

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vuheos liposomal 44 mg/100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 44 mg даунорубицин (daunorubicin) и 100 mg цитарабин (cytarabine).

След реконституиране разтворът съдържа 2,2 mg/ml даунорубицин и 5 mg/ml цитарабин, включени в липозоми, в комбинация с фиксирани дози в моларно съотношение 1:5.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Лилага, лиофилизирана компактна маса

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Vuheos liposomal е показан за лечение на възрастни с новодиагностицирана, свързана с лечение остра миелоидна левкемия (t-AML) или AML с промени, свързани с миелодисплазия (AML-MRC).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Vuheos liposomal трябва да се започне и провежда под наблюдението на лекар с опит в употребата на химиотерапевтични лекарствени продукти.

Дозировката на Vuheos liposomal е различна от тази на инжекционните форми на даунорубицин и цитарабин и не трябва да се заменя с други лекарствени продукти, съдържащи даунорубицин и/или цитарабин (вж. точка 4.4).

#### Дозировка

Дозирането на Vuheos liposomal се основава на телесната повърхност на пациента (BSA) съгласно следната схема:

**Таблица 1: Доза и схема на прилагане на Vuxeos liposomal**

Лечение	Схема на прилагане
Първа индукция	даунорубицин 44 mg/m <sup>2</sup> и цитарабин 100 mg/m <sup>2</sup> в дните 1, 3 и 5
Втора индукция	даунорубицин 44 mg/m <sup>2</sup> и цитарабин 100 mg/m <sup>2</sup> в дните 1 и 3
Консолидация	даунорубицин 29 mg/m <sup>2</sup> и цитарабин 65 mg/m <sup>2</sup> в дните 1 и 3

Препоръчителна схема на прилагане за индуциране на ремисия

Препоръчителната схема на прилагане на Vuxeos liposomal е 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, приложени интравенозно в продължение на 90 минути:

- в дните 1, 3 и 5 като първи курс на индукционна терапия;
- в дните 1 и 3 като следващ курс на индукционна терапия, ако е необходимо.

Следващ индукционен курс може да се приложи при пациенти, които не показват прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. За постигане на нормален вид на костния мозък може да е необходим повече от един индукционен курс. Оценката на костния мозък след възстановяване от предходния курс на индукционна терапия определя дали е необходим допълнителен индукционен курс. Лечението трябва да продължи докато пациентът продължава да има полза от него или до прогресия на заболяването, до максимум 2 индукционни курса.

Препоръчителна схема на прилагане е за консолидация

Първият цикъл на консолидация трябва да се прилага 5 до 8 седмици след началото на последната индукция.

Препоръчителната схема на приложение на Vuxeos liposomal е 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, приложени интравенозно в продължение на 90 минути:

- в дните 1 и 3 като следващи курсове на консолидационна терапия, ако е необходимо.

Консолидационна терапия се препоръчва при пациенти, постигнали ремисия, при които е настъпило възстановяване до абсолютен брой на неутрофилите (ANC) >500/μl и броят на тромбоцитите се е възстановил до над 50 000/μl при отсъствие на неприемлива токсичност. Следващ курс на консолидация може да се приложи при пациенти, които не показват прогресия на заболяването или неприемлива токсичност в интервала от 5 до 8 седмици след началото на първата консолидация. Лечението трябва да продължи докато пациентът продължава да има полза от него или до прогресия на заболяването, до максимум 2 курса на консолидация.

Препоръчителни корекции на дозата по време на лечението

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за хематологичен отговор и прояви на токсичност.

При необходимост приложението трябва да се отложи или окончателно да се спре, както е описано по-долу.

На пациентите може да бъде проведена премедикация за профилактика на гадене и повръщане. Трябва да се обмисли провеждане на антихиперурикемична терапия (напр. алопуринол) преди започване на лечение с Vuxeos liposomal.

Свръхчувствителност

При леки симптоми на свръхчувствителност (напр. леко зачервяване, обрив, сърбеж), лечението трябва да бъде спряно и пациентът трябва да бъде наблюдаван, включително наблюдение на жизнените показатели. Лечението трябва да се възобнови бавно, след

отшумяване на симптомите, като се намали наполовина скоростта на инфузията, и трябва да се прилага интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg) и дексаметазон (10 mg).

При симптоми на умерена свръхчувствителност (напр. умерено изразен обрив, зачервяване, лека диспнея, дискомфорт в гърдите) лечението трябва да бъде спряно. Трябва да се приложи интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg или еквивалент) и дексаметазон (10 mg). Инфузията не трябва да се възобновява. При повторно лечение на пациента, Vuxeos liposomal трябва да се прилага при същата доза и скорост на инфузия и с премедикация.

При симптоми на тежка/животозастрашаваща свръхчувствителност (напр. хипотония, изискваща вазопресорна терапия, ангиоедем, респираторен дистрес, изискваща терапия с бронходилататори, генерализирана уртикария), лечението трябва да бъде спряно. Трябва да се приложи интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg) и дексаметазон (10 mg) и ако е показано, да се добави епинефрин (адреналин) или бронходилататори. Да не се започва отново инфузията и да не извършва повторно лечение. Лечението с Vuxeos liposomal трябва да се прекрати окончателно. Пациентите трябва да се наблюдават до отзвучаване на симптомите (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### *Кардиотоксичност*

Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението, особено при пациенти с висок риск от сърдечна токсичност. Лечението с Vuxeos liposomal трябва да се прекрати при пациенти, които развиват признаци или симптоми на кардиомиопатия, освен ако ползите не надвишават рисковете (вж. точка 4.4).

#### *Пропуснатата доза*

Ако се пропусне планирана доза Vuxeos liposomal, тя трябва да се приложи възможно най-скоро и схемата на прилагане да се коригира съответно, като се поддържа интервалът на прилагане.

#### *Специални популации*

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко (креатининов клирънс [CrCL] 60 ml/min до 89 ml/min въз основа на формулата на Cockcroft Gault [C-G]), умерено (CrCL 30 ml/min до 59 ml/min) или тежко (CrCL <30 ml/min) бъбречно увреждане. Няма опит с Vuxeos liposomal при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест, лекувана с диализа (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с ниво на билирубина, по-малко или равно на 50 µmol/l. Няма опит с Vuxeos liposomal при пациенти с чернодробно увреждане, което води до ниво на билирубина, по-голямо от 50 µmol/l. Vuxeos liposomal трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане само ако ползите надвишават рисковете (вж. точка 4.4).

##### *Популация в старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Проведени са проучвания с Vuxeos liposomal за показания, различни от разрешените, при педиатрични и млади възрастни пациенти на възраст 1 – 21 години с рецидивираща AML. Поради ограничения размер на тези проучвания не е възможно да се направи заключение, че ползите от употребата надвишават рисковете.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

Vuxeos liposomal е само за интравенозна употреба. Не трябва да се прилага интрамускулно, интратекално или подкожно.

Vuxeos liposomal се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 90 минути. За предотвратяване на риска от тъканна некроза е необходимо да се подхожда с внимание, за да се гарантира, че няма да настъпи екстравазация.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Анамнеза за сериозна свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Други продукти, съдържащи даунорубицин и/или цитарабин

Vuxeos liposomal не трябва да се замества или заменя с други продукти, съдържащи даунорубицин и/или цитарабин. Поради значителни разлики във фармакокинетичните параметри препоръките за дозата и схемата на приложение на Vuxeos liposomal са различни от тези за инжекционната форма на даунорубицин хидрохлорид, инжекционната форма на цитарабин, липозомната инжекционна форма на даунорубицин цитрат и липозомната инжекционна форма на цитарабин. Преди приложение наименованието и дозата на лекарствения продукт трябва да бъдат проверени, за да се избегнат грешки при дозирането.

#### Тежка миелосупресия

Тежка миелосупресия (включително фатални инфекции и хеморагични събития) се съобщава при пациенти след приложение на терапевтична доза Vuxeos liposomal. Сериозни или фатални хеморагични събития, включително хеморагии в централната нервна система (ЦНС) с летален изход, свързани с тежка тромбоцитопения, са настъпили при пациенти, лекувани с Vuxeos liposomal. Трябва да се направи оценка на кръвната картина на изходно ниво и пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с Vuxeos liposomal за възможни клинични усложнения, дължащи се на миелосупресия. Поради дългия плазмен полуживот на Vuxeos liposomal времето за възстановяване на ANC и тромбоцитите може да бъде удължено и да изисква допълнително наблюдение.

