

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje daunorubicinum 44 mg a cytarabinum 100 mg.

Roztok obsahuje po rekonstituci daunorubicinum 2,2 mg/ml a cytarabinum 5 mg/ml enkapsulované v lipozomech ve fixní kombinaci v molárním poměru 1:5.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Fialový, lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vyxeos liposomal je indikován k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií související s léčbou (t-AML) nebo AML se změnami souvisejícími s myelodysplazií (AML-MRC).

4.2 Dávkování a způsob podávání

Léčba přípravkem Vyxeos liposomal má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s užíváním chemoterapeutických léčivých přípravků.

Přípravek Vyxeos liposomal má odlišné dávkování než injekce daunorubicinu a cytarabinu a nesmí se zaměňovat za jiné přípravky obsahující daunorubicin anebo cytarabin (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávkování přípravku Vyxeos liposomal je založeno na tělesném povrchu (BSA) dle následujícího plánu:

Tabulka 1: Dávka a plán dávkování přípravku Vyxeos liposomal

Terapie	Schéma dávkování
První indukce	daunorubicin 44 mg/m ² a cytarabin 100 mg/m ² ve dnech 1, 3 a 5
Druhá indukce	daunorubicin 44 mg/m ² a cytarabin 100 mg/m ² ve dnech 1 a 3
Konsolidace	daunorubicin 29 mg/m ² a cytarabin 65 mg/m ² ve dnech 1 a 3

Doporučený plán dávkování pro indukci remise

Doporučený plán dávkování přípravku Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m², podaný nitrožilně během 90 minut:

- ve dnech 1, 3 a 5 jako první série indukční terapie.
- ve dnech 1 a 3 jako následná série indukční terapie, pokud je třeba.

Následná série indukce může být podávána u pacientů, kteří nevykazují známky progresu choroby nebo nepřijatelnou toxicitu. Dosažení kostní dřene normálního vzhledu může vyžadovat více než jednu sérii indukční léčby. Hodnocení kostní dřene po zotavení z předchozí série indukční terapie určí, zda je potřebná další série indukční terapie. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud z ní má pacient přínos nebo do progresu choroby, až do maximálně 2 indukčních sérií.

Doporučený plán dávkování pro konsolidaci

První konsolidační cyklus by se měl podat 5 až 8 týdnů po zahájení poslední indukce.

Doporučený plán dávkování přípravku Vyxeos liposomal je 29 mg/65 mg/m², podaný intravenózně během 90 minut:

- ve dnech 1 a 3 jako následná série konsolidační terapie, pokud je třeba.

Konsolidační terapie se doporučuje pro pacienty dosahující remise, kteří se zotavili na absolutní počet neutrofilů (ANC) > 500/μl a počet trombocytů se obnovil na více než 50000/μl při absenci nepřijatelné toxicity. Následující série konsolidace se může podat u pacientů, kteří nevykazují progresi choroby nebo nepřijatelnou toxicitu během 5 až 8 týdnů po zahájení první konsolidace. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud má pacient přínos nebo do progresu choroby až do maximálně 2 konsolidačních sérií.

Doporučená úpravy dávky v průběhu léčby

Pacienty je třeba monitorovat na přítomnost hematologické odpovědi a toxicitu.

Dávkování musí být dle potřeby odsunuto nebo trvale ukončeno, jak je popsáno níže.

Pacienti mohou dostat premedikaci pro nauzeu a zvracení. Před zahájením podávání přípravku Vyxeos liposomal je třeba zvážit podávání anti-hyperurikemické terapie (např. allopurinol).

Hypersenzitivita

V případě mírných příznaků hypersenzitivity (například mírné návaly horka, vyrážka, pruritus) se má léčba zastavit a pacienta je třeba sledovat, včetně monitorování vitálních funkcí. Léčba se má obnovit pomalu, jakmile příznaky ustoupí s nastavením rychlosti infuze na polovinu a s podáváním intravenózního difenhydraminu (20 – 25 mg) a intravenózního dexametazonu (10 mg).

Při středně závažných příznacích z hypersenzitivity (např. střední vyrážka, návaly horka, mírná dušnost, nepohodlí na hrudi) je třeba léčbu zastavit. Má se podat intravenózní difenhydramin (20 – 25 mg nebo ekvivalent) a intravenózní dexametazon (10 mg). Infuze by se neměla znovu

zahajovat. Pokud pacient podstupuje opakovanou léčbu, měl by se přípravek Vyxeos liposomal podávat ve stejné dávce a rychlostí a s premedikací.

Pro závažné/život ohrožující příznaky z hypersenzitivity (např. hypotenze vyžadující léčbu vazopresory, angioedém, respirační tíseň vyžadující bronchodilatační terapii, generalizovanou kopřivku) se musí léčba zastavit. Má se podat intravenózní difenhydramin (20 – 25 mg) a dexametazon (10 mg) a v případě indikace se má přidat epinefrin (adrenalin) nebo bronchodilatátory. Infuzi nezahajujte znovu a neprovádějte opakovanou léčbu. Léčba přípravkem Vyxeos liposomal se má trvale ukončit. Pacienti je třeba monitorovat, dokud příznaky neustoupí (viz body 4.4 a 4.8).

Vynechaná dávka

Pokud se vynechá plánovaná dávka přípravku Vyxeos liposomal, dávka se má podat co nejdříve to bude možné a plán dávkování odpovídajícím způsobem upravit se zachováním léčebného intervalu.

Kardiotoxicita

Před zahájením léčby se doporučuje provedení vyšetření funkce srdce, zejména u pacientů s vysokým rizikem srdeční toxicity. Léčba přípravkem Vyxeos liposomal se má ukončit u pacientů, u nichž se vyvinou příznaky kardiomyopatie, pokud přínosy nepřevýší rizika (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou poruchou ledvin (clearance kreatininu [Cl_{Cr}] 60 ml/min až 89 ml/min dle rovnice Cockcroft Gault [C-G]), středně těžkou poruchou ledvin (Cl_{Cr} 30 ml/min až 59 ml/min) nebo těžkou poruchou ledvin (Cl_{Cr} < 30 ml/min). Nejsou zkušenosti s použitím přípravku Vyxeos liposomal u pacientů s terminálním onemocněním ledvin léčených dialýzou (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná u pacientů s hladinou bilirubinu menší nebo rovnou 50 μ mol/l. Nejsou zkušenosti s použitím přípravku Vyxeos liposomal u pacientů s poruchou funkce jater, která způsobuje hladiny bilirubinu vyšší než 50 μ mol/l. Přípravek Vyxeos liposomal by se měl používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, pouze pokud přínosy převyšují rizika (viz bod 4.4).

Starší populace

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Vyxeos liposomal byl mimo jeho schválené indikace hodnocen u pediatrických a mladých dospělých pacientů ve věku 1–21 let s relabující AML. Vzhledem k omezenému rozsahu těchto klinických hodnocení, není možné dospět závěru, že přínosy jeho použití převyšují rizika.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2., ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Vyxeos liposomal je určen pouze k intravenóznímu použití. Nesmí se podávat intramuskulárně, intratekálně nebo subkutánně.

Přípravek Vyxeos liposomal se podává intravenózní infuzí po dobu 90 minut. Je třeba dávat pozor na to, aby nedošlo k extravazaci, aby se předešlo riziku tkáňové nekrózy.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Anamnéza závažné hypersenzitivity na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jiné přípravky obsahující daunorubicin anebo cytarabin

Přípravek Vyxeos liposomal nesmí být nahrazen nebo zaměněn s jinými přípravky obsahujícími daunorubicin a / nebo cytarabin. V důsledku významných rozdílů ve farmakokinetických parametrech jsou doporučení ohledně dávky a plánu pro přípravek Vyxeos liposomal odlišné od doporučení pro injekce daunorubicin-hydrochloridu, injekcí cytarabinu, injekcí daunorubicin citrátu v lipozomu a injekcí cytarabinu v lipozomu. Název a dávka léčivého přípravku se má ověřit před podáním, aby se předešlo chybám v dávkování.

Těžká myelosuprese

Po podání terapeutické dávky přípravku Vyxeos liposomal byla hlášena těžká myelosuprese (včetně fatálních infekcí a hemoragických příhod). U pacientů léčených přípravkem Vyxeos liposomal se objevily těžké nebo fatální hemoragické příhody zahrnující fatální krvácení do centrálního nervového systému (CNS) spojené s těžkou trombocytopenií. Je třeba vyšetřit výchozí krevní obraz a pacienty je třeba pozorně během léčby přípravkem Vyxeos liposomal monitorovat z hlediska možných klinických komplikací v důsledku myelosuprese. Vzhledem k dlouhému plazmatickému poločasů přípravku Vyxeos liposomal může být čas do zotavení ANC a počtu trombocytů prodloužený a může vyžadovat další monitorování.

