

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 44 mg δαουνορουβικίνης και 100 mg κυταραβίνης.

Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 2,2 mg/ml δαουνορουβικίνης και 5 mg/ml κυταραβίνης ενθυλακωμένων σε λιποσωμάτια σε ένα σταθερό συνδυασμό με μοριακή αναλογία 1:5.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ιώδες, λυοφιλοποιημένο κέικ.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vyxeos liposomal ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων με νεοδιαγνωσμένη, σχετιζόμενη με θεραπεία οξεία μυελογενή λευχαιμία (t-AML) ή AML με αλλαγές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία (AML-MRC).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Vyxeos liposomal θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη γιατρού πεπειραμένου στη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το Vyxeos liposomal έχει διαφορετική δοσολογία από την ένεση δαουνορουβικίνης και την ένεση κυταραβίνης και δεν πρέπει να εναλλάσσεται με προϊόντα που περιέχουν δαουνορουβικίνη και/ή κυταραβίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η χορήγηση δόσεων του Vyxeos liposomal βασίζεται στο εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA) του ασθενούς σύμφωνα με το ακόλουθο πρόγραμμα:

Πίνακας 1: Δόση και πρόγραμμα για το Vyxeos liposomal

Θεραπεία	Πρόγραμμα χορήγησης δόσεων
Πρώτη επαγωγή	δαουνορουβικίνη 44 mg/m ² και κυταραβίνη 100 mg/m ² τις ημέρες 1, 3, και 5
Δεύτερη επαγωγή	δαουνορουβικίνη 44 mg/m ² και κυταραβίνη 100 mg/m ² τις ημέρες 1 και 3
Σταθεροποίηση	δαουνορουβικίνη 29 mg/m ² και κυταραβίνη 65 mg/m ² τις ημέρες 1 και 3

Συνιστώμενο πρόγραμμα χορήγησης δόσεων για επαγωγή ύφεσης

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m², χορηγείται ενδοφλεβίως επί 90 λεπτά:

- τις ημέρες 1, 3, και 5 ως πρώτο σχήμα της θεραπείας επαγωγής.
- τις ημέρες 1 και 3 ως επακόλουθο σχήμα της θεραπείας επαγωγής, εάν απαιτείται.

Ένα επακόλουθο σχήμα επαγωγής μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η επίτευξη μυελού των οστών με φυσιολογική εμφάνιση ενδέχεται να απαιτεί περισσότερα από ένα σχήματα επαγωγής. Η αξιολόγηση του μυελού των οστών μετά την ανάκαμψη από το προηγούμενο σχήμα της θεραπείας επαγωγής καθορίζει εάν απαιτείται ένα περαιτέρω σχήμα επαγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής συνεχίζει να ωφελείται ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου έως κατά το μέγιστο 2 σχήματα επαγωγής.

Συνιστώμενο πρόγραμμα χορήγησης δόσεων για σταθεροποίηση

Ο πρώτος κύκλος σταθεροποίησης θα πρέπει να χορηγηθεί 5 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της τελευταίας επαγωγής.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Vyxeos liposomal είναι 29 mg/65 mg/m², χορηγείται ενδοφλεβίως επί 90 λεπτά:

- τις ημέρες 1 και 3 ως επακόλουθα σχήματα θεραπείας σταθεροποίησης, εάν απαιτείται.

Η θεραπεία σταθεροποίησης συνιστάται για ασθενείς που επιτυγχάνουν ύφεση και στους οποίους έχει επανέλθει ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) σε > 500/μl και ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει επανέλθει σε μεγαλύτερο από 50.000/μl απουσία μη αποδεκτής τοξικότητας. Ένα επακόλουθο σχήμα σταθεροποίησης μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν εξέλιξη νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα εντός του εύρους των 5 έως 8 εβδομάδων μετά την έναρξη της πρώτης σταθεροποίησης. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής συνεχίζει να ωφελείται ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου έως κατά το μέγιστο 2 σχήματα σταθεροποίησης.

Συνιστώμενες ρυθμίσεις δόσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αιματολογική ανταπόκριση και τοξικότητες.

Η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να καθυστερεί ή να διακόπτεται μόνιμα, εάν απαιτείται, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Οι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν προληπτική αγωγή για τη ναυτία και τον έμετο. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-υπερουργιαμικής θεραπείας (π.χ. αλοπουρινόλη) πριν από την έναρξη του Vyxeos liposomal.

Υπερευαισθησία

Για ήπια συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. ήπια έξαψη, εξάνθημα, κνησμός), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, και ο ασθενής θα πρέπει να επιβλέπεται, συμπεριλαμβάνοντας παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου αργά μόλις επιλυθούν τα συμπτώματα, μειώνοντας κατά το ήμισυ το ρυθμό έγχυσης και θα πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg) και ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη (10 mg).

Για μέτρια συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. μέτριο εξάνθημα, έξαψη, ήπια δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg ή ισοδύναμο) και ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη (10 mg). Η έγχυση δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου. Όταν ξαναυποβληθεί σε θεραπεία ο ασθενής, το Vyxeos liposomal θα πρέπει να δίδεται στην ίδια δόση και στον ίδιο ρυθμό και με προληπτική αγωγή.

Για βαριά/απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. υπόταση που απαιτεί θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά, αγγειοοίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτεί βρογχοδιασταλτική θεραπεία, γενικευμένη κνίδωση), θα πρέπει να σταματά η θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg) και δεξαμεθαζόνη (10 mg), και θα πρέπει να προστίθεται επινεφρίνη

(αδρεναλίνη) ή βρογχοδιασταλτικά εφόσον ενδείκνυται. Μην ξεκινάτε εκ νέου την έγχυση, και μην ξαναυποβάλετε σε θεραπεία. Η θεραπεία με το Vyxeos liposomal θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Δόση που παραλήφθηκε

Εάν παραληφθεί η προγραμματισμένη δόση Vyxeos liposomal, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν και θα πρέπει να ρυθμιστεί αναλόγως το πρόγραμμα χορήγησης δόσεων, διατηρώντας το διάστημα θεραπείας.

Καρδιοτοξικότητα

Συνιστάται αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιακής τοξικότητας. Η θεραπεία με το Vyxeos liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα καρδιομυοπάθειας, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικόί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Ρύθμιση της δόσης δεν απαιτείται για ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 60 ml/λεπτό έως 89 ml/λεπτό βάσει της εξίσωσης Cockcroft Gault [C-G]), μέτρια (CrCL 30 ml/λεπτό έως 59 ml/λεπτό) ή βαριά (CrCL < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία με το Vyxeos liposomal σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με επίπεδο χολερυθρίνης μικρότερο ή ίσο με 50 μmol/l. Δεν υπάρχει εμπειρία με το Vyxeos liposomal σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που καταλήγει σε επίπεδο χολερυθρίνης μεγαλύτερο από 50 μmol/l. Το Vyxeos liposomal θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία μόνο εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεών του, το Vyxeos liposomal έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς ηλικίας 1-21 ετών με υποτροπιάζουσα AML. Λόγω του περιορισμένου μεγέθους αυτών των δοκιμών, δεν είναι δυνατό να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα οφέλη της χρήσης υπερτερούν των κινδύνων.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Vyxeos liposomal προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδομυϊκής, ενδορραχιαίας ή υποδόριας οδού.

