = dos daunorubicin (mg/m²) x patientens BSA (m²)/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 liposomal 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 liposomal med andra läkemedel och administrera det inte som en infusion med andra läkemedel.
- Administrera Vyxeos liposomal som en kontinuerlig intravenös infusion under 90 minuter via en infusionspump genom en central venkateter eller en perifert införd central kateter. Ett in-line membranfilter kan användas för intravenös infusion av Vyxeos liposomal, förutsatt att filtrets minsta pordiameter är större än eller lika med 15 µm.
- Spola slangen efter administrering med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Kassering

Detta läkemedel utgör en potential miljörisk på grund av de cytotoxiska och antimetaboliska 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.