Профилактични антиинфекциозни (включително антибактериални, антивирусни, противогъбични) средства могат да се прилагат през периода на абсолютна неутропения до възстановяване на ANC до 500/ $\mu$ l или повече. Ако възникнат миелосупресивни усложнения, трябва да се използват подходящи поддържащи мерки, напр. антиинфекциозни средства, колониостимулиращи фактори, трансфузии. Кръвните показатели трябва редовно да се мониторира до възстановяването (вж. точка 4.8).

#### Кардиотоксичност

Кардиотоксичността е известен риск на лечението с антрациклини. Предходно лечение с антрациклини (включително пациенти, които преди това са получили препоръчителните максимални кумулативни дози доксорубицин или даунорубицин хидрохлорид), предшестващо сърдечно заболяване (включително нарушена сърдечна функция), предходна лъчетерапия на медиастинума или съпътстващо приложение на кардиотоксични продукти може да увеличат риска от даунорубицин-индуцирана сърдечна токсичност.

В две проучвания с едно рамо при 65 деца с рецидивираща или рефрактерна AML, предварително лекувани с антрациклини и лекувани по време на проучванията с един индукционен цикъл (цикъл 1) с Vuxeos liposomal, са наблюдавани сърдечни нарушения (включително синусова тахикардия), удължаване на QT-интервала и намалена

фракция на изтласкване. В няколко други дългосрочни проучвания за лечение с антрациклин/антрацендион при деца е показано, че след лечение с антрациклин/антрацендион могат да настъпят конгестивни кардиомиопатии с латентност от много години (вж. точка 4.8).

Общите кумулативни дози на нелипозомен даунорубицин над 550 mg/m<sup>2</sup> са свързани с повишена честота на конгестивна сърдечна недостатъчност вследствие на лечението. Тази граница изглежда е по-ниска (400 mg/m<sup>2</sup>) при пациенти, получавали лъчетерапия в областта на медиастинума. Не е определена връзката между кумулативната доза Vuxeos liposomal и риска от сърдечна токсичност. Общата кумулативна експозиция на даунорубицин е описана в таблицата по-долу.

**Таблица 2: Кумулативна експозиция на даунорубицин на курс с Vuxeos liposomal**

Лечение	Даунорубицин на доза	Брой дози на курс	Даунорубицин на курс
Първа индукция	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
Втора индукция	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
Всяка консолидация	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

Препоръчва се кардиологична оценка на изходно ниво с електрокардиограма (ЕКГ) и радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA) или ехокардиография (ЕСНО), особено при пациенти с рискови фактори за повишена сърдечна токсичност. Сърдечната функция трябва да се следи внимателно.

Лечението с Vuxeos liposomal трябва да се прекрати при пациенти с нарушена сърдечна функция, освен ако ползата от започване или продължаване на лечението превишава риска (вж. точки 4.5 и 4.8).

#### Контрацепция и бременност

Пациентките трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават Vuxeos liposomal. Пациентите от мъжки и женски пол с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и 6 месеца след последната приложена доза Vuxeos liposomal (вж. точка 4.6).

#### Реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, след приложение на даунорубицин и цитарабин.

При симптоми на умерена свръхчувствителност (напр. умерено изразен обрив, зачервяване, лека диспнея, дискомфорт в гърдите) лечението трябва да бъде спряно. Трябва да се приложи интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg или еквивалент) и дексаметазон (10 mg). Инфузията не трябва да се възобновява. При повторно лечение на пациента Vuxeos liposomal трябва да се прилага при същата доза и скорост на инфузия и с премедикация.

При симптоми на тежка/животозастрашаваща свръхчувствителност (напр. хипотония, изискваща вазопресорна терапия, ангиоедем, респираторен дистрес, изискваща терапия с бронходилататори, генерализирана уртикария) лечението трябва да бъде спряно. Трябва да се приложи интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg) и дексаметазон (10 mg), и ако е показано, да се добави епинефрин (адреналин) или бронходилататори. Инфузия не трябва да бъде започвана отново и не трябва да се извършва повторно лечение. Лечението с Vuxeos liposomal трябва да се прекрати окончателно. Пациентите трябва да се наблюдават до отзвучаване на симптомите (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Тъканна некроза

Даунорубицин е свързан с локална тъканна некроза на мястото на екстравазация на лекарствения продукт. В клинични проучвания с Vuxeos liposomal е настъпило едно събитие на екстравазация, но не е наблюдавана некроза. Необходимо е да се подхожда с внимание, за да се

гарантира, че няма да настъпи екстравазация на лекарствения продукт, когато се прилага Vuxeos liposomal. Vuxeos liposomal трябва да се прилага само интравенозно. Да не се прилага интрамускулно, интратекално или подкожно (вж. точка 4.2).

#### Оценка на чернодробната и бъбречната функция

Чернодробно увреждане може да увеличи риска от токсичност, свързана с приложението на даунорубин и цитарабин. Препоръчва се оценка на чернодробната функция, чрез провеждане на конвенционални клинични лабораторни изследвания, преди приложение на Vuxeos liposomal и периодично по време на лечението. Няма опит с Vuxeos liposomal при пациенти със серумен билирубин на изходно ниво над 50 µmol/l или с бъбречно заболяване в краен стадий, лекувано с диализа. Vuxeos liposomal трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане само ако ползите надвишават рисковете (вж. точка 4.2).

#### Лабораторни изследвания

Vuxeos liposomal може да индуцира вторична хиперурикемия вследствие на бързото лизиране на левкемичните клетки. Нивата на пикочната киселина в кръвта трябва да се мониторира и в случай на развитие на хиперурикемия да се започне подходящо лечение.

#### Анамнеза за болест на Wilson или друго свързано с медта нарушение

Всеки флакон съдържа 100 mg меден глюконат, което съответства на 14 mg елементарна мед. Vuxeos liposomal трябва да се използва при пациенти с анамнеза за болест на Wilson или друго свързано с медта нарушение само ако ползите от приложението на Vuxeos liposomal надвишават рисковете (вж. точка 6.1). Прекратете приложението на Vuxeos liposomal при пациенти с признаци или симптоми на остра медна токсичност.

#### Имуносупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции

Прилагането на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, които са имунокомпрометирани вследствие на лечение с химиотерапевтични средства, може да доведе до сериозни или летални инфекции. Ваксинация с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, получаващи Vuxeos liposomal. Може да се прилагат убити или инактивирани ваксини, но отговорът към такива ваксини може да бъде намален.

#### Гастроинтестинален мукозит и диария

Трябва да се има предвид, че резорбцията на съпътстващите лекарствени продукти за перорално приложение може да бъде значително повлияна от гастроинтестинален мукозит и/или диария, които често настъпват вследствие на интензивната химиотерапия.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Vuxeos liposomal. Очаква се доставянето на даунорубин и цитарабин от Vuxeos liposomal в липозомна форма да намали възможността за взаимодействия, тъй като системните концентрации на несвързан даунорубин и цитарабин са много по-ниски, отколкото когато се прилагат като нелипозомна форма.

#### Кардиотоксични средства

Едновременната употреба на кардиотоксични средства може да повиши риска от кардиотоксичност. Употребата на Vuxeos liposomal при пациенти, които преди това са получавали доксорубин, повишава риска от кардиотоксичност (вж. точка 4.4). Не прилагайте Vuxeos liposomal в комбинация с други кардиотоксични средства, освен ако сърдечната функция на пациента се наблюдава внимателно.

#### Хепатотоксични средства

Хепатотоксичните лекарствени продукти могат да увредят чернодробната функция и да увеличат токсичността. Тъй като даунорубин се метаболизира чрез черния дроб, промените в чернодробната функция, предизвикани от съпътстващите терапии, могат да повлияят върху метаболизма, фармакокинетиката, терапевтичната ефикасност и/или токсичността на Vuxeos

liposomal (вж. точка 5.2). Черндробната функция трябва да се проследява по-често, когато Vuxeos liposomal се прилага едновременно с хепатоксични средства.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Преди започване на лечение с Vuxeos liposomal на жените с детероден потенциал трябва да бъде направен тест за бременност, за да се изключи бременност. Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал и пациентките от женски пол трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Vuxeos liposomal и 6 месеца след последната приложена доза.

##### Бременност

Липсват данни от употребата на Vuxeos liposomal при бременни жени. Въз основа на резултатите от проучванията върху животни и механизма на действие, Vuxeos liposomal не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с Vuxeos liposomal и оправдава потенциалния риск за плода (вж. точка 5.3).