Το Vyxeos liposomal χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης επί διάστημα 90 λεπτών. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει εξαγγείωση προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος νέκρωσης ιστού.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Άλλα προϊόντα που περιέχουν δαουνορουβικίνη και/ή κυταραβίνη

Το Vyxeos liposomal δεν πρέπει να υποκαθίσταται ή να αντικαθίσταται με άλλα προϊόντα που περιέχουν δαουνορουβικίνη και/ή κυταραβίνη. Λόγω των σημαντικών διαφορών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, οι συστάσεις για τις δόσεις και το πρόγραμμα για το Vyxeos liposomal είναι διαφορετικές από εκείνες για ένεση υδροχλωρικής δαουνορουβικίνης, ένεση κυταραβίνης, ένεση λιποσωμιακής κιτρικής δαουνορουβικίνης, και ένεση λιποσωμιακής κυταραβίνης. Η ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος και η δόση θα πρέπει να επιβεβαιώνονται πριν από τη χορήγηση προκειμένου να αποφευχθούν σφάλματα χορήγησης δόσεων.

Βαριά μυελοκαταστολή

Βαριά μυελοκαταστολή (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων λοιμώξεων και αιμορραγικών συμβάντων) έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά από χορήγηση μιας θεραπευτικής δόσης Vyxeos liposomal. Σοβαρά ή θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων αιμορραγιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που σχετίζονται με βαριά θρομβοπενία, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Vyxeos liposomal. Θα πρέπει να λαμβάνεται αξιολόγηση γραμμής βάσης των τιμών αίματος, και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vyxeos liposomal για πιθανές κλινικές επιπλοκές λόγω μυελοκαταστολής. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής του Vyxeos liposomal στο πλάσμα, ο χρόνος επαναφοράς του ANC και των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι παρατεταμένος και να απαιτεί επιπρόσθετη παρακολούθηση.

Μπορούν να χορηγούνται προφυλακτικά αντιλοιμώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων αντιβακτηριακών, αντιικών, αντιμυκητιασικών) κατά την περίοδο έντονης ουδετεροπενίας μέχρι να επιστρέψει ο ANC σε τιμές των 500/μl ή μεγαλύτερες. Εάν συμβούν επιπλοκές μυελοκαταστολής, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, π.χ. αντιλοιμώδη, παράγοντες διέγερσης αποικιών, μεταγγίσεις. Οι τιμές αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά έως την επαναφορά (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιοτοξικότητα

Η καρδιοτοξικότητα είναι ένας γνωστός κίνδυνος της θεραπείας με ανθρακυκλίνες. Προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες (συμπεριλαμβανομένων ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως τις συνιστώμενες μέγιστες αθροιστικές δόσεις δοξορουβικίνης ή υδροχλωρικής δαουνορουβικίνης), προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος (συμπεριλαμβανομένης της διαταραγμένης καρδιακής λειτουργίας), προηγούμενη ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου, ή ταυτόχρονη χρήση καρδιοτοξικών προϊόντων ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας επαγόμενης από τη δαουνορουβικίνη.

Σε δύο μελέτες μονού σκέλους που διενεργήθηκαν σε 65 υποβληθέντα σε προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες παιδιά με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική AML η οποία αντιμετωπίστηκε με έναν μόνο κύκλο θεραπείας επαγωγής (Κύκλο 1) του Vyxeos liposomal, παρατηρήθηκαν καρδιακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας, της παράτασης του διαστήματος QT και της μείωσης του κλάσματος εξώθησης). Πολλές άλλες μακροπρόθεσμες μελέτες της θεραπείας με ανθρακυκλίνες/ανθρακενοδιόνη σε παιδιά υποδεικνύουν ότι ενδέχεται να εμφανιστούν συμφορητικές καρδιομυοπάθειες με λανθάνουσα περίοδο πολλών ετών (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνολικές αθροιστικές δόσεις μη λιποσωμιακής δαουνορουβικίνης μεγαλύτερες από 550 mg/m² έχουν σχετιστεί με αυξημένη επίπτωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας επαγόμενης από τη θεραπεία. Το όριο αυτό φαίνεται μικρότερο (400 mg/m²) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ακτινοθεραπεία στο μεσοθωράκιο. Η σχέση μεταξύ της αθροιστικής δόσης του Vyxeos liposomal και του κινδύνου

καρδιοτοξικότητας δεν έχει καθοριστεί. Η συνολική αθροιστική έκθεση της δαουνορουβικίνης έχει περιγραφεί στον πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 2: Αθροιστική έκθεση της δαουνορουβικίνης ανά σχήμα του Vyxeos liposomal

Θεραπεία	Δαουνορουβικίνη ανά δόση	Αριθμός δόσεων ανά σχήμα	Δαουνορουβικίνη ανά σχήμα
Πρώτη επαγωγή	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Δεύτερη επαγωγή	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Κάθε σταθεροποίηση	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Συνιστάται μια καρδιακή εκτίμηση γραμμής βάσης με ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και μια απεικόνιση ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία πολλαπλής διόδου (MUGA) ή μια ηχοκαρδιογραφία (ECHO), ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αυξημένη καρδιοτοξικότητα. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Η θεραπεία με το Vyxeos liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με διαταραγμένη καρδιακή λειτουργία εκτός εάν το όφελος της έναρξης ή της διακοπής της θεραπείας υπερσκελίζει τον κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Προειδοποίηση εγκυμοσύνης/γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν το Vyxeos liposomal. Οι άνδρες ασθενείς και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Vyxeos liposomal (βλ. παράγραφο 4.6).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, έχουν αναφερθεί με τη δαουνορουβικίνη και την κυταραβίνη.

Για μέτρια συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. μέτριο εξάνθημα, έξαψη, ήπια δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg ή ισοδύναμο) και ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη (10 mg). Η έγχυση δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου. Όταν ξαναυποβληθεί σε θεραπεία ο ασθενής, το Vyxeos liposomal θα πρέπει να δίδεται στην ίδια δόση και στον ίδιο ρυθμό και με προληπτική αγωγή.

Για βαριά/απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. υπόταση που απαιτεί θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά, αγγειοίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτεί βρογχοδιασταλτική θεραπεία, γενικευμένη κνίδωση), θα πρέπει να σταματά η θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg) και δεξαμεθαζόνη (10 mg), και θα πρέπει να προστίθεται επινεφρίνη (αδρεναλίνη) ή βρογχοδιασταλτικά εφόσον ενδείκνυται. Μην ξεκινάτε εκ νέου την έγχυση, και μην ξαναυποβάλετε σε θεραπεία. Η θεραπεία με το Vyxeos liposomal θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Νέκρωση ιστού

Η δαουνορουβικίνη έχει συσχετιστεί με τοπική νέκρωση ιστού στο σημείο εξαγγείωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Σε κλινικές μελέτες με το Vyxeos liposomal, συνέβη ένα συμβάν εξαγγείωσης, αλλά δεν παρατηρήθηκε νέκρωση. Προσοχή θα πρέπει να λαμβάνεται προκειμένου να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει εξαγγείωση φαρμακευτικού προϊόντος όταν χορηγείται το Vyxeos liposomal. Το Vyxeos liposomal θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδομυϊκής, ενδορραχιαίας ή υποδόριας οδού (βλ. παράγραφο 4.2).

Αξιολόγηση ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας

Η ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας που σχετίζεται με τη δαουνορουβικίνη και την κυταραβίνη. Συνιστάται αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας χρησιμοποιώντας συμβατικές κλινικές εργαστηριακές εξετάσεις πριν από τη χορήγηση του Vyxeos

liposomal και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπάρχει εμπειρία με το Vyxeos liposomal σε ασθενείς με χολερυθρίνη ορού γραμμής βάσης μεγαλύτερη από 50 $\mu\text{mol/L}$, ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση. Το Vyxeos liposomal θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία μόνο εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Το Vyxeos liposomal ενδέχεται να προκαλέσει υπερουριχαιμία λόγω ταχείας λύσης των λευχαιμικών κυττάρων. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία στην περίπτωση που αναπτυχθεί υπερουριχαιμία.