Profylaktické podávání anti-infekčních léků (zahrnujících antibakteriální, antivirové a antimykotické léky) je možné během období těžké neutropenie, dokud se ANC nevrátí na úroveň 500/ μ l nebo vyšší. Pokud se objeví komplikace myelosuprese, je třeba použít odpovídající podpůrná opatření, například anti-infekční léky, kolonie stimulující faktory a transfúze. Krevní obraz se má až do zotavení pravidelně monitorovat (viz bod 4.8).

Kardiotoxicita

Kardiotoxicita je známé riziko léčby antracyklinem. Předchozí terapie antracykliny (včetně pacientů, kteří dříve dostávali doporučené maximální kumulativní dávky doxorubicinu nebo daunorubicin-hydrochloridu), preexistující srdeční onemocnění (zahrnující poruchu funkce srdce), předchozí radioterapie mediastina nebo souběžné použití kardiotoxických produktů mohou zvyšovat riziko daunorubicinem indukované srdeční toxicity.

Ve dvou jednoramenných studiích s 65 dětmi s relabující nebo refrakterní AML, dříve léčených antracyklinem, léčených jedním cyklem indukční terapie (cyklus 1) přípravkem Vyxeos liposomal, byly pozorovány srdeční poruchy (včetně sinusové tachykardie, prodloužení QT intervalu a snížené ejekční frakce). Několik dalších dlouhodobých studií léčby antracyklinem/antracenedionem u dětí rovněž naznačuje, že po léčbě antracyklinem/antrhrachinonem může dojít ke kongestivní kardiomyopatii s mnohaletou latencí (viz bod 4.8).

Celkové kumulativní dávky neliposomálního daunorubicinu vyšší než 550 mg/m² byly spojovány se zvýšenou incidencí srdečního městnavého selhání indukovaného léčbou. Tato mez se zdá nižší (400 mg/m²) u pacientů, kteří dostávají radioterapii na oblast mediastina. Vztah mezi kumulativní

dávku přípravku Vyxeos liposomal a rizikem kardiotoxicity nebyl stanoven. Celková kumulativní expozice daunorubicinu je popsána v tabulce níže.

Tabulka 2: Kumulativní expozice daunorubicinu na léčebnou sérii přípravkem Vyxeos liposomal

Terapie	Daunorubicin na jednu dávku	Počet dávek na jednu sérii	Daunorubicin na jednu sérii
První indukce	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Druhá indukce	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Každá konsolidace	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Doporučuje se výchozí vyšetření srdce pomocí elektrokardiogramu (EKG) a buď sken MUGA (multi-gated radionuclide angiography) nebo echokardiografické (ECHO) vyšetření, zejména u pacientů s rizikovými faktory pro zvýšenou kardiotoxicitu. Je třeba důkladně monitorovat srdeční funkce.

Léčba přípravkem Vyxeos liposomal se má ukončit u pacientů s poruchou funkce srdce, pokud přínos zahájení nebo pokračování v léčbě nepřevyšuje riziko (viz body 4.5 a 4.8).

Varování ohledně těhotenství a pro ženy v plodném věku

Pacientky je třeba informovat, aby předcházely otěhotnění v době, kdy jim je podáván přípravek Vyxeos liposomal. Pacienti mužského pohlaví a ženy v plodném věku musí používat efektivní metodu antikoncepce během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce přípravku Vyxeos liposomal (viz bod 4.6).

Reakce z hypersenzitivity

U daunorubicinu a cytarabinu byly hlášené závažné reakce z hypersenzitivity zahrnující anafylaktické reakce.

V případě středně těžkých příznaků z hypersenzitivity (například středně těžká vyrážka, návaly horka, mírná dušnost, bolesti na hrudi) je třeba léčbu zastavit. Je třeba podat nitrožilní difenhydramin (20 – 25 mg nebo ekvivalent) a intravenózní dexametazon (10 mg). Infuze se nemá znovu zahajovat. Pokud pacient podstupuje opakovanou léčbu, má se přípravek Vyxeos liposomal podat se stejnou dávkou a rychlostí podávání a s premedikací.

V případě závažných/život ohrožujících příznaků z přecitlivělosti (například hypotenze vyžadující léčbu vasopresory, angioedém, respirační tíseň vyžadující bronchodilatační terapii, generalizovaná kopřivka) se má léčba zastavit. Má se podat intravenózní difenhydramin (20 – 25 mg) a dexamethason (10 mg) a pokud je to indikováno, má se přidat epinefrin (adrenalin) nebo bronchodilátatory. Nezahajujte infuzi znovu a neprovádějte opakovanou léčbu. Léčbu přípravkem Vyxeos liposomal je třeba natrvalo ukončit. Pacienty je třeba monitorovat, dokud příznaky neustoupí (viz body 4.2 a 4.8).

Tkáňová nekróza

Daunorubicin je dáván do souvislosti s lokální tkáňovou nekrózou v místě extravazace léčivého přípravku. V klinických studiích s přípravkem Vyxeos liposomal došlo k jedné příhodě extravazace, ale nebyla pozorována žádná nekróza. Je třeba opatrnosti, aby nedošlo k extravazaci léčivého přípravku, pokud se podává přípravek Vyxeos liposomal. Přípravek Vyxeos liposomal se má podávat pouze intravenózně. Nepodávejte intramuskulárně, intratekálně nebo subkutánně (viz bod 4.2).

Vyšetření funkce jater a ledvin

Porucha funkce jater může zvyšovat riziko toxicity spojené s daunorubicinem a cytarabinem. Vyšetření funkce jater pomocí konvenčních klinických laboratorních testů se doporučuje před podáním přípravku Vyxeos liposomal a pravidelně během léčby. Nejsou zkušenosti s použitím přípravku Vyxeos liposomal u pacientů s výchozí hodnotou sérového bilirubinu větší než 50 μmol/l nebo s terminálním stadiem onemocnění ledvin léčeným dialýzou. Přípravek Vyxeos liposomal se má

používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze v případech, kdy přínosy převyšují rizika (viz bod 4.2).

Laboratorní testy

Přípravek Vyxeos liposomal může indukovat hyperurikémii v důsledku rychlé lýzy leukemických buněk. Hladiny kyseliny močové v krvi se mají monitorovat a v případech, že dojde k hyperurikémii, má se zahájit odpovídající terapie.

Anamnéza Wilsonovy choroby nebo jiné poruchy související s mědí

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg glukonátu mědi, což odpovídá 14 mg elementární mědi. Přípravek Vyxeos liposomal se má používat pouze u pacientů s anamnézou Wilsonovy choroby nebo jiných poruch souvisejících s mědí, pokud přínosy převyšují rizika (viz bod 6.1). Ukončete podávání přípravku Vyxeos liposomal u pacientů s příznaky akutní toxicity mědi.

Imunosupresivní účinek/Zvýšení citlivosti na infekce

Podávání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům, kteří jsou imunokompromitováni vlivem chemoterapeutických přípravků, může způsobit závažné nebo fatální infekce. Vakcinaci živou vakcínou je třeba předcházet u pacientů, kteří dostávají přípravek Vyxeos liposomal. Mrtvé nebo inaktivované vakcíny se podávat mohou, nicméně odpověď na takové vakcíny může být snížena.

Gastrointestinální mukozitida a průjem

Je třeba zohlednit, že vstřebávání perorálních doprovodných léčivých přípravků může být významně narušeno vlivem gastrointestinální mukozitidy anebo průjmu, které se často objevují v souvislosti s intenzivní chemoterapií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U přípravku Vyxeos liposomal nebyly provedeny žádné interakční studie. Od dodávky daunorubicinu a cytarabinu v lipozomální lékové formě přípravku Vyxeos liposomal se očekává, že bude snižovat možné interakce, protože systémové koncentrace volného daunorubicinu a cytarabinu jsou mnohem menší než při podání jako nelipozomální léková forma.

Kardiotoxické léky

Souběžné použití kardiotoxických léků může zvyšovat riziko kardiotoxicity. Použití přípravku Vyxeos liposomal u pacientů, kteří dříve dostávali doxorubicin, zvyšuje riziko kardiotoxicity (viz bod 4.4). Nepodávejte přípravek Vyxeos liposomal v kombinaci s jinými kardiotoxickými léky, pokud nebude srdeční funkce pacienta důkladně monitorována.

Hepatotoxické léky

Hepatotoxické léčivé přípravky mohou narušovat funkci jater a zvyšovat toxicitu. Vzhledem k tomu, že je daunorubicin metabolizován v játrech, změny funkce jater indukované souběžnou léčbou mohou ovlivnit metabolismus, farmakokinetiku, terapeutickou účinnost anebo toxicitu přípravku Vyxeos liposomal (viz bod 5.2). Funkci jater je třeba monitorovat častěji, pokud se přípravek Vyxeos liposomal podává současně s hepatotoxickými látkami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku se mají při podávání přípravku Vyxeos liposomal vyhýbat otěhotnění. Ženy v plodném věku mají používat účinnou antikoncepci v době, kdy samy nebo jejich partner mužského pohlaví podstupují léčbu. Ženy v plodném věku nemají dostávat léčbu, dokud se nevyloučí těhotenství.