Ако лекарственият продукт се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема Vuxeos liposomal, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Кардиологично изследване и кръвна картина се препоръчват във всеки случай при фетуси и новородени, родени от майки, които са лекувани по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали Vuxeos liposomal се екскретира в кърмата. Поради възможността за сериозни нежелани реакции на Vuxeos liposomal при кърмените деца, жените трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечение с Vuxeos liposomal.

##### Фертилитет

Въз основа на находките при животни мъжкият фертилитет може да бъде компрометиран по време на лечение с Vuxeos liposomal (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vuxeos liposomal повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за умора и замаяност при употреба на Vuxeos liposomal. Поради това се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции (НР) са свръхчувствителност, включително обрив (66,9%), фебрилна неутропения (63,5%), оток (52,3%), диария/колит (49,9%), мукозит (49,9%), умора (46,4%), мускулно-скелетна болка (44,5%), болка в корема (36,3%), намален апетит (33,9%), кашлица (33,9%), главоболие (32,3%), студени тръпки (31,2%), аритмия (30,4%), пирексия (29,6%), нарушения на съня (25,1%) и хипотония (25,1%).

Най-сериозните и често срещани НЛР са инфекция (58,7%), кардиотоксичност (18,7%) и кръвоизлив (13,1%).

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

НЛР са включени в съответната категория в таблицата по-долу според най-високата честота, наблюдавана в някое от основните клинични проучвания.



Категориите по честота са определени както следва: много чести: ( $\geq 1/10$ ); чести: ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести: ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки: ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. За класифицирането на НР, които се срещат в степени от 3 до 5, е налице изчерпателно изброяване според NCI на NCI CTCAE. Токсичността се класифицира като лека (степен 1), умерена (степен 2), тежка (степен 3) или животозастрашаваща (степен 4), със специфични параметри според засегнатата органна система. Смъртен случай (степен 5) се използва за някои от критериите за обозначаване на летален изход.

**Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания при пациенти, лекувани с Vuxeos liposomal (n=375)**

Системо-органен клас	НР/Честота (%)	НР степен 3-5/Честота (%)
<b>Инфекции и инфестации</b>	<b><u>Много чести</u></b> Инфекция (78,1)	<b><u>Много чести</u></b> Инфекция (58,7)
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	<b><u>Много чести</u></b> Фебрилна неутропения (63,5)  <b><u>Чести</u></b> Тромбоцитопения (4,5) Неутропения (3,7) Анемия (3,2)	<b><u>Много чести</u></b> Фебрилна неутропения (62,4)  <b><u>Чести</u></b> Тромбоцитопения (3,7) Неутропения (3,5) Анемия (2,1)
<b>Нарушения на имунната система</b>	<b><u>Много чести</u></b> Свръхчувствителност (включително обрив) (66,9)	<b><u>Чести</u></b> Свръхчувствителност (включително обрив) (9,1)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	<b><u>Чести</u></b> Синдром на туморен лизис (7,5)	<b><u>Чести</u></b> Синдром на туморен лизис (2,7)
<b>Психични нарушения</b>	<b><u>Много чести</u></b> Нарушения на съня (25,1) Тревожност (17,3) Делириум (15,5)	<b><u>Чести</u></b> Делириум (2,4)  <b><u>Нечести</u></b> Нарушения на съня (0,5)
<b>Нарушения на нервната система</b>	<b><u>Много чести</u></b> Главоболие (32,3) Замаяност (23,2)	<b><u>Чести</u></b> Главоболие (1,1)  <b><u>Нечести</u></b> Замаяност (0,8)
<b>Нарушения на очите</b>	<b><u>Много чести</u></b> Зрително увреждане (10,4)	<b><u>Нечести</u></b> Зрително увреждане (0,3)

<b>Системо-органен клас</b>	<b>НР/Честота (%)</b>	<b>НР степен 3-5/Честота (%)</b>
<b>Сърдечни нарушения</b>	<b><u>Много чести</u></b> Кардиотоксичност (72) Аритмия <sup>a</sup> (30,4) Болка в гърдите (17,6)	<b><u>Много чести</u></b> Кардиотоксичност (18,7)  <b><u>Чести</u></b> Аритмия <sup>a</sup> (4,3) Болка в гърдите (1,9)
<b>Съдови нарушения</b>	<b><u>Много чести</u></b> Хеморагия (69,1) Хипотония (23,7) Хипертония (17,3)	<b><u>Много чести</u></b> Хеморагия (13,1)  <b><u>Чести</u></b> Хипертония (6,9) Хипотония (4,5)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<b><u>Много чести</u></b> Диспнея (36,5) Кашлица (33,9) Плеврален излив (13,9)	<b><u>Много чести</u></b> Диспнея (13,1)  <b><u>Нечести</u></b> Плеврален излив (0,8)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<b><u>Много чести</u></b> Гадене (51,7) Диария/колит (49,9) Мукозит (49,9) Запек (42,7) Коремна болка (36,3) Намален апетит (33,9) Повръщане (27,7)  <b><u>Чести</u></b> Диспепсия (9,6)	<b><u>Чести</u></b> Диария/колит (6,1) Коремна болка (2,9) Мукозит (2,1) Намален апетит (1,6) Запек (1,1) Гадене (1,1)  <b><u>Нечести</u></b> Диспепсия (0,5) Повръщане (0,3)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<b><u>Много чести</u></b> Пруритус (17,3) Хиперхидроза (10,1)  <b><u>Чести</u></b> Нощни изпотявания (8,3) Алопеция (3,2)  <b><u>Нечести</u></b> Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (0,8)	<b><u>Нечести</u></b> Хиперхидроза (0,3)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	<b><u>Много чести</u></b> Мускулно-скелетна болка (44,5)	<b><u>Чести</u></b> Мускулно-скелетна болка (5,1)
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	<b><u>Много чести</u></b> Бъбречна недостатъчност (10,4)	<b><u>Чести</u></b> Бъбречна недостатъчност (6,4)
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<b><u>Много чести</u></b> Оток (52,3) Умора (46,4) Студени тръпки (31,2) Пирексия (29,6)	<b><u>Много чести</u></b> Умора (10,4)  <b><u>Чести</u></b> Пирексия (3,2) Оток (2,7)  <b><u>Нечести</u></b> Студени тръпки (0,3)

<sup>a</sup> Груповите термини за аритмия включват предсърдно мъждене, брадикардия и най-често съобщаваната аритмия е тахикардия.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Инфекции*

Поради неутропенията, която възниква при лечение с Vuxeos liposomal, много чести нежелани реакции са инфекции от различен тип. Пневмония, сепсис и бактериемия са най-често наблюдаваните сериозни инфекции (НЛР) в популацията в клиничните проучвания. Честотата на случаите на инфекции е 78,1%; честотата на несериозните случаи на инфекции е 73,1%, а честотата на сериозни случаи на инфекции е 28,5%; честотата на инфекциите, довели до прекратяване на лечението, е 0,5%. Честотата на леталните инфекции е 6,9%. Възникналите летални инфекции са сепсис и пневмония (вж. точка 4.4).

#### *Кръвоизлив*

Поради тромбоцитопенията, която възниква при лечение с Vuxeos liposomal, в клинични проучвания са наблюдавани различни хеморагични събития. Най-често срещаното хеморагично събитие е епистаксис и по-голямата част от тези събития са считани за несериозни (29,1%). Честотата на хеморагичните събития е 69,1%; честотата на несериозните хеморагични събития е 67,2%; честотата на сериозните хеморагични събития е 5,6%; честотата на кръвоизливите, довели до прекратяване на лечението, е 0. Честотата на кръвоизливите с летален изход е 2,1%. Сериозни или летални хеморагични събития, включително хеморагии в ЦНС с летален изход, свързани с тежка тромбоцитопения, са наблюдавани при пациенти, лекувани с Vuxeos liposomal (вж. точка 4.4).

#### *Кардиотоксичност*

Кардиотоксични ефекти са наблюдавани при клиничните проучвания на Vuxeos liposomal. Най-често съобщаваните сериозни нежелани лекарствени реакции са намалена фракция на изтласкване и застойна сърдечна недостатъчност. Кардиотоксичността е известен риск на лечението с антрациклини. Честотата на всички кардиотоксични събития е 72,0%; честотата на несериозните кардиотоксични събития е 68,5%; честотата на сериозните кардиотоксични събития е 9,1%; честотата на кардиотоксичност, довела до прекратяване на лечението, е 0,5%. Честотата на кардиотоксичните събития с летален изход е 0,5%. Сърдечен арест е съобщен като летално събитие; пациентът е развил тромбоцитопения и неутропения, които са допринесли за сърдечен арест (вж. точка 4.4).