Ιστορικό νόσου του Wilson ή άλλη διαταραχή σχετιζόμενη με χαλκό

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg γλυκονικού χαλκού, που αντιστοιχούν σε 14 mg στοιχειακού χαλκού. Το Vyxeos liposomal θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό νόσου του Wilson ή άλλη διαταραχή σχετιζόμενη με χαλκό μόνο εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παράγραφο 6.1). Διακόψτε το Vyxeos liposomal σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα οξείας τοξικότητας στο χαλκό.

Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις/Αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις

Χορήγηση ζώντων ή ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς ανοσοκατεσταλμένους από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ενδέχεται να καταλήξει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Εμβολιασμός με ζων εμβόλιο θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν το Vyxeos liposomal. Νεκρά ή αδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγούνται. Ωστόσο, η αντίδραση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

Γαστρεντερική βλεννογονίτιδα και διάρροια

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η απορρόφηση συνοδευτικών από του στόματος φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να επηρεαστεί σημαντικά από γαστρεντερική βλεννογονίτιδα και/ή διάρροια που εμφανίζεται συχνά σε σχέση με εντατική χημειοθεραπεία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Vyxeos liposomal. Η διανομή της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης στο λιποσωμακό σκεύασμα του Vyxeos liposomal αναμένεται να μειώσει την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων, επειδή οι συστηματικές ελεύθερου συγκεντρώσεις της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης είναι πολύ χαμηλότερες από όταν χορηγούνται ως το μη λιποσωμακό σκεύασμα.

Καρδιοτοξικοί παράγοντες

Η ταυτόχρονη χρήση καρδιοτοξικών παραγόντων ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο της καρδιοτοξικότητας. Η χρήση του Vyxeos liposomal σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει δοξορουβικίνη αυξάνει τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Μην χορηγείτε το Vyxeos liposomal σε συνδυασμό με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες εκτός εάν η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς παρακολουθείται στενά.

Ηπατοτοξικοί παράγοντες

Τα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν την ηπατική λειτουργία και να αυξήσουν την τοξικότητα. Καθώς η δαουνορουβικίνη μεταβολίζεται από το ήπαρ, οι αλλαγές στην ηπατική λειτουργία που προκαλούνται από συγχωρηγούμενες θεραπείες ενδέχεται να επηρεάσουν το μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, και/ή την τοξικότητα του Vyxeos liposomal (βλ. παράγραφο 5.2). Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πιο συχνά όταν το Vyxeos liposomal συγχωρηγείται με ηπατοτοξικούς παράγοντες.

4.6 Γονιμότητα, κήση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν το Vyxeos liposomal. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω αυτές ή ο άνδρας σύντροφός τους υποβάλλονται σε θεραπεία. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία έως ότου αποκλειστεί τυχόν εγκυμοσύνη.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη του Vyxeos liposomal. Οι άνδρες με σεξουαλικούς συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία και οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Vyxeos liposomal.

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Vyxeos liposomal σε έγκυες γυναίκες. Βάσει αποτελεσμάτων από μελέτες σε ζώα και του μηχανισμού δράσης του, το Vyxeos liposomal δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία και δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει το Vyxeos liposomal, η γυναίκα θα πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο. Σε κάθε περίπτωση, συνιστάται η διενέργεια καρδιολογικής εξέτασης και εξετάσεων αίματος σε βρέφη και νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Vyxeos liposomal απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το Vyxeos liposomal σε θηλάζοντα παιδιά, οι μητέρες συνιστάται να διακόπτουν το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vyxeos liposomal.

Γονιμότητα

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, η ανδρική γονιμότητα ενδέχεται να διακυβεύεται από τη θεραπεία με το Vyxeos liposomal (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Vyxeos liposomal έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση και ζάλη έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Vyxeos liposomal. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕΦ) ήταν υπερευαισθησία συμπεριλαμβανοντας εξάνθημα (66,9%), εμπύρετη ουδετεροπενία (63,5%), οίδημα (52,3%), διάρροια/κολίτιδα (49,9%), βλεννογονίτιδα (49,9%), κόπωση (46,4%), μυοσκελετικό άλγος (44,5%), κοιλιακό άλγος (36,3%), μειωμένη όρεξη (33,9%), βήχα (33,9%), κεφαλαλγία (32,3%), ρίγη (31,2%), αρρυθμία (30,4%), πυρεξία (29,6%), διαταραχές του ύπνου (25,1%), και υπόταση (23,7%). Οι πιο σοβαρές και συχνά εμφανιζόμενες ΑΕΦ ήταν λοίμωξη (58,7%), καρδιοτοξικότητα (18,7%) και αιμορραγία (13,1%).

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ΑΕΦ έχουν περιληφθεί υπό την κατάλληλη κατηγορία στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρείται σε οποιαδήποτε από τις κύριες κλινικές μελέτες.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Για ταξινόμηση των ΑΕΦ που συμβαίνουν σε Βαθμούς 3-5, ένας εκτενής κατάλογος είναι διαθέσιμος από το NCI στα NCI CTCAE. Η τοξικότητα βαθμολογείται ως ήπια (Βαθμός 1), μέτρια (Βαθμός 2), βαριά (Βαθμός 3), ή απειλητική για τη ζωή (Βαθμός 4), με ειδικές παραμέτρους σύμφωνα με το οργανικό σύστημα που εμπλέκεται. Ο θάνατος (Βαθμός 5) χρησιμοποιείται για ορισμένα από τα κριτήρια προκειμένου να υποδηλώσει ένα θανατηφόρο περιστατικό.

Πίνακας 3: ΑΕΦ που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Vyxeos liposomal (n=375)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	ΑΕΦ/συχνότητα (%)	ΑΕΦ Βαθμού 3-5/Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Πολύ συχνές</u> Λοίμωξη (78,1)	<u>Πολύ συχνές</u> Λοίμωξη (58,7)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία (63,5) <u>Συχνές</u> Θρομβοπενία (4,5) Ουδετεροπενία (3,7) Αναιμία (3,2)	<u>Πολύ συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία (62,4) <u>Συχνές</u> Θρομβοπενία (3,7) Ουδετεροπενία (3,5) Αναιμία (2,1)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος) (66,9)	<u>Συχνές</u> Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος) (9,1)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές</u> Σύνδρομο λύσης όγκου (7,5)	<u>Συχνές</u> Σύνδρομο λύσης όγκου (2,7)
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Διαταραχές ύπνου (25,1) Άγχος (17,3) Παραλήρημα (15,5)	<u>Συχνές</u> Παραλήρημα (2,4) <u>Όχι συχνές</u> Διαταραχές ύπνου (0,5)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Κεφαλαλγία (32,3) Ζάλη (23,2)	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία (1,1) <u>Όχι συχνές</u> Ζάλη (0,8)
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Δυσλειτουργία της όρασης (10,4)	<u>Όχι συχνές</u> Δυσλειτουργία της όρασης (0,3)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	ΑΕΦ/συχνότητα (%)	ΑΕΦ Βαθμού 3-5/Συχνότητα
Καρδιακές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Καρδιοτοξικότητα (72) Αρρυθμία ^α (30,4) Θωρακικό άλγος (17,6)	<u>Πολύ συχνές</u> Καρδιοτοξικότητα (18,7) <u>Συχνές</u> Αρρυθμία ^α (4,3) Θωρακικό άλγος (1,9)
Αγγειακές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Αιμορραγία (69,1) Υπόταση (23,7) Υπέρταση (17,3)	<u>Πολύ συχνές</u> Αιμορραγία (13,1) <u>Συχνές</u> Υπέρταση (6,9) Υπόταση (4,5)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Πολύ συχνές</u> Δύσπνοια (36,5) Βήχας (33,9) Πλευριτική συλλογή (13,9)	<u>Πολύ συχνές</u> Δύσπνοια (13,1) <u>Όχι συχνές</u> Πλευριτική συλλογή (0,8)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Πολύ συχνές</u> Ναυτία (51,7) Διάρροια/κολίτιδα (49,9) Βλεννογονίτιδα (49,9) Δυσκοιλιότητα (42,7) Κοιλιακό άλγος (36,3) Μειωμένη όρεξη (33,9) Έμετος (27,7) <u>Συχνές</u> Δυσπεψία (9,6)	<u>Συχνές</u> Διάρροια/κολίτιδα (6,1) Κοιλιακό άλγος (2,9) Βλεννογονίτιδα (2,1) Μειωμένη όρεξη (1,6) Δυσκοιλιότητα (1,1) Ναυτία (1,1) <u>Όχι συχνές</u> Δυσπεψία (0,5) Έμετος (0,3)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Κνησμός (17,3) Υπεριδρωσία (10,1) <u>Συχνές</u> Νυκτερινές εφιδρώσεις (8,3) Αλωπεκία (3,2) <u>Όχι συχνές</u> Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (0,8)	<u>Όχι συχνές</u> Υπεριδρωσία (0,3)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Μυοσκελετικό άλγος (44,5)	<u>Συχνές</u> Μυοσκελετικό άλγος (5,1)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<u>Πολύ συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια (10,4)	<u>Συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια (6,4)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Πολύ συχνές</u> Οίδημα (52,3) Κόπωση (46,4) Ρίγη (31,2) Πυρεξία (29,6)	<u>Πολύ συχνές</u> Κόπωση (10,4) <u>Συχνές</u> Πυρεξία (3,2) Οίδημα (2,7) <u>Όχι συχνές</u> Ρίγη (0,3)