Ženy v plodném věku musí před zahájením léčby přípravkem Vyxeos liposomal podstoupit těhotenský test. Muži se sexuálními partnerkami v reprodukčním věku a ženy mají používat účinnou antikoncepci během léčby a 6 měsíců po poslední dávce přípravku Vyxeos liposomal.

Těhotenství

Nejsou k dispozici informace o použití přípravku Vyxeos liposomal u těhotných žen. Na základě výsledků studií na zvířatech a jeho mechanismu účinku lze přípravek Vyxeos liposomal v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu a ospravedlňuje potenciální riziko pro plod (viz bod 5.3).

Pokud je léčivý přípravek podáván v průběhu těhotenství či pokud pacientka během léčby přípravkem Vyxeos liposomal otěhotní, je nutno ženu informovat o potenciálním nebezpečí pro plod. V každém případě se doporučuje kardiologické vyšetření a vyšetření krevního obrazu u plodů a novorozenců narozených matkám, které během těhotenství dostávaly léčbu.

Kojení

Není známo, zda je přípravek Vyxeos liposomal vylučován do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálu závažných nežádoucích reakcí u kojených dětí v důsledku přípravku Vyxeos liposomal, je třeba matky poučit, aby během používání přípravku Vyxeos liposomal nekojily.

Fertilita

Na základě nálezů od zvířat může být mužská fertilita léčbou přípravkem Vyxeos liposomal narušena (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vyxeos liposomal má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při použití přípravku Vyxeos liposomal byly hlášeny případy únavy a závratí. Proto se při řízení a obsluze strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji vznikající nežádoucí účinky (NÚ) byly hypersenzitivita zahrnující vyrážku (66,9 %), febrilní neutropenie (63,5 %), edém (52,3 %), průjem/kolitida (49,9 %), mukositida (49,9 %), únava (46,4 %), muskuloskeletální bolesti (44,5 %), bolesti břicha (36,3 %), snížení chuti k jídlu (33,9 %), kašel (33,9 %), bolesti hlavy (32,3 %), zimnice (31,2 %), arytmie (30,4 %), horečka (29,6 %), poruchy spánku (25,1 %) a hypotenze (23,7 %).

Nejzávažnější a nejčastější NÚ byly infekce (58,7 %), kardiotoxicita (18,7 %) a krvácení (13,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky byly zařazeny do odpovídající kategorie v tabulce dole dle nejvyšší frekvence pozorované v jakémkoliv hlavních klinických studiích.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Pro klasifikaci NÚ, které se objevují ve stupních 3-5, je k dispozici kompletní seznam od NCI na NCI CTCAE. Toxicita je stupňována jako mírná (stupeň 1), střední (stupeň 2), těžká (stupeň 3) nebo život ohrožující (stupeň 4) se specifickými parametry dle postiženého orgánového systému. Smrt (stupeň 5) se používá pro některá kritéria k označení smrtelnosti.

Tabulka 3: NÚ hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Vyxeos liposomal (n=375)

Třída orgánových systémů	NÚ/frekvence (%)	Stupeň 3-5 NÚ/frekvence (%)
Infekce a infestace	Velmi časté Infekce (78,1)	Velmi časté Infekce (58,7)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Febrilní neutropenie (63,5) Časté Trombocytopenie (4,5) Neutropenie (3,7) Anemie (3,2)	Velmi časté Febrilní neutropenie (62,4) Časté Trombocytopenie (3,7) Neutropenie (3,5) Anemie (2,1)
Poruchy imunitního systému	Velmi časté Hypersenzitivita (včetně vyrážky) (66,9)	Časté Hypersenzitivita (včetně vyrážky) (9,1)
Poruchy metabolismu a výživy	Časté Syndrom nádorového rozpadu (7,5)	Časté Syndrom nádorového rozpadu (2,7)
Psychiatrické poruchy	Velmi časté Poruchy spánku (25,1) Úzkost (17,3) Delirium (15,5)	Časté Delirium (2,4) Méně časté Poruchy spánku (0,5)
Poruchy nervového systému	Velmi časté Bolesti hlavy (32,3) Závratě (23,3)	Časté Bolesti hlavy (1,1) Méně časté Závratě (0,8)
Poruchy oka	Velmi časté Poruchy zraku (10,4)	Méně časté Poruchy zraku (0,3)
Srdeční poruchy	Velmi časté Kardiotoxicita (72) Arytmie ^a (30,4) Bolesti na hrudi (17,6)	Velmi časté Kardiotoxicita (18,7) Časté Arytmie ^a (4,3) Bolesti na hrudi (1,9)
Cévní poruchy	Velmi časté Hemoragie (69,1) Hypotenze (23,7) Hypertenze (17,3)	Velmi časté Hemoragie (13,1) Časté Hypertenze (6,9) Hypotenze (4,5)

Třída orgánových systémů	NÚ/frekvence (%)	Stupeň 3-5 NÚ/frekvence (%)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	Velmi časté Dušnost (36,5) Kašel (33,9) Pleurální výpotek (13,9)	Velmi časté Dušnost (13,1) Méně časté Pleurální výpotek (0,8)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Nauzea (51,7) Průjem / kolitida (49,9) Mukozitida (49,9) Zácpa (42,7) Bolesti břicha (36,3) Snížená chuť k jídlu (33,9) Zvracení (27,7) Časté Dyspepsie (9,6)	Časté Průjem / kolitida (6,1) Bolesti břicha (2,9) Mukozitida (2,1) Snížená chuť k jídlu (1,6) Zácpa (1,1) Nauzea (1,1) Méně časté Dyspepsie (0,5) Zvracení (0,3)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté Pruritus (17,3) Hyperhidróza (10,1) Časté Noční pocení (8,3) Alopecie (3,2) Méně časté Syndrom palmo-plantární erytrodysestezie (0,8)	Méně časté Hyperhidróza (0,3)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté Muskuloskeletální bolesti (44,5)	Časté Muskuloskeletální bolesti (5,1)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté Renální insuficience (10,4)	Časté Renální insuficience (6,4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Edém (52,3) Únava (46,4) Zimnice (31,2) Pyrexie (29,6)	Velmi časté Únava (10,4) Časté Pyrexie (3,2) Edém (2,7) Méně časté Zimnice (0,3)

^a Termíny ze skupiny arytmií zahrnují fibrilaci síní, bradykardii a nejčastěji udávaná arytmie byla tachykardie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V důsledku neutropenie, která se objevuje u přípravku Vyxeos liposomal, byly velmi častými nežádoucími účinky infekce různých typů. Pneumonie, sepsa a bakteriémie byly nejčastější závažné infekční nežádoucí účinky v populaci klinického hodnocení. Incidence infekčních příhod byla 78,1 %, incidence nezávažných infekčních příhod byla 73,1 %, incidence závažných infekčních příhod byla 28,5 %; incidence infekcí, které vedly k ukončení je 0,5 %. Incidence fatálních infekcí byla 6,9 %. Fatální infekce, které se objevily, zahrnovaly sepsi a pneumonii (viz bod 4.4).

Krvácení

V důsledku trombocytopenie, která se vyskytla při podávání přípravku Vyxeos liposomal, byly v klinických studiích zaznamenány různé hemoragické příhody. Nejčastější hemoragická příhoda byla epistaxe a většina z nich byla považována za nezávažné (29,1 %). Incidence krvácivých příhod je 69,1 %, incidence nezávažných krvácivých příhod je 67,2 %, incidence závažných krvácivých příhod byla 5,6 %; incidence krvácení, které vedlo k ukončení je 0. Incidence fatálního krvácení byla 2,1 %. Těžké fatální hemoragické příhody zahrnující fatální krvácení do CNS spojené s těžkou trombocytopenií, se objevily u pacientů léčených přípravkem Vyxeos liposomal (viz bod 4.4).