#### *Свръхчувствителност*

Реакциите на свръхчувствителност са много чести нежелани реакции в клиничните проучвания на Vuxeos liposomal. Най-често съобщаваните нежелани реакции на свръхчувствителност са обриви и по-голямата част от тях не са сериозни (38,9%). Честотата на всички събития на свръхчувствителност е 66,9%; честотата на несериозните събития на свръхчувствителност е 66,4%, от които 38,9% са обриви; честотата на сериозните събития на свръхчувствителност е 1,1%; честотата на свръхчувствителност, довела до прекратяване на лечението е 0. Честотата на събитията на свръхчувствителност с летален изход е 0 (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Профилът на безопасност на Vuxeos liposomal при 38 педиатрични пациенти с рецидивираща АМЛ в проучване ААМЛ1421 изглежда като цяло е подобен на този, наблюдаван при одобреното показание при възрастни с лекувана за първи път АМЛ с Vuxeos liposomal (вж. точка 4.2). Въпреки това нежеланите реакции в проучване ААМЛ 1421, наблюдавани при педиатрични пациенти, които се различават или са по-тежки от наблюдаваните при възрастни (като се признават ограниченията на кръстосаните сравнения на проучванията), включват макулопапулозен обрив (47,4%), удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата (28,9%), ранно настъпване на кардиотоксичност (дефинирано като > 10% намаляване на LVEF до крайна LVEF <50% LVEF; 21,0%), тежка хипокалиемия (13,2%), хипергликемия (7,9%) и повишена ALT (7,9%). Хипертония е наблюдавана при 18,2% от тези педиатрични пациенти.

Няма налични педиатрични данни за дългосрочна безопасност след времетраенето на проучването (26 месеца). Поради това няма педиатрични данни за безопасност за справяне с дългосрочната кардиотоксичност на Vuxeos liposomal, включително дългосрочната кардиотоксичност, когато се използва в дози над максималната кумулативна доза антрациклини за целия живот. Няма данни за ефектите на лечението с Vuxeos liposomal върху растежа и съзряването.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Няма конкретен опит при лечение на предозирани пациенти. В случай на предозирани се очаква обостряне на нежеланите реакции, свързани с Vuxeos liposomal, и трябва да се осигури поддържащо лечение (включително антиинфекциозни средства, кръвопреливане и преливане на тромбоцитна маса, колониостимулиращи фактори и интензивно лечение, ако е необходимо), докато пациентът се възстанови. Наблюдавайте внимателно пациента в течение на времето за признаци на кардиотоксичност и осигурете подходяща поддържаща терапия, ако е клинично показано.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: други антинеопластични средства, комбинации от антинеопластични средства, цитарабин и даунорубицин, АТС код: L01XY01.

#### Механизъм на действие

Vuxeos liposomal е комбинация с фиксирани дози даунорубицин и цитарабин в моларно съотношение 1:5 в липозомна форма. Доказано е *in vitro* и *in vivo*, че моларно съотношение 1:5 води до максимално синергично антитуморно действие при АМЛ.

Даунорубицин има антимиотично и цитотоксично действие, което се постига чрез образуване на комплекси с ДНК, инхибиране на активността на топоизомераза II, инхибиране на активността на ДНК полимеразата, което засяга регулацията на генната експресия и образуването на свободни радикали, увреждащи ДНК.

Цитарабин е специфично за определена фаза на клетъчния цикъл антинеопластично средство, влияещо само на клетки в S-фазата на клетъчното делене. Вътреклетъчно цитарабинът се превръща в цитарабин-5-трифосфат (ara-CTP), който е активният му метаболит. Механизмът на действие не е напълно изяснен, но изглежда, че ara-CTP действа основно чрез инхибиране на синтеза на ДНК. Включването в ДНК и РНК може също да допринесе за цитотоксичността на цитарабин. Цитарабинът е цитотоксичен за пролифериращи клетки от бозайник в клетъчна култура.

Vuxeos liposomal липозомите проявяват удължен плазмен полуживот след интравенозна инфузия, като повече от 99% от даунорубицина и цитарабина в плазмата остават включени в липозомите. Vuxeos liposomal доставя синергична комбинация от даунорубицин и цитарабин до левкемичните клетки за продължителен период от време. Въз основа на данни от изпитвания върху животни, Vuxeos liposomal липозомите кумулират и персистират във висока концентрация в костния мозък, където преференциално се поемат интактни от левкемичните клетки при активен процес на поглъщане. При левкемия-носещи мишки, липозомите се поемат

в по-голяма степен от левкемичните клетки, отколкото от нормалните клетки на костния мозък. След интернализация Vuxeos liposomal липозомите се разграждат, освобождават даунорубицин и цитарабин във втреклетъчната среда, което позволява на лекарствените продукти да упражняват синергично антинеопластично действие.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Vuxeos liposomal за лечението на новодиагностицирана AML при възрастни е оценена в едно контролирано клинично проучване (проучване 301), а ефикасността на Vuxeos liposomal за лечението на рецидивираща AML при педиатрични пациенти е оценена в едно клинично проучване AAML 1421.

#### *Проучване 301 при пациенти с нелекувана високорискова AML*

Проучване 301 е рандомизирано, многоцентрово, отворено, с паралелно рамо проучване за превъзходство фаза 3, което оценява Vuxeos liposomal спрямо стандартна комбинация от цитарабин и даунорубицин (7+3) при 309 пациенти на възраст от 60 до 75 години с нелекувана високорискова AML. В проучването са включени пациентите със следните подтипове AML: AML, свързана с лечението (t-AML), AML с предшестващ миелодиспластичен синдром (MDS AML) и AML с предшестваща хронична миеломоноцитна левкемия (CMML AML) с документирана анамнеза за MDS или CMML преди трансформация в AML, и *de novo* AML с кариотипни промени, характерни за миелодисплазия (според критериите на СЗО за 2008 г.).

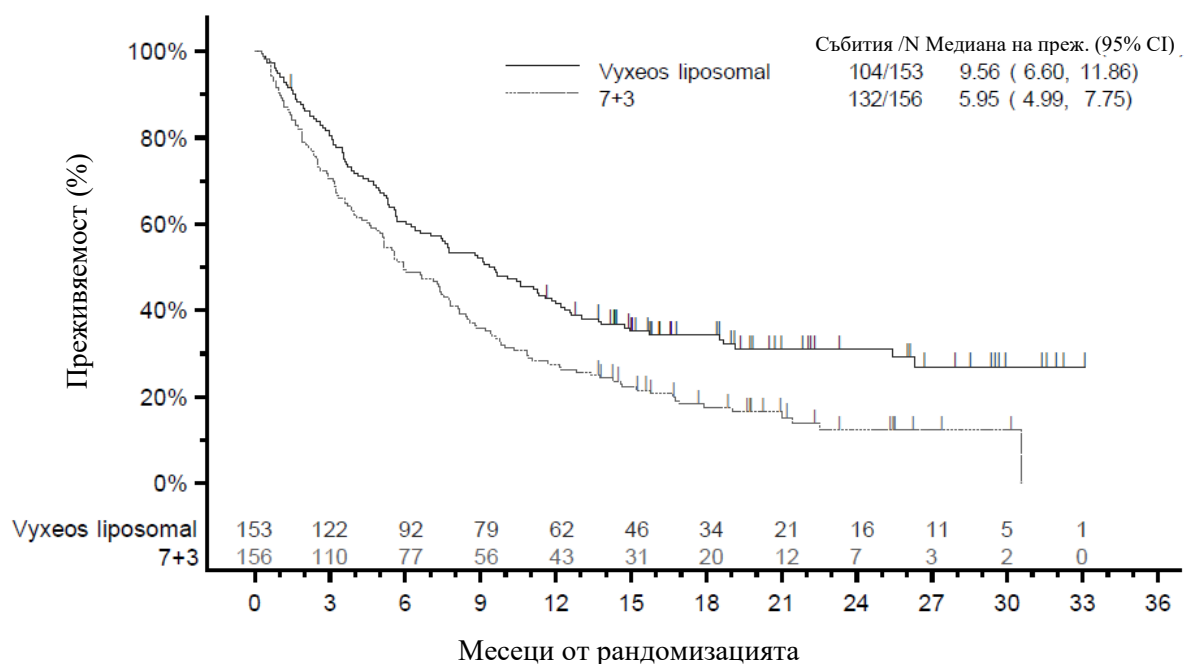
Проучването включва 2 фази: 1) фаза на лечение, през която пациентите са получили до 2 индукционни курса и 2 курса на консолидация, и 2) фаза на проследяване, която започва 30 дни след последния индукционен курс или курс на консолидация и продължава до 5 години от рандомизирането. Броят на индукциите и консолидациите, които пациентът получава, зависи от пълния отговор (CR) или от пълния отговор с непълно възстановяване (CRi), което е потвърдено чрез оценка на костния мозък. Само в клинични проучвания Vuxeos liposomal 100 единици/m<sup>2</sup>/ден (еквивалентно на 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) се прилага интравенозно в продължение на 90 минути в дните 1, 3 и 5 за първата индукция и в дните 1 и 3 за пациенти, при които е необходима втора индукция. Втората индукция е силно препоръчителна за пациенти, които не са постигнали CR или CRi в първия индукционен курс и е задължителна за пациентите, постигнали повече от 50% намаление на процента на бластите. Постремисионно лечение с трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT) е разрешено или вместо, или след консолидационна химиотерапия. При курсове на консолидация само в клинични проучвания дозата Vuxeos liposomal е намалена до 65 единици/m<sup>2</sup>/ден (еквивалентно на 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) в дните 1 и 3. В рамото, получавало 7+3, първата индукция се състои от цитарабин 100 mg/m<sup>2</sup>/ден в дните от 1 до 7 чрез непрекъсната инфузия и даунорубицин 60 mg/m<sup>2</sup>/ден в дните 1, 2 и 3, а при втората индукция и консолидацията цитарабин се прилага в дните от 1 до 5 и даунорубицин в дните 1 и 2.