^a Οι όροι στην ομάδα αρρυθμιών περιλαμβάνουν κολπική μαρμαρυγή, βραδυκαρδία, και η πιο συχνά αναφερόμενη αρρυθμία ήταν η ταχυκαρδία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Λόγω της ουδετεροπενίας που παρουσιάστηκε με το Vyxeos liposomal, λοιμώξεις διαφόρων τύπων ήταν πολύ συχνές ΑΕΦ. Πνευμονία, σήψη και βακτηριαιμία ήταν οι πιο συχνά παρατηρούμενες σοβαρές λοιμώξεις ως ΑΕΦ στον πληθυσμό των κλινικών μελετών. Η επίπτωση συμβάντων λοίμωξης ήταν 78,1%, η επίπτωση μη σοβαρών συμβάντων λοίμωξης ήταν 73,1%, η επίπτωση σοβαρών συμβάντων λοίμωξης ήταν 28,5%, η επίπτωση λοιμώξεων που οδήγησαν σε διακοπή είναι 0,5%. Η επίπτωση θανατηφόρων λοιμώξεων ήταν 6,9%. Οι θανατηφόρες λοιμώξεις που παρουσιάστηκαν ήταν σήψη και πνευμονία (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία

Λόγω της θρομβοπενίας που παρουσιάστηκε με το Vyxeos liposomal παρατηρήθηκε μια ποικιλία συμβάντων αιμορραγίας σε κλινικές μελέτες. Το πιο συχνό αιμορραγικό συμβάν ήταν η επίσταξη, και η πλειονότητα αυτών θεωρήθηκε όχι σοβαρή (29,1%). Η επίπτωση συμβάντων αιμορραγίας είναι 69,1%, η επίπτωση μη σοβαρών συμβάντων αιμορραγίας είναι 67,2%, η επίπτωση σοβαρών συμβάντων αιμορραγίας είναι 5,6%, η επίπτωση αιμορραγιών που οδήγησαν σε διακοπή είναι 0. Η επίπτωση θανατηφόρων αιμορραγιών ήταν 2,1%. Σοβαρά ή θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων αιμορραγιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που σχετίζονται με βαριά θρομβοπενία, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Vyxeos liposomal (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιοτοξικότητα

Καρδιοτοξικότητες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με το Vyxeos liposomal. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ΑΕΦ ήταν το μειωμένο κλάσμα εξώθησης και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιοτοξικότητα είναι ένας γνωστός κίνδυνος της θεραπείας με ανθρακυκλίνες. Η επίπτωση όλων των συμβάντων καρδιοτοξικότητας ήταν 72,0%, η επίπτωση μη σοβαρών συμβάντων καρδιοτοξικότητας ήταν 68,5%, η επίπτωση σοβαρών συμβάντων καρδιοτοξικότητας ήταν 9,1%, η επίπτωση καρδιοτοξικότητας που οδήγησε σε διακοπή είναι 0,5%. Η επίπτωση θανατηφόρας καρδιοτοξικότητας είναι 0,5%. Η καρδιακή ανακοπή αναφέρθηκε ως ένα θανατηφόρο συμβάν. Ο ασθενής παρουσίασε θρομβοπενία και ουδετεροπενία που συνέβαλε σε καρδιακή ανακοπή (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερευαισθησία

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν πολύ συχνές ΑΕΦ σε κλινικές μελέτες με το Vyxeos liposomal. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ΑΕΦ υπερευαισθησίας ήταν εξανθήματα και η πλειονότητα αυτών ήταν όχι σοβαρές (38,9%). Η επίπτωση όλων των συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν 66,9%, η επίπτωση μη σοβαρών συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν 66,4 % εκ των οποίων το 38,9% ήταν εξάνθημα, η επίπτωση σοβαρών συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν 1,1%, η συχνότητα υπερευαισθησίας που οδήγησε σε διακοπή είναι 0. Η συχνότητα θανατηφόρων συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν 0 (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του Vyxeos liposomal σε 38 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα AML στη μελέτη AAML1421 φάνηκε να είναι σε γενικές γραμμές παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στην εγκεκριμένη ένδειξη σε ενήλικες με νεοθεραπευόμενη AML οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το Vyxeos liposomal (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, τα ανεπιθύμητα συμβάντα στη μελέτη AAML 1421 που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς και τα οποία διέφεραν ή ήταν πιο βαριάς μορφής απ' ό,τι εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες (λαμβανομένων υπόψη των περιορισμών σε συγκρίσεις μεταξύ μελετών) περιλάμβαναν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (47,4%), παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (28,9%), πρόωμη έναρξη καρδιοτοξικότητας (οριζόμενη ως > 10% μείωση του LVEF έως τελικό LVEF < 50% LVEF, 21,0%), υποκαλιαιμία βαριάς μορφής (13,2%), υπεργλυκαιμία (7,9%) και αύξηση της ALT (7,9%). Υπέρταση παρατηρήθηκε στο 18,2% αυτών των παιδιατρικών ασθενών.

Δεν υπάρχουν παιδιατρικά δεδομένα για το προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας πέραν της διάρκειας της μελέτης (26 μήνες). Δεν υπάρχουν, συνεπώς, παιδιατρικά δεδομένα ασφάλειας όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη καρδιοτοξικότητα του Vyxeos liposomal. Αυτό περιλαμβάνει τη μακροπρόθεσμη καρδιοτοξικότητα όταν χρησιμοποιείται σε δόσεις πάνω από τη μέγιστη αθροιστική δόση ανθρακυκλινών κατά τη διάρκεια της ζωής. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις της θεραπείας με το Vyxeos liposomal στην ανάπτυξη και την ωρίμανση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική εμπειρία στη διαχείριση υπερδοσολογίας σε ασθενείς. Εάν συμβεί υπερδοσολογία, αναμένεται επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Vyxeos liposomal και θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία (συμπεριλαμβάνοντας αντιλοιμώδη, μεταγγίσεις αίματος και αιμοπεταλίων, παράγοντες διέγερσης αποικιών, και εντατική θεραπεία όπως απαιτείται) έως ότου ανακάμψει ο ασθενής. Να παρατηρείτε προσεκτικά τον ασθενή στην πάροδο του χρόνου για σημεία καρδιοτοξικότητας και να παρέχετε κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, συνδυασμοί αντινεοπλασματικών φαρμάκων, κυταραβίνη και δαουνορουβικίνη κωδικός ATC: L01XY01.