Kardiotoxicita

V klinických studiích s přípravkem Vyxeos liposomal byla pozorována kardiotoxicita. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly sníženou ejekční frakci a městnavé srdeční selhání. Kardiotoxicita je známé riziko léčby antracyklinem. Incidence všech příhod kardiotoxicity byla 72,0 %, incidence nezávažných příhod kardiotoxicity byla 68,5 %, incidence závažných příhod kardiotoxicity byla 9,1 %; incidence kardiotoxicity, která vedla k ukončení je 0,5 %. Incidence fatálních příhod kardiotoxicity je 0,5 %. Srdeční zástava byla hlášena jako fatální příhoda. U pacienta se objevila trombocytopenie a neutropenie, které přispívaly k srdeční zástavě (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

Reakce z hypersenzitivity byly velmi časté NÚ, které se objevily v klinických studiích s přípravkem Vyxeos liposomal. Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce z hypersenzitivity byly vyrážka a většina nebyla závažných (38,9 %). Incidence všech reakcí z hypersenzitivity byla 66,9 %. Incidence nezávažných příhod z hypersenzitivity byla 66,4 %, z nichž 38,9 % byla vyrážka, incidence závažných příhod z hypersenzitivity je 1,1 %. Frekvence hypersenzitivity, která vedla k ukončení byla 0. Frekvence smrtelných příhod byla 0 (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Bezpečnostní profil přípravku Vyxeos liposomal u 38 pediatrických pacientů s relabující AML ve studii AAML 1421 se jevil jako obecně podobný profilu pozorovanému ve schválené indikaci u dospělých s nově léčenou AML přípravkem Vyxeos liposomal (viz bod 4.2). Ve studii AAML 1421 byly nicméně pozorovány nežádoucí účinky u pediatrických pacientů, které se lišily nebo byly závažnější než ty, které byly pozorovány u dospělých (bylo vzato v úvahu omezení porovnávání zkřížené studie), zahrnovaly makulopapulózní vyrážku (47,4 %), prodloužení QT intervalu (28,9 %), časný nástup kardiotoxicity (definovaný jako > 10% snížení LVEF na konečnou LVEF < 50 % LVEF; 21 %), závažnou hypokalemii (13,2 %), hyperglykemii (7,9 %) a zvýšení hladiny ALT (7,9 %). Hypertenze byla pozorována u 18,2 % těchto pediatrických pacientů.

Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje vztahující se k bezpečnosti u pediatrických pacientů za dobu delší, než bylo trvání studie (26 měsíců). Neexistují tedy žádné bezpečnostní údaje, které by řešily dlouhodobou kardiotoxicitu přípravku Vyxeos liposomal u pediatrických pacientů včetně dlouhodobé kardiotoxicity při použití v dávkách vyšších, než je maximální celoživotní kumulativní dávka antracyklinu.

Neexistují žádné údaje o účincích léčby přípravkem Vyxeos liposomal na růst a maturaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Neexistují specifické zkušenosti z léčby pacientů po předávkování. Pokud dojde k předávkování, očekává se exacerbace nežádoucích reakcí spojených s přípravkem Vyxeos liposomal a měla by se podat podpůrná léčba (zahrnující protiinfekční léky, transfúze krve a destiček, kolonie stimulující faktory a dle potřeby intenzivní péči), dokud se pacient nezotaví. Sledujte pozorně pacienta v čase

z hlediska příznaků kardiotoxicity a poskytněte odpovídající podpůrnou terapii tak, jak je klinicky indikováno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, kombinace cytostatik, ATC kód: L01XY01.

Mechanismus účinku

Přípravek Vyxeos liposomal je lipozomální léková forma s fixní kombinací daunorubicinu a cytarabinu v molárním poměru 1:5. Bylo prokázáno, že molární poměr 1:5 maximalizuje *in vitro* a *in vivo* synergistickou protinádorovou aktivitu u AML.

Daunorubicin má antimitotickou a cytotoxickou aktivitu, která je dosažena tvorbou komplexů s DNA, inhibicí aktivity topoizomerázy II, inhibicí aktivity DNA polymerázy, ovlivněním regulace genové exprese a produkci volných radikálů postihujících DNA.

Cytarabin je fázově specifická protinádorová látka působící na buněčný cyklus a ovlivňující pouze buňky v S fázi buněčného dělení. Intracelulárně je cytarabin konvertován na cytarabin-5-trifosfát (ara-CTP), který je aktivním metabolitem. Mechanismus účinku není zcela pochopen, ale zdá se, že ara-CTP působí primárně prostřednictvím inhibice syntézy DNA. Inkorporace do DNA a RNA může také přispívat k cytotoxicitě cytarabinu. Cytarabin je cytotoxický vůči proliferujícím savčím buňkám v kultuře.

Lipozomy přípravku Vyxeos liposomal vykazují prodloužený poločas v plazmě po intravenózní infuzi s tím, že více než 99 % daunorubicinu a cytarabinu setrvává v plazmě enkapsulovaných v lipozomech. Přípravek Vyxeos liposomal vykazuje synergistickou kombinaci daunorubicinu a cytarabinu na buňky leukémie po delší časové období. Na základě údajů od zvířat se lipozomy přípravku Vyxeos liposomal akumuluje a setrvávají ve vysoké koncentraci v kostní dřeni, kde jsou preferenčně vychytávány intaktní buňkami leukémie v aktivním pohlcovacím procesu. U myši s leukémií jsou lipozomy vychytávány buňkami leukémie ve větší míře než normálními buňkami kostní dřene. Po internalizaci podstupují lipozomy přípravku Vyxeos liposomal degradaci, uvolňují daunorubicin a cytarabin v intracelulárním prostředí a umožňují, aby léčivý přípravek působil svou synergistickou protinádorovou aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Vyxeos liposomal u dospělých při léčbě nově diagnostikované AML byla hodnocena v jedné kontrolované klinické studii (studie 301) a účinnost přípravku Vyxeos liposomal u pediatrických pacientů při léčbě relabující AML byla hodnocena v jedné klinické studii AAML 1421.

Studie 301 u pacientů s neléčenou AML s vysokým rizikem

Studie 301 byla fáze 3 randomizované multicentrické nezaslepené studie superiority s paralelními rameny, která hodnotila přípravek Vyxeos liposomal proti standardní kombinaci cytarabinu a daunorubicinu (7+3) u 309 pacientů ve věku mezi 60 až 75 lety s neléčenou AML s vysokým rizikem. Do studie byli zařazeni pacienti s následujícími podtypy AML: AML související s léčbou (t-AML), AML při myelodysplastickém syndromu (MDS AML) a AML při chronické myelomonocytární leukémii (CMMoL AML) s dokumentovanou anamnézou MDS nebo CMMoL před transformací v AML a *de novo* AML se změnami karyotypu charakteristickým pro myelodysplazii (dle kritérií WHO z roku 2008).

Studie zahrnovala 2 fáze – 1) léčebnou fázi během níž pacienti dostávali až 2 indukční a 2 konsolidační fáze a 2) kontrolní fázi, která začínala 30 dnů po poslední indukční nebo konsolidační sérii a pokračovala až 5 let od randomizace. Počet indukčních a konsolidačních sérií, které pacient dostal, závisela na kompletní odpovědi (complete response, CR) nebo kompletní odpovědi

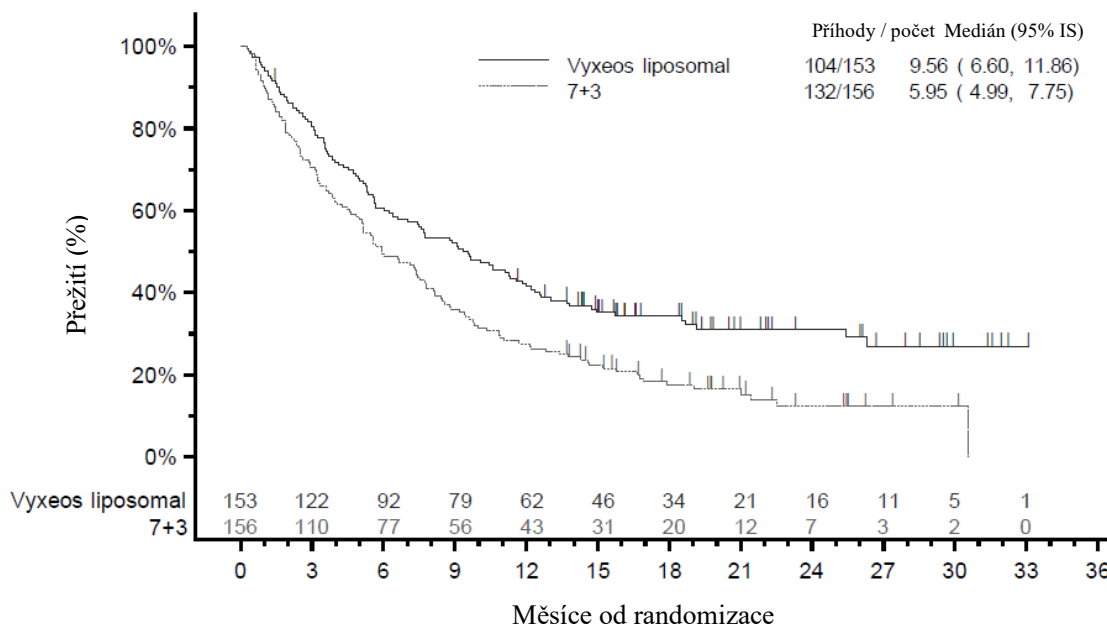
s nekompletním zotavením (Complete Response with incomplete recovery (CRi), která byla potvrzena vyšetřením kostní dřeně. Pouze v klinických studiích byl přípravek Vyxeos liposomal 100 jednotek/m²/den (odpovídající 44 mg/100 mg/m²) podáván intravenózně po dobu 90 minut ve dnech 1, 3 a 5 pro první indukci a ve dnech 1 a 3 pro pacienty vyžadující druhou indukci. Druhá indukce byla velmi doporučena pro pacienty, kteří nedosáhli CR nebo CRi v první indukční sérii a byla povinná pro pacienty, kteří dosahovali více než 50% redukce v procentu blastů. Léčba po remisi pomocí transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) byla povolena buď místo nebo po konsolidační chemoterapii. Pro konsolidační sérii byla pouze v klinických studiích dávka přípravku Vyxeos liposomal snížena na 65 jednotek/m²/den (odpovídá 29 mg/65 mg/m²) v dnech 1 a 3. V rameni 7+3 byla první indukce tvořena cytarabinem 100 mg/m²/den v dnech 1 až 7 kontinuální infuzí a daunorubicinem 60 mg/m²/den v dnech 1, 2 a 3, zatímco druhá indukce a konsolidace cytarabinem byla podávána ve dnech 1 až 5 a daunorubicinem ve dnech 1 a 2.