Има 153 пациенти, рандомизирани да получават Vuxeos liposomal, и 156 пациенти, рандомизирани в контролното рамо 7+3. Медианата на възрастта на рандомизираните пациенти е 68 години (диапазон 60-75 години), 61% са мъже, а 88% имат функционално състояние по ECOG 0-1. На изходното ниво 20% имат t-AML, 54% имат AML с предшестващо хематологично заболяване и 25% имат *de novo* AML с цитогенетични аномалии, свързани с миелодисплазия. 34% са лекувани преди това с хипометилиращ агент за MDS. 54% имат неблагоприятен кариотип. Демографските и изходните характеристики на заболяването като цяло са балансирани между изследваните рамена. FLT3 мутация е установена при 15% (43/279) от изследваните пациенти, а при 9% (25/283) от изследваните пациенти е установена NPM1 мутация.

Първичната крайна точка е общата преживяемост, измерена от датата на рандомизация до настъпване на смърт по всякаква причина. Vuxeos liposomal демонстрира превъзходство по отношение на общата преживяемост при ITT популацията в сравнение със сравнителната схема на лечение 7+3 (Фигура 1). Медианата на преживяемостта за групата на лечение с Vuxeos liposomal е 9,56 месеца в сравнение с 5,95 месеца за групата на лечение със 7+3 (коефициент на риск = 0,69, 95% CI = 0,52, 0,90, двустранен log-rank тест p = 0,005).

Общата честота на HSCT е 34% (52/153) в рамото, получавало Vyxeos liposomal, и 25% (39/156) в контролното рамо.

**Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост, ITT популация**



**Таблица 4: Резултати за ефикасността от проучване 301**

	<b>Vyxeos liposomal N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Обща преживяемост</b>		
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Коефициент на риск (95% CI)	0,69 (0,52, 0,90)	
р-стойност (2-странна) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Преживяемост без събитие</b>		
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Коефициент на риск (95% CI)	0,74 (0,58, 0,96)	
р-стойност (2-странна) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Степен на пълен отговор</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
съотношение на шансовете (95% CI)	1,69 (1,03, 2,78)	
р-стойност (2-странна) <sup>b</sup>	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
съотношение на шансовете (95% CI)	1,77 (1,11, 2,81)	
р-стойност (2-странна) <sup>b</sup>	0,016	

Съкращения: CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; CRi = пълен отговор с непълно възстановяване

<sup>a</sup> р-стойност от стратифициран log rank тест, стратифициран по възраст и AML подтип

<sup>b</sup> р-стойност от стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по възраст и AML подтип

### 60-месечно проследяване

Честотата на общата преживяемост за 60 месеца е по-висока в рамото на лечение с Vuxeos liposomal (18%) в сравнение с рамото на лечение със 7+3 (8%); коефициент на риск = 0,70, 95% CI = 0,55, 0,91.

### Педиатрична популация

#### *Рецидивираща AML*

Ефикасността на Vuxeos liposomal като единично средство е оценена във фаза 1/2 на проучване с едно рамо (AAML 1421), проведено за оценка на безопасността и ефикасността на Vuxeos liposomal при 38 педиатрични и млади възрастни пациенти на възраст 1 – 21 години с първи рецидив на AML. Лечението по проучването включва един индукционен цикъл с Vuxeos liposomal 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup>, приложен интравенозно в продължение на 90 минути в дните 1, 3 и 5, последван от флударабин, цитарабин и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF (FLAG)) за цикъл 2. Медианата на възрастта на пациентите е 11 години (диапазон 1 – 21 години). Осем (21%) от пациентите са на възраст между 18 и 21 години. Пациенти, които са получавали >450 mg/m<sup>2</sup> еквиваленти на даунорубицин, са изключени от проучването.

Първичната крайна точка е общата степен на отговор (определен като CR или CRp) след Vuxeos liposomal (Цикъл 1), последван от FLAG (Цикъл 2). Общата степен на отговор е 68% (90% Clopper-Pearson CI 53% до 80%). След цикъл 1 16 (43%) от пациентите имат отговор на лечението CR + CRp, включително 14 (38%) от пациентите, които постигат CR, и въз основа на 7-те участници с налични данни за рецидив, медианата на продължителността на CR е 284 дни.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на даунорубицин и цитарабин, приложени като Vuxeos liposomal, е проучена при възрастни пациенти, които са получили доза даунорубицин 44 mg/m<sup>2</sup> и цитарабин 100 mg/m<sup>2</sup>, приложени като 90-минутна интравенозна инфузия в дните 1, 3 и 5. Фармакокинетиката на всеки лекарствен продукт се основава на общите плазмени концентрации (т.е. включен плюс невключен в липозоми лекарствен продукт). След приложената на 5-ия ден доза средната (коефициент на вариация [CV] в %) максимална плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) е 26,0 µ/ml (32,7%) за даунорубицин и 62,2 µ/ml (33,7%) за цитарабин. Средната (% CV) площ под кривата (AUC) по време на един интервал на прилагане е 637 µ.h/ml (38,4%) за даунорубицин и 1900 µ.h/ml (44,3%) за цитарабин.

Когато даунорубицин и цитарабин се прилагат като компоненти на Vuxeos liposomal, липозомите изглежда регулират тяхното разпределение в тъканите и степента на елиминиране; поради това, докато нелипозомните лекарствени продукти имат съществено различен клирънс (CL), обем на разпределение (V) и терминален полуживот (t<sub>1/2</sub>), Vuxeos liposomal води до приближаване на тези фармакокинетични параметри.

Коефициентът на кумулиране е 1,3 за даунорубицин и 1,4 за цитарабин. Няма данни за кинетика, зависеща от времето, или големи отклонения от пропорционалността на дозата в диапазона от 1,3 mg/3 mg на m<sup>2</sup> до 59 mg/134 mg на m<sup>2</sup> (0,03 до 1,3 пъти повече от одобрената препоръчителна доза).

### Разпределение

Обемът на разпределение (% CV) на даунорубицин е 6,6 l (36,8%) и 7,1 l (49,2%) на цитарабин. Свързването с плазмените протеини не е оценено.

### Метаболизъм и биотрансформация

Подобно на нелипозомните даунорубицин и цитарабин, след освобождаването от Vuxeos liposomal липозомите, даунорубицин и цитарабин претърпяват екстензивен метаболизъм в организма. Даунорубицинът се катализира основно чрез чернодробната и нечернодробната алдо-кето редуктаза и карбонил редуктаза до активния метаболит даунорубицинол. Цитарабинът се метаболизира от цитидин деаминазата до неактивния метаболит 1-β

(бета)-D-арабинофуранозилурацил (AraU). За разлика от нелипозомните даунорубицин и цитарабин, които бързо се метаболизират до съответните метаболити, даунорубицин и цитарабин след прилагане на Vuxeos liposomal представляват свободни бази, включени в липозоми. Профилите плазмена концентрация-време, получени от 13 до 26 пациенти, получавали Vuxeos liposomal 100 единици/m<sup>2</sup> (еквивалентно на 44 mg/m<sup>2</sup> даунорубицин и 100 mg/m<sup>2</sup> цитарабин) в дните 1, 3 и 5, показват, че средното съотношение на AUC<sub>last</sub> метаболит/основно вещество за даунорубицинол и AraU е 1,79% и 3,22% спрямо това за даунорубицин и цитарабин, което е по-ниско от това, което обикновено се съобщава за нелипозомни продукти, ~40-60% за даунорубицинол/даунорубицин и ~80% за AraU/цитарабин. По-ниските проценти на съотношението метаболит/основно вещество след прилагане на Vuxeos liposomal показват, че по-голямата част от общия даунорубицин и цитарабин в кръвообращението е задържана във вътрешността на Vuxeos liposomal липозомите, където те са недостъпни за лекарствометаболизиращите ензими.