Μηχανισμός δράσης

Το Vyxeos liposomal είναι ένα λιποσωμιακό σκεύασμα ενός σταθερού συνδυασμού δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης με μοριακή αναλογία 1:5. Η μοριακή αναλογία 1:5 έχει φανεί *in vitro* και *in vivo* ότι μεγιστοποιεί τη συνεργιστική αντικαρκινική δράση στην AML.

Η δαουνορουβικίνη έχει αντιμιτωτική και κυτταροτοξική δράση, που επιτυγχάνεται μέσω σχηματισμού συμπλεγμάτων με DNA, αναστέλλοντας τη δράση της τοποϊσομεράσης II, αναστέλλοντας τη δράση της DNA πολυμεράσης, επηρεάζοντας τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, και παράγοντας ελεύθερες ρίζες που προκαλούν βλάβη στο DNA.

Η κυταραβίνη είναι ένας ειδικός για τη φάση του κυτταρικού κύκλου αντινεοπλασματικός παράγοντας, που επηρεάζει κύτταρα μόνο κατά τη διάρκεια της φάσης S της κυτταρικής διαίρεσης. Ενδοκυτταρικά, η κυταραβίνη μετατρέπεται σε κυταραβίνη-5-τριφωσφορική (ara-CTP), που είναι ο ενεργός μεταβολίτης. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά φαίνεται ότι το ara-CTP δρα κυρίως μέσω αναστολής της σύνθεσης του DNA. Η ενσωμάτωση στο DNA και στο RNA μπορεί επίσης να συμβάλλει σε κυτταροτοξικότητα στην κυταραβίνη. Η κυταραβίνη είναι κυτταροτοξική σε πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια.

Τα λιποσωμάτια του Vyxeos liposomal παρουσιάζουν παρατεταμένο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα έπειτα από ενδοφλέβια έγχυση, με περισσότερο από το 99% της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης στο πλάσμα να παραμένει ενθυλακωμένο εντός των λιποσωματίων. Το Vyxeos liposomal διανέμει ένα συνεργιστικό συνδυασμό δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης σε λευχαιμικά κύτταρα για παρατεταμένο διάστημα χρόνου. Με βάση δεδομένα σε ζώα, τα λιποσωμάτια του Vyxeos liposomal συσσωρεύονται και παραμένουν σε υψηλή συγκέντρωση στο μυελό των οστών, όπου κατά προτίμηση προσλαμβάνονται άθικτα από τα λευχαιμικά κύτταρα σε μια διαδικασία ενεργούς

εγκόλπωσης. Σε ποντικούς που έχουν λευχαιμία, τα λιποσωμάτια προσλαμβάνονται από τα λευχαιμικά κύτταρα σε μεγαλύτερη έκταση από ό,τι από τα φυσιολογικά κύτταρα μυελού των οστών. Μετά από εσωτερικευση, τα λιποσωμάτια του Vyxeos liposomal υποβάλλονται σε αποδόμηση, απελευθερώνοντας δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη εντός του ενδοκυτταρικού περιβάλλοντος, επιτρέποντας στα φαρμακευτικά προϊόντα να ασκήσουν τη συνεργιστική αντινεοπλασματική δράση τους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Vyxeos liposomal σε ενήλικες για τη θεραπεία νεοδιαγνωσμένης AML αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη (Μελέτη 301) και η αποτελεσματικότητα του Vyxeos liposomal σε παιδιατρικούς ασθενείς για τη θεραπεία υποτροπιάζουσας AML αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη, την AAML 1421.

Μελέτη 301 σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου AML που δεν είχαν λάβει θεραπεία

Η μελέτη 301 ήταν μια Φάσης 3 τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτή, με παράλληλα σκέλη, μελέτη ανωτερότητας η οποία αξιολόγησε το Vyxeos liposomal έναντι ενός τυπικού συνδυασμού κυταραβίνης και δαουνορουβικίνης (7+3) σε 309 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 60 και 75 ετών με υψηλού κινδύνου AML που δεν είχαν λάβει θεραπεία. Οι ασθενείς με τους ακόλουθους υποτύπους AML περιλήφθηκαν στη μελέτη: σχετιζόμενη με θεραπεία AML (t-AML), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο AML (MDS AML) και χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία AML (CMML AML) με τεκμηριωμένο ιστορικό MDS ή CMML πριν από το μετασχηματισμό σε AML, και *de novo* AML με αλλαγές καρυοτύπου χαρακτηριστικές της μυελοδυσπλασίας (σύμφωνα με τα κριτήρια 2008 WHO).

Η μελέτη περιλάμβανε 2 φάσεις, 1) Φάση θεραπείας κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν έως και 2 σχήματα επαγωγής και 2 σχήματα σταθεροποίησης, και 2) μια Φάση παρακολούθησης, η οποία ξεκινά 30 ημέρες μετά το τελευταίο σχήμα επαγωγής ή σταθεροποίησης και συνεχίστηκε για έως και 5 χρόνια από την τυχαιοποίηση. Ο αριθμός των επαγωγών και των σταθεροποιήσεων που έλαβε ένας ασθενής εξαρτήθηκε από την πλήρη ανταπόκριση (CR) ή την πλήρη ανταπόκριση με ατελή ανάκαμψη (CRi), που επιβεβαιώθηκε μέσω αξιολόγησης του μυελού των οστών. Σε κλινικές μελέτες μόνο, 100 μονάδες/m²/ημέρα Vyxeos liposomal (ισοδύναμο με 44 mg/100 mg/m²) χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως επί 90 λεπτά τις ημέρες 1, 3, και 5 για την πρώτη επαγωγή και τις ημέρες 1 και 3 για ασθενείς που απαιτούσαν μια δεύτερη επαγωγή. Μια δεύτερη επαγωγή συστήθηκε ιδιαίτερα για ασθενείς οι οποίοι δεν πέτυχαν CR ή CRi στο πρώτο σχήμα επαγωγής και ήταν υποχρεωτική για ασθενείς που πέτυχαν μεγαλύτερη από 50% μείωση στο ποσοστό βλαστών. Η μετά την ύφεση θεραπεία με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) επιτράπηκε είτε στη θέση της χημειοθεραπείας σταθεροποίησης είτε μετά από αυτήν. Για τα σχήματα σταθεροποίησης, σε κλινικές μελέτες μόνο, η δόση του Vyxeos liposomal μειώθηκε σε 65 μονάδες/m²/ημέρα (ισοδύναμο με 29mg/65 mg/m²) τις ημέρες 1 και 3. Στο σκέλος 7+3, η πρώτη επαγωγή αποτελείτο από κυταραβίνη 100 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1 έως 7 μέσω συνεχούς έγχυσης, και δαουνορουβικίνη 60 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1, 2, και 3 ενώ ως δεύτερη επαγωγή και σταθεροποίηση χορηγήθηκε κυταραβίνη τις ημέρες 1 έως 5 και δαουνορουβικίνη τις ημέρες 1 και 2.