153 pacientů bylo randomizováno pro přípravek Vyxeos liposomal a 156 pacientů bylo randomizováno pro kontrolní rameno 7+3. Randomizovaní pacienti měli střední věk 68 let (rozmezí 60-75 let), 61 % bylo mužů a 88 % mělo výkonnostní stav ECOG 0-1. Na začátku mělo 20 % t-AML, 54 % mělo AML s předcházející hematologickou poruchou a 25 % mělo *de novo* AML s cytogenetickými abnormalitami souvisejícími s myelodysplazií. 34 % bylo dříve léčeno hypometylační látkou pro MDS. 54 % mělo nežádoucí karyotyp. Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění byly všeobecně mezi studijními rameny v rovnováze. Mutace FLT3 byla identifikována u 15 % (43/279) hodnocených pacientů a mutace NPM1 byla identifikována u 9 % (25/283) hodnocených pacientů.

Primární cílový parametr bylo celkové přežití měřené od data randomizace do úmrtí v důsledku jakékoliv příčiny. Přípravek Vyxeos liposomal vykazoval superioritu v celkovém přežití u populace ITT ve srovnání se srovnávacím 7+3 léčebným režimem (obrázek 1). Medián přežití pro skupinu léčenou přípravkem Vyxeos liposomal bylo 9,56 měsíců ve srovnání s 5,95 měsíci pro léčebnou skupinu 7+3 (poměr rizika = 0,69; 95% IS = 0,52; 0,90, dvoustranný log-rank test p = 0,005).

Celkový počet HSCT byl 34 % (52/153) v rameni s přípravkem Vyxeos liposomal a 25 % (39/156) v kontrolním rameni.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka pro celkové přežití, populace ITT



Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii 301

	Vyxeos liposomal n=153	7+3 n=156
Celkové přežití		
Medián přežití v měsících (95% IS)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Poměr rizika (95% IS)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-hodnota (2stranná) ^a	0,005	
Přežití bez příhody		
Medián přežití v měsících (95% IS)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Poměr rizika (95% IS)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-hodnota (2stranná) ^a	0,021	
Kompletní odpověď		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Poměr šancí (95% IS)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-hodnota (2stranná) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Poměr šancí (95% IS)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-hodnota (2stranná) ^b	0,016	

Zkratky: IS = interval spolehlivosti; CR= kompletní odpověď; CRi= kompletní odpověď s nekompletním zotavením

^a p-hodnota ze stratifikovaného log rank testu se stratifikací dle věku a podtypu AML

^b p-hodnota ze stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszel testu se stratifikací dle věku a podtypu AML

Kontrola v délce 60 měsíců

Celková míra přežití v délce 60 měsíců byla vyšší ve skupině léčené přípravkem Vyxeos liposomal (18 %) v porovnání se skupinou užívající 7+3 (8 %); poměr rizika byl 0,70; 95% IS = 0,55; 0,91.

Pediatrická populace

Relabující AML

Účinnost přípravku Vyxeos liposomal v monoterapii byla hodnocena v jednoramenné studii fáze 1/2 (AAML 1421) provedené za účelem vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku Vyxeos liposomal u 38 pediatrických a mladých dospělých pacientů ve věku od 1 do 21 let s AML v prvním relapsu. Léčba v rámci studie sestávala z jednoho cyklu indukční terapie přípravkem Vyxeos liposomal v dávce 59 mg/135 mg/m² podávaným intravenózně po dobu 90 minut ve dnech 1, 3 a 5, následované fludarabinem, cytarabinem a G-CSF (FLAG) v rámci 2. cyklu. Medián věku pacientů byl 11 let (rozmezí 1–21 let). Osm (21 %) pacientů bylo ve věku mezi 18 a 21 lety. Pacienti, kteří dostávali dávku přípravku ekvivalentní dávce daunorubicinu > 450 mg/m², byli ze studie vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem byla kompletní odpověď (definovaná jako CR nebo CRp) po léčbě přípravkem Vyxeos liposomal (cyklus 1) a následně FLAG (cyklus 2). Celková míra odpovědi byla 68% (90% Clopper-Pearsonův IS: 53 % až 80 %). Po cyklu 1 mělo 16 (43 %) pacientů léčebnou odpověď CR + CRp, včetně 14 (38 %) pacientů, kteří dosáhli CR, a na základě 7 subjektů s dostupnými údaji o relapsu byl medián trvání CR 284 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daunorubicinu a cytarabinu podaného jako přípravek Vyxeos liposomal byla hodnocena u dospělých pacientů, kteří dostávali dávku daunorubicinu 44 mg/m² a cytarabinu 100 mg/m² podaného jako 90 minutová intravenózní infuze ve dnech 1, 3 a 5. Farmakokinetika každého léčivého přípravku byla založena na celkových plazmatických

koncentracích (tzn. léčivý přípravek v kapslích nebo bez kapslí). Po dávce podané v dnu 5 byla průměrná (% variační koeficient [VK]) maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) pro daunorubicin 26,0 (32,7 %) mcg/ml a pro cytarabin 62,2 (33,7 %) mcg/ml. Průměrná (%VK) plocha pod křivkou (AUC) během jednoho dávkovacího intervalu pro daunorubicin byla 637 (38,4 %) mcg.h/ml a pro cytarabin 1900 (44,3 %) mcg.h/ml.

Pokud byli daunorubicin a cytarabin podáni jako komponenty přípravku Vyxeos liposomal, zdá se, že lipozomy kontrolují jejich tkáňovou distribuci a rychlost eliminace. Proto přípravek Vyxeos liposomal ve srovnání s nelipozomálními léčivými přípravky, které mají výrazně odlišnou clearance (Cl), distribuční objem (V) a terminální poločas ($t_{1/2}$), způsobuje, že se jejich farmakokinetické parametry rozcházejí.

Poměr akumulace byl 1,3 pro daunorubicin a 1,4 pro cytarabin. Nebyly důkazy o časově závislé kinetice nebo větších odchylkách od proporcionality dávky v rámci rozmezí od 1,3 mg/3 mg na m^2 do 59 mg/134 mg na m^2 (0,03 až 1,3krát schválená doporučená dávka).

Distribuce

Distribuční objem (%VK) pro daunorubicin je 6,6 l (36,8 %) a pro cytarabin je 7,1 l (49,2 %). Vazba na plazmatické proteiny nebyla hodnocena.

Metabolismus a biotransformace

Podobně, jako nelipozomální daunorubicin a cytarabin jsou daunorubicin a cytarabin po uvolnění z lipozomů přípravku Vyxeos liposomal rozsáhle metabolizovány v těle. Daunorubicin je katalyzován převážně jaterní a nejaterní aldoketoreduktázou a karbonyl reduktázou na aktivní metabolit daunorubicinol. Cytarabin je metabolizován prostřednictvím cytidin deaminázy na neaktivní metabolit 1- β (beta)-D arabinofuranosyluracín (AraU). Na rozdíl od nelipozomálního daunorubicinu a cytarabinu, které jsou rychle metabolizovány na odpovídající metabolity, jsou daunorubicin a cytarabin po podání přípravku Vyxeos liposomal volné baze enkapsulované v lipozomech. Profily plazmatické koncentrace a času získané od 13-26 pacientů, kteří dostávali přípravek Vyxeos liposomal v dávce 100 jednotek/ m^2 (odpovídá 44 mg/ m^2 daunorubicinu a 100 mg/ m^2 cytarabinu) ve dnech 1, 3 a 5 vykazují průměrnou AUC_{last} poměru metabolitu:mateřské látky pro daunorubicinol a AraU 1,79 % a 3,22 % pro daunorubicin resp. cytarabin. Tyto hodnoty jsou nižší než ty, které jsou typicky hlášené pro nelipozomální produkty, tedy cca 40-60 % pro daunorubicinol:daunorubicin a cca 80 % pro AraU:cytarabin. Nižší procento poměrů metabolit : mateřská látka po podání přípravku Vyxeos liposomal ukazuje, že většina celkového daunorubicinu a cytarabinu v cirkulaci je zachycena uvnitř lipozomů přípravku Vyxeos liposomal, kde jsou nepřístupné pro enzymy metabolizující léčivé přípravky.