#### Елиминиране

Vuxeos liposomal проявява удължен полуживот (% CV) от 31,5 часа (28,5%) за даунорубицин и 40,4 часа (24,2%) за цитарабин, с над 99% даунорубицин и цитарабин в плазмата, оставащи включени в липозомите. Клирънсът (% CV) е 0,16 l/h (53,3%) за даунорубицин и 0,13 l/h (60,2%) за цитарабин.

Екскрецията на даунорубицин и даунорубицинол в урината представлява 9% от приложената доза даунорубицин, а екскрецията на цитарабин и AraU в урината е 71% от приложената доза цитарабин.

#### Специални популации

В популяционен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими ефекти върху клирънса и параметрите във връзка с обема на даунорубицин и цитарабин, които да се основават на възрастта (от 1 до 81 години), пола, расата, телесното тегло, индекса на телесна маса и броя на белите кръвни клетки.

#### *Педиатрична популация*

Нормализираните според дозата средни стойности на експозициите на общ даунорубицин и цитарабин, наблюдавани при педиатрични пациенти след прилагане на 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup>, са сравними със стойностите за даунорубицин и цитарабин след прилагане на 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> при възрастни.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Фармакокинетиката на Vuxeos liposomal при пациенти на възраст над 85 години все още не е оценена. Няма налични данни.

#### *Бъбречно увреждане*

Въз основа на специално проучване за оценка на влиянието на леко до тежко бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на Vuxeos liposomal и популяционен фармакокинетичен анализ, използващ данни от клинични проучвания при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане, не е наблюдавана значима разлика в клирънса на даунорубицин или цитарабин при пациенти с предшестващо леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с изходна нормална бъбречна функция. Не са известни потенциалните ефекти на бъбречно заболяване в краен стадий, лекувано с диализа, върху фармакокинетиката на даунорубицин и цитарабин, прилагани под формата на Vuxeos liposomal (вж. точка 4.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на общия даунорубицин и цитарабин не се променя при пациенти със стойности на билирубина ≤ 50 μmol/l. Фармакокинетиката при пациенти със стойности на билирубина над 50 μmol/l не е известна.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността при многократно прилагане на Vuxeos liposomal е изследвана в проучвания за токсичност при интравенозна инфузия, прилагана в два цикъла, с 28-дневни периоди на възстановяване, при плъхове и кучета. Нежелани реакции на Vuxeos liposomal се наблюдават при всички дозови нива (ниски до липсващи граници на безопасност, въз основа на системни експозиции) и като цяло са в съответствие с тези, документираните за нелипозомния даунорубин и/или цитарабин, представляващи предимно гастроинтестинални и хематологични находки. Въпреки че параметрите на централната нервна система (ЦНС) и сърдечносъдовата система са включени в тези проучвания, предвид наблюдаваната заболяемост и смъртност, няма достатъчно информация, за да се извърши интегрирана оценка от фармакологичните проучвания за безопасност на Vuxeos liposomal.

Не са провеждани проучвания за генотоксичност, канцерогенност и токсичност за репродукцията е развитието с Vuxeos liposomal. Съществуват обаче проучвания с отделните средства.

#### Генотоксичност

Цитарабинът или неговият активен метаболит Ага-С е мутагенен (бактериален тест за мутагенност) и кластогенен *in vitro* (хромозомни аберации и обмен на сестрински хроматиди (SCE) в човешки левкоцити) и *in vivo* (хромозомни аберации и SCE анализ при гризачи). Цитарабин причинява трансформация на ембрионални клетки от хамстер и H43 клетки от плъх *in vitro* и е кластогенен за мейотични клетки. Даунорубин е мутагенен (бактериален тест за мутагенност, тест V79 клетки от хамстер) и кластогенен *in vitro* (CCRF CEM човешки лимфобласти) и *in vivo* (SCE тест в миши костен мозък).

#### Канцерогенност

Не са установени проучвания с цитарабин. Публикуваните данни с Ага-С, активният метаболит на цитарабин, не дават доказателства за канцерогенност. От публикуваните данни с даунорубин се предполага възможна туморогенност при плъхове след единични дози от 5 или 10 mg/kg (0,68 до 1,4 пъти RHD на база mg/m<sup>2</sup>). Работната група на IARC (IARC 2000) класифицира даунорубин в група 2B –възможно канцерогенни за хората.

#### Токсичност за репродукцията и развитието

Цитарабинът е ембриотоксичен при мишки и тератогенен при мишки и плъхове, когато се прилага по време на органогенезата. Освен това цитарабинът причинява аномалии на главата на сперматозоидите при мишки и нарушава сперматогенезата при плъхове. Единична доза цитарабин при плъхове, приложена на 14-тия ден от бременността, води до намаляване на размера на мозъка преди и след раждане и причинява трайно нарушение на способността за учене. Даунорубин е ембриотоксичен и причинява малформации на плода, когато се прилага по време на органогенезата при плъхове. Даунорубин причинява тестикуларна атрофия и тотална аплазия на сперматоцитите в семенните тубули при кучета.

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда показва, че не се очаква Vuxeos liposomal да има потенциала да бъде устойчив, биокумулативен или токсичен за околната среда.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Дистеароилфосфатидилхолин  
Дистеароилфосфатидилглицерол  
Холестерол  
Меден глюконат  
Троламин (за корекция на рН)

Захароза

## **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

## **6.3 Срок на годност**

### Неотворени флакони

4 години.

### Стабилност на реконституираната суспензия във флакона

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 4 часа при температура от 2 °C до 8 °C в изправено положение. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

### Стабилност на разреждения инфузионен разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 4 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риск от микробно замърсяване.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Максималното общо време на съхранение за реконституирания продукт във флакона и реконституирания продукт, разреден в инфузионен сак, е до 4 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Съхранявайте флакона в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в изправено положение.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон (стъкло тип 1) от 50 ml със запушалка (хлоробутилова гума) и обкатка (алуминий), съдържащ 44 mg даунорубицин и 100 mg цитарабин.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон, 2 флакона или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vuxeos liposomal е цитотоксичен лекарствен продукт. Трябва да се спазват приложимите специални процедури за работа и унищожаване. Продуктът е предназначен само за еднократна употреба.

### Инструкции за приготвяне:

- Определете дозата и броя на флаконите Vuxeos liposomal въз основа на телесната повърхност на отделния пациент, както е посочено в точка 4.2.
- Извадете подходящия брой флакони Vuxeos liposomal от хладилника и ги темперирайте до стайна температура (15 °C до 30 °C) в продължение на 30 минути.
- След това реконституирайте всеки флакон с 19 ml стерилна вода за инжекции, като използвате 20 ml спринцовка, и веднага след това включете таймера на 5 минути.
- Внимателно въртете флакона в продължение на 5 минути, като на всеки 30 секунди леко го обръщате.
- Недейте да загрявате или енергично да въртите или тръскате флакона.
- След реконституиране го оставете в покой за 15 минути.
- Реконституираният продукт трябва да е мътен, лилав на цвят, хомогенен, на практика без видими частици.
- Ако реконституираният продукт не се разрежда незабавно в инфузионен сак, да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C) в продължение на период до 4 часа.
- След съхранението на реконституирания продукт във флакона в продължение на период до 4 часа при температура между 2 °C до 8 °C в изправено положение реконституираният продукт незабавно трябва да бъде разреден в инфузионен разтвор и да бъде направена 90-минутна инфузия.
  - Реконституираният продукт във флакона и реконституираният продукт, разреден в инфузионен разтвор, са стабилни за максимално общо време на съхранение в продължение на период до 4 часа, когато са съхранявани при температура между 2 °C до 8 °C. 4-часовият период на стабилност на реконституирания продукт във флакона не позволява допълнителен 4-часов период на стабилност, след като подходящата доза от реконституирания флакон се разрежда в инфузионния разтвор.
  - 4-часовият период на стабилност, когато разреденият реконституиран продукт в инфузионен сак се съхранява при температура между 2 °C до 8 °C, не включва времето нужно за реконституцията или 90-минутната инфузия.
  - Разреденият инфузионен разтвор незабавно трябва да бъде приложен чрез 90-минутна инфузия след 4-часовия период на стабилност.
- Изчислете обема на реконституирания Vuxeos liposomal, като използвате следната формула:  
[необходим обем (ml) = дозата даунорубицин (mg/m<sup>2</sup>) x телесната повърхност на пациента (m<sup>2</sup>) /2,2 (mg/ml)]. Концентрацията на реконституирания разтвор е 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) даунорубицин и 100 mg/20 ml (5 mg/ml) цитарабин.
- Преди да изтеглите концентрата за разреждане, внимателно обърнете всеки флакон 5 пъти.
- Чрез асептична техника изтеглетe изчисления обем реконституиран Vuxeos liposomal от флакона(ите) със стерилна спринцовка и го прехвърлетe в инфузионен сак, съдържащ 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза. Във флакона може да остане остатъчен продукт. Изхвърлетe неизползваната част.
- Внимателно обърнете сака, за да смесите разтвора. При разреждането на реконституирания продукт, полученият разтвор е тъмнолилав, полупрозрачен и хомогенен.
- Ако разреденият инфузионен разтвор не се използва незабавно, да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C) в продължение на период до 4 часа.
- Внимателно обърнете сака, за да смесите разтвора след охлаждането.