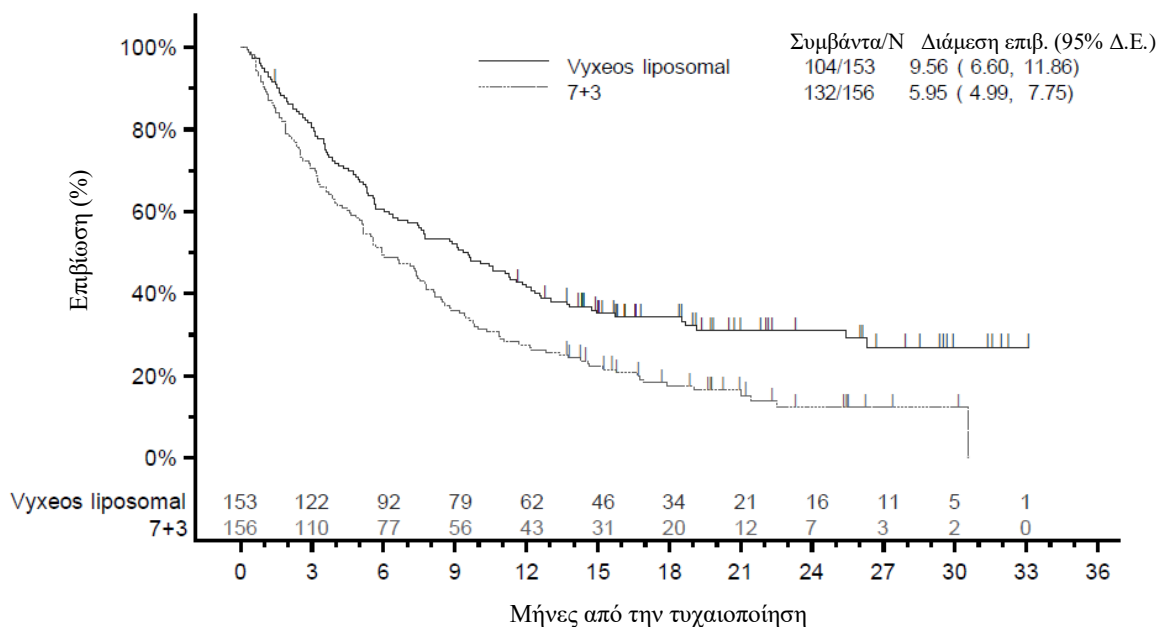
Τυχαιοποιήθηκαν 153 ασθενείς στο Vyxeos liposomal και 156 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ελέγχου 7+3. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 68 (εύρος 60-75 ετών), 61% ήταν άνδρες, και 88% είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0-1. Στη γραμμή βάσης, το 20% είχε t-AML, το 54% είχε AML με προγενέστερη αιματολογική διαταραχή και το 25% είχε *de novo* AML με σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία κυτταρογενετικές ανωμαλίες· το 34% είχε προηγούμενες λάβει θεραπεία με κάποιο υπομεθυλιωτικό παράγοντα για MDS· το 54% είχε μη φυσιολογικό καρυότυπο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά γραμμής βάσης ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Μετάλλαξη στο FLT3 προσδιορίστηκε στο 15% (43/279) των ασθενών που εξετάστηκαν και μετάλλαξη στο NPM1 προσδιορίστηκε στο 9% (25/283) των ασθενών που εξετάστηκαν.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση η οποία μετρήθηκε από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως το θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο. Το Vyxeos liposomal κατέδειξε ανωτερότητα στη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό ITT σε σύγκριση με το 7+3 θεραπευτικό σχήμα σύγκρισης (Εικόνα 1). Η διάμεση επιβίωση για την ομάδα θεραπείας με το Vyxeos liposomal ήταν 9,56 μήνες σε

σύγκριση με 5,95 μήνες για την ομάδα θεραπείας 7+3 (Λόγος κινδύνου = 0,69, 95% Δ.Ε. = 0,52, 0,90, αμφίπλευρη δοκιμασία log-rank $p = 0,005$).

Το συνολικό ποσοστό της HSCT ήταν 34% (52/153) στο σκέλος με το Vyxeos liposomal και 25% (39/156) στο σκέλος ελέγχου.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση, πληθυσμός ITT



Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη 301

	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
Συνολική επιβίωση		
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% Δ.Ε.)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Λόγος κινδύνου (95% Δ.Ε.)	0,69 (0,52, 0,90)	
τιμή p (αμφίπλευρη) ^α	0,005	
Επιβίωση ελεύθερη συμβάντων		
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% Δ.Ε.)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Λόγος κινδύνου (95% Δ.Ε.)	0,74 (0,58, 0,96)	
τιμή p (αμφίπλευρη) ^α	0,021	
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Λόγος πιθανοτήτων (95% Δ.Ε.)	1,69 (1,03, 2,78)	
τιμή p (αμφίπλευρη) ^β	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Λόγος πιθανοτήτων (95% Δ.Ε.)	1,77 (1,11, 2,81)	
τιμή p (αμφίπλευρη) ^β	0,016	

Συντμήσεις: Δ.Ε. = Διάστημα εμπιστοσύνης, CR= Πλήρης ανταπόκριση, CRi= Πλήρης ανταπόκριση με ατελή ανάκαμψη

^α τιμή p από στρωματοποιημένη δοκιμασία log rank με στρωματοποίηση ανά ηλικία και υπότυπο AML

^β τιμή p από στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel με στρωματοποίηση ανά ηλικία και υπότυπο AML

Παρακολούθηση 60 μηνών

Ο ρυθμός συνολικής επιβίωσης για 60 μήνες ήταν υψηλότερος για το σκέλος θεραπείας του Vyxeos liposomal (18%) έναντι του σκέλους θεραπείας 7+3 (8%), ενώ ο λόγος κινδύνου ήταν 0,70, 95% Δ.Ε. = 0,55, 0,91.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υποτροπιάζουσα AML

Η αποτελεσματικότητα του Vyxeos liposomal ως εφάπαξ παράγοντας αξιολογήθηκε σε μια μελέτη φάσης 1/2, μονού σκέλους (AAML 1421), η οποία διεξήχθη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Vyxeos liposomal σε 38 παιδιατρικούς και νέους ενήλικες ασθενείς ηλικίας 1-21 ετών με πρώτη υποτροπή της AML. Η θεραπεία της μελέτης συνίστατο σε έναν κύκλο επαγωγής με Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m² που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως επί 90 λεπτά τις ημέρες 1, 3 και 5 και ακολουθήθηκε από φλουδαραβίνη, κυταραβίνη, και G-CSF (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων) (θεραπευτικό πρωτόκολλο FLAG) για τον κύκλο 2. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 11 έτη (εύρος, 1-21 ετών). Οι οχτώ (21%) από τους ασθενείς ήταν μεταξύ 18 και 21 ετών. Οι ασθενείς που έλαβαν ισοδύναμα δαουνορουβικίνης > 450 mg/m² αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (το οποίο οριζόταν ως CR ή CRp) έπειτα από το Vyxeos liposomal (Κύκλος 1) ακολουθούμενο από FLAG (Κύκλος 2). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 68% (90% ΔΕ Clopper-Pearson 53% έως 80%). Μετά τον κύκλο 1, 16 (43%) ασθενείς είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία CR + CRp, συμπεριλαμβανομένων 14 (38%) ασθενών οι οποίοι πέτυχαν CR και με βάση τα 7 άτομα με διαθέσιμα δεδομένα υποτροπής, η διάμεση διάρκεια CR ήταν 284 ημέρες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης που χορηγούνται ως Vyxeos liposomal διερευνήθηκε σε ενήλικους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μια δόση δαουνορουβικίνης 44 mg/m² και κυταραβίνης 100 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών τις ημέρες 1, 3, και 5. Η φαρμακοκινητική κάθε φαρμακευτικού προϊόντος βασίστηκε σε συνολικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (δηλ. ενθυλακωμένο συν μη-ενθυλακωμένο φαρμακευτικό προϊόν). Μετά τη δόση που χορηγήθηκε την ημέρα 5, οι μέσες (% συντελεστής διακύμανσης [CV]) μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) για τη δαουνορουβικίνη ήταν 26,0 (32,7%) mcg/ml και για την κυταραβίνη ήταν 62,2 (33,7%) mcg/ml. Το μέσο (%CV) εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) κατά τη διάρκεια ενός δοσολογικού μεσοδιαστήματος για τη δαουνορουβικίνη ήταν 637 (38,4%) mcg.h/ml και για την κυταραβίνη ήταν 1.900 (44,3%)mcg.h/ml.