Eliminace

Přípravek Vyxeos liposomal vykazuje prodloužený poločas (%VK) 31,5 hodiny (28,5%) pro daunorubicin a 40,4 hodin (24,2 %) pro cytarabin s více než 99 % daunorubicinu a cytarabinu v plazmě setrvávajících enkapsulovaných v lipozomech. Clearance (%VK) je 0,16 l/hod (53,3 %) pro daunorubicin a 0,13 l/hod (60,2 %) pro cytarabin.

Vylučování daunorubicinu a daunorubicinolu v moči představuje 9 % podané dávky daunorubicinu a vylučování cytarabinu a AraU v moči představuje 71 % podané dávky cytarabinu.

Zvláštní populace

V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na clearance a parametry objemu daunorubicinu a cytarabinu z hlediska věku (1 až 81 let), pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti, indexu tělesné hmotnosti a počtu leukocytů.

Pediatrická populace

Průměrné hodnoty expozice celkového daunorubicinu a cytarabinu normalizované vůči dávce pozorované u pediatrických pacientů po dávce 59 mg/135 mg/m² byly srovnatelné s těmi pro daunorubicin a cytarabin po dávce 44 mg/100 mg/m² u dospělých.

Starší populace

Farmakokinetika přípravku Vyxeos liposomal u pacientů ve věku > 85 let nebyla dosud hodnocena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

Na základě specializované studie k vyhodnocení dopadu středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku přípravku Vyxeos liposomal a populační farmakokinetické analýzy používající údaje z klinických studií u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyl pozorován významný rozdíl v clearance daunorubicinu nebo cytarabinu u pacientů s preexistující lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s výchozí normální funkcí ledvin. Potenciální účinky terminálního onemocnění ledvin léčeného dialýzou na farmakokinetiku daunorubicinu a cytarabinu podaných jako přípravek Vyxeos liposomal nejsou známy (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika celkového daunorubicinu a cytarabinu nebyla změněna u pacientů s hladinou bilirubinu ≤ 50 μmol/l. Farmakokinetika u pacientů s hladinou bilirubinu vyšší než 50 μmol/l je neznámá.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakované dávky přípravku Vyxeos liposomal byla testována ve studiích toxicity se dvěma cykly intravenózní infuze s 28denními obdobími zotavení na potkanech a psech. Nežádoucí účinky přípravku Vyxeos liposomal se objevovaly při všech úrovních dávky (nízká až žádná bezpečnostní mez na základě systémových expozic) a byly obecně konzistentní s účinky, které jsou dokumentované pro nelipozomální daunorubicin a/nebo cytarabin, a zahrnovaly hlavně gastrointestinální a hematologické nálezy. I když byly parametry centrálního nervového (CNS) a kardiovaskulárního systému zahrnuty do těchto studií, nebyl vzhledem k pozorované morbiditě a mortalitě dostatek informací k provedení integrovaného hodnocení bezpečnosti farmakologie přípravku Vyxeos liposomal.

Studie genotoxicity, karcinogeneze a reprodukční a vývojové toxicity nebyly u přípravku Vyxeos liposomal provedeny. K dispozici jsou však studie s jednotlivými látkami.

Genotoxicita

Cytarabin nebo jeho aktivní metabolit Ara-C byl mutagenní (test bakteriální mutagenity) a klastogenní (chromozomální aberace a sesterské chromatidové výměny (SCE) v lidských leukocytech) *in vitro* a klastogenní *in vivo* (test chromozomálních aberací a SCE u hlodavců). Cytarabin způsoboval transformaci embryonálních buněk křečka a potkaních H43 buněk *in vitro* a byl klastogenní vůči meiotickým buňkám. Daunorubicin byl mutagenní (test bakteriální mutagenity, test na buňkách křečka V79) a klastogenní *in vitro* (CCRF-CEM lidské lymfoblasty) a *in vivo* (SCE test na myši kostní dřeni).

Karcinogenita

Ve studiích s cytarabinem zjištěna nebyla. Publikované údaje s Ara-C, aktivním metabolitem cytarabinu, neposkytly důkazy o karcinogenitě. Publikované údaje s daunorubicinem naznačují možnou tumorogenitu u potkanů po jednorázových dávkách 5 mg/kg nebo 10 mg/kg (0,68 až

1,4násobek RHD v přepočtu na mg/m²). Pracovní skupina IARC (IARC 2000) zařadila daunorubicin do skupiny 2B (pravděpodobně karcinogenní pro člověka).

Reprodukční a vývojová toxicita

Cytarabin byl embryotoxický u myši a teratogenní u potkanů, pokud byl podáván během organogeneze. Cytarabin rovněž způsobil abnormality hlaviček spermií u myši a poškození spermatogeneze u potkanů. Cytarabin v jedné dávce u potkanů podaný ve 14. dnu gestace snížil prenatalní a postnatalní velikost mozku a způsobil permanentní poruchu schopnosti učení. Daunorubicin byl embryotoxický a při podání v období organogeneze u potkanů způsobil fetální malformace. Daunorubicin dále způsobil testikulární atrofii a celkovou aplazii spermatocytů v semenných kanálcích u psů.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Posouzení rizika pro životní prostředí ukázalo, že se u přípravku Vyxeos liposomal neočekává potenciál persistence, bioakumulace a toxicity pro životní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kolfosceryl-stearát
Distearoylfosfatidylglycerol
Cholesterol
Kuprum(II)-glukonát
Trolamin (pro úpravu pH)
Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v části 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

36 měsíců

Stabilita rekonstituované suspenze v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 4 hodiny při teplotě 2 až 8 °C při uchování ve svislé poloze.

Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda otevírání/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchování při použití jsou odpovědností uživatele.

Stabilita ředěného infuzního roztoku

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 4 hodiny při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda otevírání/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchování při použití jsou odpovědností uživatele.

Maximální hodnota součtu dob uchování rekonstituovaného přípravku v injekční lahvičce a rekonstituovaného přípravku zředěného do infuzního vaku je 4 hodiny při teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem. Uchovávejte ve svislé poloze.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) a víčkem (aluminium) obsahující 44 mg daunorubicinu a 100 mg cytarabinu.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku, 2 injekční lahvičky nebo 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Vyxeos liposomal je cytotoxický léčivý přípravek. Je třeba dodržovat platné zvláštní postupy pro manipulaci a likvidaci. Přípravek je určen pouze pro jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické přípravky.

Pokyny pro přípravu

- Určete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Vyxeos liposomal na základě individuálního BSA pacienta, dle pokynů v bodě 4.2.
- Vyjměte odpovídající počet injekčních lahviček přípravku Vyxeos liposomal z chladničky a nechejte temperovat na pokojovou teplotu (15 až 30 °C) po dobu 30 minut.
- Potom rekonstituuje každou injekční lahvičku s 19 ml sterilní vody pro injekci pomocí 20ml injekční stříkačky a okamžitě poté spusťte 5minutové stopky.
- Opatrně promíchejte obsah injekční lahvičky po dobu 5 minut a přitom jemně obračejte injekční lahvičku dnem vzhůru každých 30 sekund.
- Nepoužívejte zahřívání, víření nebo silné třepání.
- Po rekonstituci nechejte v klidu po dobu 15 minut.
- Rekonstituovaný přípravek by měl být neprůhledná, fialová, homogenní disperze, prakticky prostá viditelných částic.
- Pokud se rekonstituovaný přípravek nerozředí okamžitě v infuzním vaku, uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C) po dobu až 4 hodiny.
- Po uchování rekonstituovaného přípravku v injekční lahvičce po dobu až 4 hodiny při teplotě 2 °C až 8 °C ve svislé poloze musí být rekonstituovaný přípravek ihned zředěn na infuzní roztok a podáván v podobě infuze po dobu 90 minut.
 - Rekonstituovaný přípravek v injekční lahvičce a rekonstituovaný přípravek, který byl zředěn na infuzní roztok, jsou stabilní po maximální součet dob uchovávání 4 hodiny, jsou-li uchovány při teplotě 2 až 8 °C. Doba stability rekonstituovaného přípravku v injekční lahvičce v trvání 4 hodin nezahrnuje další dobu stability v trvání 4 hodin poté, co je příslušná dávka z injekční lahvičky obsahující rekonstituovaný přípravek zředěna na infuzní roztok.
 - Doba stability v trvání 4 hodin, když je rekonstituovaný přípravek zředěný do infuzního vaku uchován při teplotě 2 až 8 °C, nezahrnuje dobu požadovanou pro rekonstituci ani dobu podávání infuze v trvání 90 minut.
 - Zředěný infuzní roztok musí být podáván formou infuze po dobu 90 minut okamžitě po uplynutí doby stability v trvání až 4 hodin.
- Vypočítejte potřebný objem rekonstituovaného přípravku Vyxeos liposomal pomocí následující rovnice:

[požadovaný objem (ml) = dávka daunorubicinu (mg/m²) x BSA pacienta (m²)/2,2 (mg/ml)].
Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicinu
a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabinu.