### Инструкции за приложение

- Не смесвайте Vuxeos liposomal и не прилагайте под формата на инфузия с други лекарствени продукти.
- Прилагайте Vuxeos liposomal чрез непрекъснатa интравенозна инфузия в продължение на 90 минути чрез инфузионна помпа през централен венозен катетър или периферно въведен централен катетър. Може да се използва вграден мембранен филтър за интравенозната инфузия Vuxeos liposomal, при условие че минималният диаметър на порите на филтъра е по-голям или равен на 15 µm.

- След приложението на лекарствения продукт промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Този лекарствен продукт може да носи потенциален риск за околната среда поради цитотоксичното и антимиотичното си действие, което може да предизвика възможни репродуктивни ефекти. Всички материали, използвани за разреждане и приложение, трябва да се изхвърлят съгласно местните процедури, приложими за изхвърлянето на антинеопластични средства. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични средства.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1308/001 1 флакон  
EU/1/18/1308/002 2 флакона  
EU/1/18/1308/003 5 флакона

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 август 2018 г.  
Дата на последно подновяване: 05 юни 2023 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ухеос liposomal 44 mg/100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
даунорубицин/цитарабин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 44 mg даунорубицин и 100 mg цитарабин.

След приготвяне разтворът съдържа 2,2 mg/ml даунорубицин и 5 mg/ml цитарабин, включени в липозоми.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също така съдържа: дистеароилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилглицерол, холестерол, меден глюконат, троламин и захароза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

2 флакона

5 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте в хладилник.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте в изправено положение.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1308/001 1 флакон  
EU/1/18/1308/002 2 флакона  
EU/1/18/1308/003 5 флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vuxeos liposomal 44 mg/100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
даунорубин/цитарабин  
i.v. приложение след реконституиране и разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Цитотоксично

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Vuheos liposomal 44 mg/100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор даунорубицин (daunorubicin) и цитарабин (cytarabine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vuheos liposomal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vuheos liposomal
3. Как ще Ви бъде приложен Vuheos liposomal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vuheos liposomal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Vuheos liposomal и за какво се използва

##### Какво представлява Vuheos liposomal

Vuheos liposomal принадлежи към група лекарства, наречени „antineoplastични средства“, използвани при рак. Той съдържа две активни вещества, наречени „даунорубицин“ и „цитарабин“, под формата на малки частици, известни като „липозоми“. Тези активни вещества действат по различни начини, за да убиват раковите клетки, като възпрепятстват техния растеж и делене. Опаковането им в липозоми удължава тяхното действие в организма и им помага да навлизат и да убиват раковите клетки.

##### За какво се използва Vuheos liposomal

Vuheos liposomal се използва за лечение на пациенти с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия (рак на белите кръвни клетки). Той се дава, когато левкемията е причинена или от предходни лечения (известна като свързана с лечение остра миелоидна левкемия), или когато са налице известни промени в костния мозък (известни като остра миелоидна левкемия с промени, свързани с миелодисплазия).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vuheos liposomal

##### Не трябва да Ви се прилага Vuheos liposomal

- ако сте алергични към активните вещества (даунорубицин или цитарабин) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще Ви наблюдава по време на лечението. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Vuheos liposomal:

- ако имате нисък брой тромбоцити, червени или бели кръвни клетки в кръвта (преди началото на лечението ще Ви бъде направено изследване на кръвта). Ако това важи за Вас:
  - Вашият лекар може също така да Ви предпише лекарство, което да Ви предпази от инфекция.
  - Вашият лекар също ще Ви изследва за наличие на инфекции по време на лечението.

- ако някога сте имали сърдечен проблем или инфаркт или сте приемали преди това антрациклинови противоракови лекарства. Ако това се отнася за Вас, Вашият лекар може да провери сърдечната Ви дейност преди започване и по време на лечението.
- ако смятате, че може да сте бременна. Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция, за да избегнете забременяване (или, ако сте мъж, Вашата партньорка) по време на лечението и през следващите 6 месеца след прилагане на последната доза.
- ако получите алергични реакции (свръхчувствителност). Вашият лекар може да прекъсне или да прекрати лечението, или да забави скоростта на инфузията Ви при прояви на свръхчувствителност.
- ако сте имали проблеми с бъбреците или черния дроб. Вашият лекар ще Ви наблюдава по време на лечението.
- ако някога сте страдали от заболяване, известно като болест на Уилсън или друго нарушение в обмяната на медта, тъй като Vuxeos liposomal съдържа съставка, известна като меден глюконат.
- ако трябва да получите ваксина.

По време на лечението Вашият лекар ще Ви наблюдава по отношение на общото Ви здравословно състояние и може да Ви предпише и други лекарства, които да подпомагат Вашето лечение преди или по време на приема на Vuxeos liposomal. Ако някое от посочените по-горе се отнася за Вас (или ако не сте сигурни в нещо), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Vuxeos liposomal.

#### **Деца и юноши**

Vuxeos liposomal не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

#### **Други лекарства и Vuxeos liposomal**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е така, защото Vuxeos liposomal може да повлияе на начина на действие на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства могат да повлияят на начина, по който действа Vuxeos liposomal.

По-специално, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- противоракови лекарства, които могат да засегнат сърцето Ви, като доксорубин.
- лекарства, които могат да засегнат черния Ви дроб.

#### **Бременност и кърмене**

Вие не трябва да използвате Vuxeos liposomal по време на бременност, тъй като това може да е вредно за бебето. Използвайте ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след него. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забременеете по време на лечението.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Vuxeos liposomal, тъй като той може да е вреден за бебето.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

#### **Контрацепция при мъже**

Използвайте ефективен метод за контрацепция по време на лечението с Vuxeos liposomal и в продължение на 6 месеца след него.

#### **Шофиране и работа с машини**

Може да почувствате сънливост или замаяване, след като Ви е приложен Vuxeos liposomal. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

### 3. Как ще Ви бъде приложен Vuxeos liposomal

Vuxeos liposomal трябва да Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра с опит в лечението на остра миелоидна левкемия.

- Vuxeos liposomal се прилага капково (като инфузия) във вената.
- Продължителността на инфузията е един час и половина (90 минути).

Вашият лекар или медицинска сестра ще изчисли дозата на лекарството въз основа на Вашето тегло и височина. Лечението ще бъде прилагано на курсове. Всеки курс се прилага като отделни инфузии и ще се прилага в отделни седмици.

След първия курс на лечение Вашият лекар ще реши дали ще получите допълнителни курсове на лечение в зависимост от това, как се повлиявате от лечението и дали получавате някакви нежелани лекарствени реакции. Вашият лекар ще прецени как реагирате на лечението след всеки курс.

- По време на първия курс - инфузия ще Ви бъде приложена в дните 1, 3 и 5.
- При по-нататъшни курсове - инфузия ще Ви бъде приложена в дните 1 и 3. Това може да се повтори, ако е необходимо.