Όταν η δαουνορουβικίνη και η κυταραβίνη χορηγούνται ως συστατικά του Vyxeos liposomal, τα λιποσωμάτια εμφανίζονται να διέπουν την κατανομή τους στους ιστούς και τους ρυθμούς αποβολής, επομένως, ενώ τα μη-λιποσωματικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν εμφανώς διαφορετική κάθαρση (CL), όγκο κατανομής (V), και τελικό χρόνο ημιζωής (t_{1/2}) το Vyxeos liposomal κάνει αυτές τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους να συγκλίνουν.

Η αναλογία συσσώρευσης ήταν 1,3 για τη δαουνορουβικίνη και 1,4 για την κυταραβίνη. Δεν υπήρχαν αποδείξεις για χρονοεξαρτώμενη κινητική ή μείζονες αποκλίσεις από την αναλογικότητα των δόσεων σε όλο το εύρος από 1,3 mg/3 mg ανά m² έως 59 mg/134 mg ανά m² (0,03 έως 1,3 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δοσολογία).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής (%CV) για τη δαουνορουβικίνη είναι 6,6 l (36,8%) και για την κυταραβίνη είναι 7,1 l (49,2%). Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος δεν αξιολογήθηκε.

Μεταβολισμός και βιομετασχηματισμός

Παρόμοια με τη μη-λιποσωματική δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη, επακόλουθα της απελευθέρωσης από τα λιποσωμάτια του Vyxeos liposomal, τόσο η δαουνορουβικίνη όσο και η κυταραβίνη μεταβολίζονται εκτενώς στο σώμα. Η δαουνορουβικίνη καταλύεται κυρίως από ηπατική και μη-ηπατική αλδο-κετο αναγωγή και καρβονυλο-αναγωγή στον ενεργό μεταβολίτη δαουνορουβικινόλη. Η κυταραβίνη μεταβολίζεται από την απαμινάση της κυτιδίνης στον ανενεργό μεταβολίτη 1-β-D-αραβινοφουρανοσυλουρακίλη (AraU). Σε αντίθεση με τη μη-λιποσωματική δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη, που μεταβολίζονται γρήγορα στους αντίστοιχους μεταβολίτες, η δαουνορουβικίνη και η κυταραβίνη μετά τη χορήγηση του Vyxeos liposomal είναι ελεύθερες βάσεις ενθυλακωμένες σε λιποσωμάτια. Τα προφίλ συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου που ελήφθησαν από 13 έως 26 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Vyxeos liposomal 100 μονάδες/m² (ισοδύναμο με 44 mg/ m² δαουνορουβικίνης και 100 mg/ m² κυταραβίνης) τις ημέρες 1, 3, και 5 έδειξαν ότι η αναλογία μέσης AUC_{last} μεταβολίτη:μητρικής ένωσης για τη δαουνορουβικινόλη και την AraU ήταν 1,79% και 3,22% εκείνης για τη δαουνορουβικίνη και την κυταραβίνη, αντίστοιχα, που είναι χαμηλότερες από εκείνες που αναφέρονται συνήθως για μη-λιποσωματικά προϊόντα, ~40-60% για δαουνορουβικινόλη:δαουνορουβικίνη και ~80% για AraU:κυταραβίνη. Τα χαμηλότερα ποσοστά αναλογιών μεταβολίτη:μητρικής ένωσης μετά τη χορήγηση του Vyxeos liposomal υποδεικνύουν ότι το μεγαλύτερο μέρος της συνολικής δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης στην κυκλοφορία είναι εγκλωβισμένο εντός των λιποσωματίων του Vyxeos liposomal, όπου είναι απρόσιτα σε ένζυμα που μεταβολίζουν φαρμακευτικά προϊόντα.

Αποβολή

Το Vyxeos liposomal παρουσιάζει παρατεταμένη ημιζωή (%CV) 31,5 ωρών (28,5%) για τη δαουνορουβικίνη και 40,4 ωρών (24,2%) για την κυταραβίνη με περισσότερο από το 99% της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης στο πλάσμα να παραμένει ενθυλακωμένο εντός των λιποσωματίων. Η κάθαρση (%CV) είναι 0,16 l/ώρα (53,3%) για τη δαουνορουβικίνη και 0,13 l/h (60,2%) για την κυταραβίνη.

Η απέκκριση στα ούρα της δαουνορουβικίνης και της δαουνορουβικινόλης αντιστοιχεί στο 9% της χορηγούμενης δόσης δαουνορουβικίνης, και η απέκκριση στα ούρα της κυταραβίνης και της AraU αντιστοιχεί στο 71% της χορηγούμενης δόσης κυταραβίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις παραμέτρους κάθαρσης και όγκου της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης με βάση την ηλικία (1 έως 81 ετών), το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος, τον δείκτη μάζας σώματος, και τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κανονικοποιημένες ως προς τη δόση μέσες εκθέσεις της ολικής δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από 59 mg/135 mg/m² ήταν συγκρίσιμες με αυτές της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης μετά από 44 mg/100 mg/m² σε ενήλικες.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Vyxeos liposomal σε ασθενείς ηλικίας > 85 ετών δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση μία ειδική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της μέτριας έως βαριάς νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του Vyxeos liposomal και μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού χρησιμοποιώντας δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην κάθαρση της δαουνορουβικίνης ή της κυταραβίνης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία στη γραμμή βάσης. Οι πιθανές επιδράσεις της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου που αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση στη φαρμακοκινητική της

δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης που χορηγήθηκαν ως Vyxeos liposomal είναι άγνωστες (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της συνολικής δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης δεν τροποποιήθηκε σε ασθενείς με χολερυθρίνη ≤ 50 μmol/l. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 50 μmol/l είναι άγνωστη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων του Vyxeos liposomal εξετάστηκε σε μελέτες τοξικότητας ενδοφλέβιας έγχυσης δύο κύκλων με περιόδους ανάκτησης 28 ημερών σε αρουραίους και σκύλους. Ανεπιθύμητες ενέργειες του Vyxeos liposomal εμφανίστηκαν σε όλα τα επίπεδα δόσεων (χαμηλά έως μηδενικά όρια ασφαλείας με βάση τις συστηματικές εκθέσεις) και ήταν γενικά συνεπείς με εκείνες που έχουν καταγραφεί για τη μη-λιποσωματική δαουνορουβικίνη και/ή κυταραβίνη, περιλαμβάνοντας κυρίως γαστρεντερικά και αιματολογικά ευρήματα. Παρόλο που παράμετροι του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και του καρδιαγγειακού συστήματος περιλήφθηκαν σε αυτές τις μελέτες, δεδομένης της παρατηρούμενης νοσηρότητας και θνησιμότητας, υπήρχαν ανεπαρκείς πληροφορίες ώστε να διενεργηθεί ολοκληρωμένη αξιολόγηση της φαρμακολογικής ασφάλειας του Vyxeos liposomal.

Μελέτες γονοτοξικότητας, καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη δεν διεξήχθησαν με το Vyxeos liposomal. Ωστόσο, είναι διαθέσιμες μελέτες με τους εφάπαξ παράγοντες.