- Před odběrem koncentráту pro ředění obraťte 5krát opatrně každou injekční lahvičku.
- Asepticky odeberte vypočtený objem rekonstituovaného přípravku Vyxeos liposomal z injekční lahvičky (injekčních lahviček) sterilní injekční stříkačkou a přeneste do infuzního vaku obsahujícího 500 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce nebo 5% glukózu. V injekční lahvičce může zůstat zbytek přípravku. Nepoužitá množství zlikvidujte.
- Jemně vak obraťte, abyste roztok promíchali. Ředění rekonstituovaného produktu vede k tmavě fialové, průhledné, homogenní disperzi.
- Pokud se zředěný infuzní roztok nepoužije okamžitě, uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C) po dobu až 4 hodiny.
- Jemně vak obraťte, abyste roztok po zchlazení promíchali.

Pokyny pro podávání

- Nemíchejte přípravek Vyxeos liposomal ani nepodávejte jako infuzi s jinými léčivými přípravky.
- Podávejte přípravek Vyxeos liposomal konstantní nitrožilní infuzí po dobu 90 minut prostřednictvím infuzní pumpy přes centrální žilní katétr nebo periferně zavedený centrální katétr. Pro intravenózní infuzi přípravku Vyxeos liposomal je možné použít in-line membránový filtr, pod podmínkou, že minimální průměr pórů filtru je větší nebo roven 15 µm.
- Propláchněte linku po podání roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce.

Tento léčivý přípravek by mohl mít potenciální riziko pro prostředí v důsledku cytotoxických a antimitotických aktivit, které by mohly vyvolat možné reprodukční účinky. Veškerý materiál použitý pro ředění a podávání má být zlikvidován dle místních postupů platných pro likvidaci protinádorových látek. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické látky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1308/001 1 injekční lahvička
EU/1/18/1308/002 2 injekční lahvičky
EU/1/18/1308/003 5 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelné aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
daunorubicinum/cytarabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje daunorubicinum 44 mg a cytarabinum 100 mg.

Po rekonstituci obsahuje roztok daunorubicinum 2,2 mg/ml a cytarabinum 5 mg/ml, enkapsulované v lipozomech

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: kolfosceryl-stearát, distearoylfosfatidylglycerol, cholesterol, kuprum(II)-glukonát, trolamin a sacharózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro přípravu koncentráту pro infuzní roztok.

1 injekční lahvička

2 injekční lahvičky

5 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po zředění.

Pouze pro jedno použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický přípravek

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1308/001 1 injekční lahvička
EU/1/18/1308/002 2 injekční lahvičky
EU/1/18/1308/003 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
daunorubicinum/cytarabinum
i.v. podání po zředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Cytotoxické

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. daunorubicinum a cytarabinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než je Vám podán tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vyxeos liposomal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám podán přípravek Vyxeos liposomal
3. Jak se přípravek Vyxeos liposomal používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vyxeos liposomal uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vyxeos liposomal a k čemu se používá

Co je přípravek Vyxeos liposomal

Přípravek Vyxeos liposomal patří do skupiny léků označovaných jako „protinádorové léky“ používané k léčbě rakoviny. Obsahuje dvě léčivé látky označované jako „daunorubicin“ a „cytarabin“ ve formě drobných částic označovaných jako „lipozomy“. Léčivé látky působí různými způsoby při zabíjení rakovinných buněk tak, že zastavují jejich růst a dělení. Jejich zabalení do lipozomů prodlužuje jejich působení v těle a pomáhá jim vstoupit do rakovinných buněk a zabít je.

Na co se přípravek Vyxeos liposomal používá?

Přípravek Vyxeos liposomal se používá k léčbě pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (rakovina bílých krvinek). Podává se v případě, že byla leukémie způsobena buď předchozími léčbami (známé jako akutní myeloidní leukémie související s léčbou) nebo pokud jsou přítomné určité změny v kostní dřeni (známé jako akutní myeloidní leukémie se „změnami souvisejícími s myelodysplazií“).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyxeos liposomal užívat

Neužívejte přípravek Vyxeos liposomal

- jestliže jste alergický(á) na léčivé látky (daunorubicin nebo cytarabin) nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Váš lékař vás bude během léčby sledovat. Předtím, než je vám podán přípravek Vyxeos liposomal, se poradte se svým lékařem.

- pokud máte nízký počet krevních destiček, červených nebo bílých krvinek v krvi (před zahájením léčby bude proveden krevní test). Pokud se toto na vás vztahuje:
 - váš lékař vám může podat také lék, aby vám pomohl předejít infekci.
 - váš lékař vás také zkontroluje, zda nemáte během léčby infekci.
- pokud jste někdy měl(a) problémy se srdcem nebo srdeční záchvat nebo jste v minulosti užíval(a) „antracyklinové“ léky proti rakovině. Pokud se toto na vás vztahuje, váš lékař může před zahájením a během léčby provést kontrolu vašeho srdce.

- pokud si myslíte, že byste mohla být těhotná. Používejte efektivní metodu antikoncepce, abyste předešla (vy nebo vaše partnerka) otěhotnění během léčby a po dobu dalších 6 měsíců po vaší poslední dávce.
- pokud máte jakékoliv alergické (hypersenzitivní) reakce. Váš lékař může zastavit nebo ukončit léčbu nebo zpomalit rychlost vaší infuze, pokud dojde k jakékoliv přecitlivělosti.
- Pokud máte problémy se svými ledvinami nebo játry. Váš lékař vás bude během léčby sledovat.
- Pokud se u vás objevilo onemocnění známé jako Wilsonova choroba nebo jiné onemocnění související s mědí, protože přípravek Vyxeos liposomal obsahuje složku známou jako glukonát mědi.
- Pokud máte dostat vakcínu.

Váš lékař vás bude sledovat z hlediska vašeho celkového zdraví během léčby a může vám také podat jiné léky, které podpoří vaši léčbu, buď před nebo při podávání přípravku Vyxeos liposomal. Pokud se na vás cokoliv z výše uvedeného vztahuje (nebo pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou předtím, než užijete přípravek Vyxeos liposomal.

Děti a dospívající

Přípravek Vyxeos liposomal není doporučen pro použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Vyxeos liposomal

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To je proto, že přípravek Vyxeos liposomal může ovlivňovat způsob, jakým některé další léky účinkují. Některé jiné léky mohou rovněž ovlivňovat způsob, jakým přípravek Vyxeos liposomal účinkuje.

Zejména sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud dostáváte jakýkoliv z následujících léků:

- léky na rakovinu, které mohou ovlivňovat vaše srdce, jako je doxorubicin.
- léky, které mohou ovlivňovat vaše játra.

Těhotenství a kojení

Přípravek Vyxeos liposomal nesmíte užívat během těhotenství, protože by mohl být škodlivý pro vaše dítě. Používejte účinnou metodu antikoncepce během a po dobu 6 měsíců po léčbě. Ihned informujte svého lékaře, pokud během léčby otěhotníte.

Během léčby přípravkem Vyxeos liposomal nekojte, protože může být škodlivý pro dítě.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se svým lékařem dříve, než vám bude tento léčivý přípravek podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete se po užití přípravku Vyxeos liposomal cítit ospalý(á) nebo mít závrať. Pokud k tomu dojde, neřídte, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Vyxeos liposomal používá

Přípravek Vyxeos liposomal musí podávat lékař nebo sestra se zkušeností s léčbou AML.

- Bude vám podán jako infuze do žíly.
- Infuze se podává po dobu jedné a půl hodiny (90 minut).

Váš lékař nebo sestra spočítají vaši dávku léku na základě vaší hmotnosti a výšky. Vaše léčba bude podávána v „sériích“. Každá série se podává jako samostatná infuze a může se podávat po několika týdnech.

Obdržíte první sérii léčby a váš lékař rozhodne, zda dostanete další sérii léčby na základě vaší odpovědi na léčbu a jakýchkoliv nežádoucích účinků, které se u vás objeví. Váš lékař po každé sérii zhodnotí, jak budete reagovat na léčbu.

- Během vaší první série – obdržíte infuzi ve dnech 1, 3 a 5.
- Během dalších sérií – obdržíte infuzi ve dnech 1 a 3. To je možné zopakovat, pokud to bude nutné.

Při léčbě přípravkem Vyxeos liposomal bude váš lékař provádět pravidelné krevní testy pro zhodnocení vaší odpovědi na léčbu a pro kontrolu, že je dobře tolerován. Váš lékař může také zkontrolovat vaše srdce, protože ho přípravek Vyxeos liposomal může ovlivnit.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Vyxeos liposomal, než jste měl(a) dostat

Tento lék vám podá v nemocnici lékař nebo sestra. Není pravděpodobné, že by vám bylo podáno příliš moc, nicméně informujte svého lékaře nebo sestru, pokud budete mít nějaké obavy.