Докато получавате лечение с Vuxeos liposomal, Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта, за да прецени как реагирате на лечението и да провери дали го понасяте добре. Вашият лекар може също да провери функцията на сърцето Ви, тъй като Vuxeos liposomal може да я повлияе.

#### **Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза Vuxeos liposomal**

Това лекарство ще Ви бъде прилагано в болница от лекар или медицинска сестра. Въпреки че е малко вероятно да Ви бъде приложена повече от необходимата доза от лекарството, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви притеснения.

#### **Ако пропуснете назначения Ви час**

Свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Сериозни нежелани реакции, които може да засегнат повече от 1 на 10 души (много често)**

Vuxeos liposomal може да намали броя на белите кръвни клетки, които се борят с инфекцията, както и на кръвните клетки, които помагат на кръвта да се съсирва (тромбоцити), което води до нарушения на кръвосъсирването, като кървене от носа и образуване на синини. Vuxeos liposomal може да причини сърдечни проблеми и увреждане на сърдечния мускул.

Затова **трябва да уведомите Вашия лекар незабавно**, ако получите:

- треска, втрисане, болки в гърлото, кашлица, язви в устата или други симптоми на инфекция;
- кървене или синини без нараняване;
- болка в гърдите или болка в краката;
- недостиг на въздух.

Информирайте Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции.



## Други нежелани реакции

**Много чести** нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на тромбоцитите (клетки, които подпомагат кръвосъсирването), което може да причини синини или кървене
- треска, често с други признаци на инфекция, поради много ниския брой на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения);
- бавен, бърз или неравномерен сърдечен ритъм, гръдна болка (което може да е признак на инфекция);
- проблеми със зрението, замъглено виждане;
- болка или оток на лигавиците на храносмилателната система (мукозит) или болка в корема, запек, загуба на апетит, диария, гадене или повръщане;
- зачервяване на кожата, обриви, мускулни болки, главоболие, болка в костите, болка в ставите, умора, генерализиран оток, включително подуване на ръцете и краката;
- главоболие, замаяност, обърканост, безсъние, безпокойство;
- бъбречна недостатъчност;
- задух, кашлица, течност в белите дробове;
- сърбеж;
- кървене;
- повишено кръвно налягане или понижаване на кръвното налягане;
- втрисане, ниска телесна температура или висока телесна температура.
- засилено потене

**Чести** нежелани реакции (може да засегнат не повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия), което води до умора и слабост
- бъбречна недостатъчност и отклонения в резултатите от кръвни тестове, дължащи се на масова смърт на раковите клетки (синдром на туморен лизис);
- стомашни спазми или прекомерно образуване на газове;
- прекомерно изпотяване през нощта
- косопад.

**Нечести** нежелани реакции (може да засегнат не повече от 1 на 100 души):

- скованост и обрив на ръцете и краката (синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия).

## Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Vuxeos liposomal

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (от 2 °C до 8 °C).
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява в изправено положение.
- След приготвяне флаконите трябва да се съхраняват в хладилник (от 2 °C до 8 °C) в продължение на период до 4 часа в изправено положение.

- След разреждане разтворът в инфузионните сакове трябва да се съхранява в хладилник (от 2 °С до 8 °С) в продължение на период до 4 часа. Максималното общо време на съхранение за реконституирания продукт във флакона в изправено положение и реконституирания продукт след разреждане в инфузионен сак не трябва да надвишава 4 часа. 90-те минути време на инфузия е в допълнение към 4-те часа време на съхранение.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите частици в разределения разтвор.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Vuxeos liposomal**

- Активни вещества: даунорубицин и цитарабин. Всеки флакон от 50 ml съдържа 44 mg даунорубицин и 100 mg цитарабин.
- След реконституиране разтворът съдържа 2,2 mg/ml даунорубицин и 5 mg/ml цитарабин, включени в липозоми.
- Други съставки: дистеароилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилглицерол, холестерол, меден глюконат, троламин и захароза.

### **Как изглежда Vuxeos liposomal и какво съдържа опаковката**

Vuxeos liposomal е лилав прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се доставя в стъклен флакон.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон, 2 флакона или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
 5th Floor  
 Waterloo Exchange  
 Waterloo Road  
 Dublin  
 D04 E5W7  
 Ирландия  
 Тел: +353 1 968 1631  
 Email: medinfo-int@jazzpharma.com

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Vuxeos liposomal е цитотоксичен лекарствен продукт. Трябва да се спазват приложимите специални процедури за работа и изхвърляне. Продуктът е предназначен само за еднократна

употреба. Не съдържа консерванти. Неизползваните количества не трябва да се съхраняват за по-късна употреба.

#### Инструкции за приготвяне

- Определете дозата и броя на флаконите Vuxeos liposomal въз основа на телесната повърхност на отделния пациент, както е посочено в точка 4.2.
- Извадете подходящия брой флакони Vuxeos liposomal от хладилника и ги темперирайте до стайна температура (15 °C до 30 °C) в продължение на 30 минути.
- След това реконституирайте всеки флакон с 19 ml стерилна вода за инжекции, като използвате 20 ml спринцовка, и веднага след това включете таймера на 5 минути.
- Внимателно въртете флакона в продължение на 5 минути, като на всеки 30 секунди леко го обръщате.
- Недейте да загрявате или енергично да въртите или тръскате флакона.
- След реконституиране го оставете в покой за 15 минути.
- Реконституираният продукт трябва да е мътен, лилав на цвят, хомогенен, на практика без видими частици
- Ако реконституираният продукт не се разрежи незабавно в инфузионен сак, да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C) в продължение на период до 4 часа.
- След съхранението на реконституирания продукт във флакона в продължение на период до 4 часа при температура между 2 °C до 8 °C в изправено положение реконституираният продукт незабавно трябва да бъде разрежен в инфузионен разтвор и да бъде направена 90-минутна инфузия.
  - Реконституираният продукт във флакона и реконституираният продукт, разрежен в инфузионен разтвор, са стабилни за максимално общо време на съхранение в продължение на период до 4 часа, когато са съхранявани при температура между 2 °C до 8 °C. 4-часовият период на стабилност на реконституирания продукт във флакона не позволява допълнителен 4-часов период на стабилност, след като подходящата доза от реконституирания флакон се разрежи в инфузионния разтвор.
  - 4-часовият период на стабилност, когато разреженият реконституиран продукт в инфузионен сак се съхранява при температура между 2 °C до 8 °C, не включва времето нужно за реконституцията или 90-минутната инфузия.
  - Разреженият инфузионен разтвор незабавно трябва да бъде приложен чрез 90-минутна инфузия след 4-часовия период на стабилност.
- Изчислете обема на реконституирания Vuxeos liposomal, като използвате следната формула:
- [необходим обем (ml) = дозата даунорубицин (mg/m<sup>2</sup>) x телесната повърхност на пациента (m<sup>2</sup>) / 2,2 (mg/ml)]. Концентрацията на реконституирания разтвор е 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) даунорубицин и 100 mg/20 ml (5 mg/ml) цитарабин.
- Преди да изтеглите концентрата за разреждане, внимателно обърнете всеки флакон 5 пъти.
- Чрез асептична техника изтеглете изчисления обем реконституиран Vuxeos liposomal от флакона(ите) със стерилна спринцовка и го прехвърлете в инфузионен сак, съдържащ 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза. Във флакона може да остане остатъчен продукт. Изхвърлете неизползваната част.
- Внимателно обърнете сака, за да смесите разтвора. При разреждането на реконституирания продукт, полученият разтвор е тъмнолилав, полупрозрачен и хомогенен.
- Ако разреженият инфузионен разтвор не се използва незабавно, да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C) в продължение на период до 4 часа.
- Внимателно обърнете сака, за да смесите разтвора след охлаждането.

#### Инструкции за приложение

- Не смесвайте Vuxeos liposomal и не прилагайте под формата на инфузия с други лекарствени продукти.
- Прилагайте Vuxeos liposomal чрез непрекъсната интравенозна инфузия в продължение на 90 минути чрез инфузионна помпа през централен венозен катетър или периферно

въведен централен катетър. Може да се използва вграден мембранен филтър за интравенозната инфузия Vuxeos liposomal, при условие че минималният диаметър на порите на филтъра е по-голям или равен на 15 µm.

- След приложението на лекарствения продукт промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

#### Изхвърляне

Този лекарствен продукт може да носи потенциален риск за околната среда поради цитотоксичното и антимиотичното си действие, което може да предизвика възможни репродуктивни ефекти. Всички материали, използвани за разреждане и приложение, трябва да се изхвърлят съгласно местните процедури, приложими за изхвърлянето на антинеопластични средства. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични средства.