Pokud se nepodstavíte na schůzku

Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo sestru.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky mohou postihnout více než 1 z 10 osob (velmi časté)

Přípravek Vyxeos liposomal může snížit počet bílých krvinek, které bojují s infekcí a také krevních buněk, které pomáhají krevnímu srážení (krevní destičky), což vede ke krvácivým poruchám, jako je krvácení z nosu a vznik modřin. Přípravek Vyxeos liposomal může také způsobovat srdeční problémy a poškozovat srdeční sval.

Proto **sdělte okamžitě svému lékaři**, jestliže se u Vás objeví:

- horečky, zimnice, bolesti v krku, kašel, vředy v ústech nebo jakékoliv jiné příznaky infekce
- krvácení nebo vznik modřin bez poranění
- bolesti na hrudi nebo bolesti končetin
- pocit dušnosti

Pokud se u vás objeví některé z následujících nežádoucích účinků, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- pokles počtu krevních destiček (buňky, které pomáhají krevnímu srážení), což může způsobovat vznik modřin nebo krvácení,
- horečka, často s jinými příznaky infekce, v důsledku velmi nízkého počtu bílých krvinek (febrilní neutropenie),
- pomalá, rychlá nebo nepravidelná srdeční akce, bolesti na hrudi (které mohou představovat známky infekce),
- problémy s vaším zrakem, rozmazané vidění,
- bolesti nebo otok tkáně vystýlající trávicí systém (mukozitida) nebo bolesti břicha, zácpa, ztráta chuti k jídlu, průjem, nauzea (pocit na zvracení) nebo zvracení,
- zarudnutí kůže, vyrážka, svalové bolesti, bolesti hlavy, bolesti kostí, kloubů, únava, generalizovaný otok včetně otoku vašich paží a dolních končetin,
- bolesti hlavy, závratě, zmatenost, potíže se spánkem, úzkost,
- selhání ledvin,
- dušnost, kašel, tekutina na plicích,
- svědění,

- krvácení,
- zvýšený krevní tlak nebo pokles krevního tlaku,
- zimnice, nízká tělesná teplota nebo vysoká tělesná teplota.
- zvýšené pocení

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- pokles počtu červených krvinek (anemie), vedoucí k únavě a slabosti,
- selhání ledvin a abnormality krevních testů v důsledku masivní smrti nádorových buněk (syndrom nádorového rozpadu),
- žaludeční křeče nebo nadměrná plynatost,
- nadměrné pocení v noci,
- vypadávání vlasů.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 osobu ze 100):

- tupost a vyrážka rukou a nohou (palmární-plantární erythrodysestetický syndrom).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vyxeos liposomal uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte ve svislé poloze.
- Po rekonstituci se mají injekční lahvičky uchovávat v chladničce (2 až 8 °C) po dobu až 4 hodiny ve vertikální poloze.
- Po zředění se má roztok v infuzních vracích uchovávat v chladničce (2 až 8 °C) po dobu až 4 hodiny. Maximální hodnota součtu dob uchovávání přípravku rekonstituovaného v injekční lahvičce uchovávané ve svislé poloze a rekonstituovaného přípravku po zředění do infuzního vaku, nemá přesáhnout 4 hodiny. Infuze podávaná po dobu 90 minut je nad rámec až 4hodinové doby uchovávání.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud zjistíte v rozředěném roztoku nějaké částice.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vyxeos liposomal obsahuje

- Léčivými látkami jsou daunorubicinum a cytarabinum. Jedna injekční lahvička obsahuje daunorubicinum 44 mg a cytarabinum 100 mg.
- Po rekonstituci obsahuje roztok daunorubicinum 2,2 mg/ml a cytarabinum 5 mg/ml, enkapsulované v lipozomech.
- Dalšími složkami kolfosceryl-stearát, distearoylfosfatidylglycerol, cholesterol, kuprum(II)-glukonát, trolamin a sacharóza.

Jak přípravek Vyxeos liposomal vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Vyxeos liposomal je fialový prášek pro koncentrát pro infuzní roztok dodávaný ve skleněných injekčních lahvičkách.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku, 2 injekční lahvičky nebo 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Irsko

Tel: +353 1 968 1631

(místní telefonní číslo v rámci Irska)

(mimo území Irska může zahrnovat poplatek za mezinárodní telefonní hovor)

Email: medinfo-int@jazzpharma.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Tato příbalová informace je k dispozici ve všech jazycích EU/EHP na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek Vyxeos liposomal je cytotoxický léčivý přípravek. Je třeba dodržovat platné zvláštní postupy pro manipulaci a likvidaci. Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Neobsahuje žádné konzervační látky. Nepoužité části se nesmí uchovávat pro pozdější podání.

Pokyny pro přípravu

- Určete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Vyxeos liposomal na základě individuálního BSA pacienta, dle pokynů v bodě 4.2.
- Vyjměte odpovídající počet injekčních lahviček přípravku Vyxeos liposomal z chladničky a nechejte temperovat na pokojovou teplotu (15 až 30°C) po dobu 30 minut.
- Potom rekonstituujte každou injekční lahvičku s 19 ml sterilní vody pro injekci pomocí 20ml injekční stříkačky a okamžitě poté spusťte 5minutové stopky.
- Opatrně promíchejte obsah injekční lahvičky po dobu 5 minut a přitom jemně obračejte injekční lahvičku dnem vzhůru každých 30 sekund.
- Nepoužívejte zahřívání, víření nebo silné třepání.
- Po rekonstituci nechejte v klidu po dobu 15 minut.
- Rekonstituovaný přípravek by měla být neprůhledná, fialová, homogenní disperze, prakticky prostá viditelných částic.
- Pokud se rekonstituovaný přípravek nerozředí okamžitě v infuzním vaku, uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C) po dobu až 4 hodiny.

- Po uchování rekonstituovaného přípravku v injekční lahvičce po dobu až 4 hodiny při teplotě 2 °C až 8 °C ve svislé poloze musí být rekonstituovaný přípravek ihned zředěn na infuzní roztok a podáván v podobě infuze po dobu 90 minut.
 - Rekonstituovaný přípravek v injekční lahvičce a rekonstituovaný přípravek, který byl zředěn na infuzní roztok, jsou stabilní po maximální součet dob uchovávání 4 hodiny, jsou-li uchovány při teplotě 2 až 8 °C. Doba stability rekonstituovaného přípravku v injekční lahvičce v trvání 4 hodin nezahrnuje další dobu stability v trvání 4 hodin poté, co je příslušná dávka z injekční lahvičky obsahující rekonstituovaný přípravek zředěna na infuzní roztok.
 - Doba stability v trvání 4 hodin, když je rekonstituovaný přípravek zředěný do infuzního vaku uchován při teplotě 2 až 8 °C, nezahrnuje dobu požadovanou pro rekonstituci ani dobu podávání infuze v trvání 90 minut.
 - Zředěný infuzní roztok musí být podáván formou infuze po dobu 90 minut okamžitě po uplynutí doby stability v trvání až 4 hodin.
- Vypočtete potřebný objem rekonstituovaného přípravku Vyxeos liposomal pomocí následující rovnice:
 [požadovaný objem (ml) = dávka daunorubicinu (mg/m²) x BSA pacienta (m²)/2,2 (mg/ml)].
 Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicinu a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabinu.
- Před odběrem koncentrátu pro ředění obraťte 5krát opatrně každou injekční lahvičku.
- Asepticky odeberte vypočtený objem rekonstituovaného přípravku Vyxeos liposomal z injekční lahvičky (injekčních lahviček) sterilní injekční stříkačkou a přeneste do infuzního vaku obsahujícího 500 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce nebo 5% glukózu. V lahvičce může zůstat zbytek přípravku. Nepoužitá množství zlikvidujte.
- Jemně vak obračejte, abyste roztok promíchali. Ředění rekonstituovaného přípravku vede k tmavě fialové, průhledné, homogenní disperzi.
- Pokud se zředěný infuzní roztok nepoužije okamžitě, uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C) po dobu až 4 hodiny.
- Jemně vak obračejte, abyste roztok po zchlazení promíchali.

Pokyny pro podávání

- Nemíchejte přípravek Vyxeos liposomal ani nepodávejte jako infuzi s jinými léčivými přípravky.
- Podávejte přípravek Vyxeos liposomal konstantní nitrožilní infuzí po dobu 90 minut prostřednictvím infuzní pumpy přes centrální žilní katétr nebo periferně zavedený centrální katétr. Pro intravenózní infuzi přípravku Vyxeos liposomal je možné použít in-line membránový filtr, pod podmínkou, že minimální průměr pórů filtru je větší nebo roven 15 µm.
- Propláchněte linku po podání roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce.

Likvidace

Tento léčivý přípravek by mohl mít potenciální riziko pro prostředí v důsledku cytotoxických a antimitotických aktivit, které by mohly vyvolat možné reprodukční účinky. Veškerý materiál použitý pro ředění a podávání by měl být zlikvidován dle místních postupů platných pro likvidaci protinádorových látek. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické látky.