Γονοτοξικότητα

Η κυταραβίνη ή ο ενεργός μεταβολίτης της Ara-C ήταν μεταλλαξιγόνος (ποσοτικός προσδιορισμός βακτηριακής μεταλλαξιγόνου δράσης) και κλαστογόνος *in vitro* [χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις και ανταλλαγές αδελφών χρωματιδίων (SCE) σε ανθρώπινα λευκοκύτταρα] και *in vivo* (χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις και ποσοτικός προσδιορισμός SCE σε τρωκτικά). Η κυταραβίνη προκάλεσε τον μετασχηματισμό εμβρυϊκών κυττάρων κρικητού και H43 κυττάρων αρουραίου *in vitro* και ήταν κλαστογόνος σε μειωτικά κύτταρα. Η δαουνορουβικίνη ήταν μεταλλαξιγόνος (ποσοτικός προσδιορισμός βακτηριακής μεταλλαξιγόνου δράσης, ποσοτικός προσδιορισμός κυττάρων V79 κρικητού) και κλαστογόνος *in vitro* (CCRF-CEM ανθρώπινοι λεμφοβλάστες) και *in vivo* (ποσοτικός προσδιορισμός SCE σε μυελό των οστών ποντικών).

Καρκινογόνος δράση

Δεν προσδιορίστηκαν μελέτες με την κυταραβίνη. Τα δημοσιευμένα δεδομένα με την Ara-C, τον ενεργό μεταβολίτη της κυταραβίνης, δεν παρείχαν στοιχεία καρκινογόνου δράσης. Τα δημοσιευμένα στοιχεία με τη δαουνορουβικίνη υποδηλώνουν πιθανή ογκογόνο δράση στους αρουραίους έπειτα από εφάπαξ δόση 5 ή 10 mg/kg (0,68 έως 1,4 φορές την RHD σε βάση mg/m²). Η Ομάδα Εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) (IARC 2000) κατηγοριοποίησε τη δαουνορουβικίνη στην Ομάδα 2B (φάρμακα τα οποία είναι ενδεχομένως καρκινογόνα για τον άνθρωπο).

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Η κυταραβίνη ήταν εμβρυοτοξική στους ποντικούς και τερατογόνος στους ποντικούς και τους αρουραίους όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Η κυταραβίνη προκάλεσε επίσης ανωμαλίες κεφαλής σπερματοζωαρίων σε ποντικούς και μειωμένη σπερματογένεση σε αρουραίους. Μια εφάπαξ δόση κυταραβίνης σε αρουραίους, η οποία χορηγήθηκε την ημέρα 14 της κύησης, μείωσε το προγεννητικό και μεταγεννητικό μέγεθος του εγκεφάλου και προκάλεσε μόνιμη δυσλειτουργία στην ικανότητα μάθησης. Η δαουνορουβικίνη ήταν εμβρυοτοξική και προκάλεσε διαμαρτίες του εμβρύου-κύηματος όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης στους αρουραίους. Η δαουνορουβικίνη προκάλεσε ατροφία των όρχεων και πλήρη απλασία των σπερματοκυττάρων στα σπερματικά σωληνάκια σε σκύλους.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου έδειξε ότι το Vyxeos liposomal δεν αναμένεται να έχει το δυναμικό να είναι ανθεκτικό, βιοσυσσωρεύσιμο, ή τοξικό για το περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διστεαρική φωσφατιδυλοχολίνη
Διστεαρική φωσφατιδυλογλυκερόλη
Χοληστερόλη
Γλυκονικός χαλκός
Τρολαμίνη (για ρύθμιση του pH)
Σακχαρόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια

36 μήνες.

Σταθερότητα ανασυσταθέντος εναιωρήματος στο φιαλίδιο

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχτεί για 4 ώρες στους 2 °C έως 8 °C όταν διατηρείται σε όρθια θέση.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης

Η χημική και η φυσική σταθερότητα εν χρήσει έχει καταδειχτεί για 4 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ο μέγιστος συνολικός χρόνος φύλαξης για το ανασυσταθέν προϊόν εντός του φιαλιδίου και το ανασυσταθέν προϊόν που έχει αραιωθεί στον σάκο έγχυσης είναι έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί προκειμένου να προστατεύεται από το φως. Φυλάσσετε σε όρθια θέση.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο 50 ml (γυαλί τύπου 1) με πάμα εισχώρησης (ελαστικό από χλωροβουτύλιο), και επιπωματικό (από αλουμίνιο) που περιέχει 44 mg δαουνορουβικίνης και 100 mg κυταραβίνης.

Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 1 φιαλίδιο, 2 φιαλίδια ή 5 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Vyxeos liposomal είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να τηρούνται οι εφαρμοζόμενες ειδικές διαδικασίες χειρισμού και απόρριψης. Το προϊόν προορίζεται για μια χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

Οδηγίες προετοιμασίας:

- Καθορίστε τη δόση και των αριθμών φιαλιδίων Vyxeos liposomal με βάση την BSA του μεμονωμένου ασθενούς όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.
- Αφαιρέστε τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων Vyxeos liposomal από το ψυγείο και αφήστε τα να εξισορροπηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C) για 30 λεπτά.
- Κατόπιν, κάντε ανασύσταση σε κάθε φιαλίδιο με 19 ml στείρο ενέσιμο ύδωρ χρησιμοποιώντας σύριγγα των 20 ml, και αμέσως μετά ξεκινήστε ένα χρονόμετρο στα 5 λεπτά.
- Ανακινήστε προσεκτικά το περιεχόμενο του φιαλιδίου για 5 λεπτά ενόσω αναστρέφετε απαλά το φιαλίδιο κάθε 30 δευτερόλεπτα.
- Μην θερμαίνετε, στροβιλίζετε, ή αναταράσσετε με δύναμη.
- Μετά την ανασύσταση, αφήστε το σε ηρεμία για 15 λεπτά.
- Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να είναι μια αδιαφανής, ιώδης, ομογενής διασπορά, ουσιαστικά ελεύθερη από εμφανή σωματίδια.
- Εάν το ανασυσταθέν προϊόν δεν αραιωθεί αμέσως μέσα σε ένα σάκο έγχυσης, φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως και 4 ώρες.
- Μετά τη φύλαξη του ανασυσταθέντος προϊόντος εντός του φιαλιδίου για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C σε όρθια θέση, το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να αραιωθεί αμέσως μέσα σε διάλυμα έγχυσης και να χορηγηθεί στον χρόνο έγχυσης των 90 λεπτών.
 - Το ανασυσταθέν προϊόν εντός του φιαλιδίου και το ανασυσταθέν προϊόν που έχει αραιωθεί σε διάλυμα έγχυσης παραμένουν σταθερά για μέγιστο συνολικό χρόνο φύλαξης έως και 4 ώρες όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Το διάστημα σταθερότητας 4 ωρών για το ανασυσταθέν προϊόν εντός του φιαλιδίου δεν επιτρέπει επιπλέον διάστημα σταθερότητας 4 ωρών μετά την αραιώση της κατάλληλης δόσης από το ανασυσταθέν φιαλίδιο στο διάλυμα έγχυσης.
 - Το διάστημα σταθερότητας 4 ωρών, όταν το ανασυσταθέν προϊόν που έχει αραιωθεί στον σάκο έγχυσης φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, δεν περιλαμβάνει τον χρόνο που απαιτείται για την ανασύσταση ούτε τον χρόνο έγχυσης των 90 λεπτών
 - Το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μέσω έγχυσης στον χρόνο έγχυσης των 90 λεπτών, μετά το έως και 4 ωρών διάστημα σταθερότητας.
- Υπολογίστε τον όγκο του ανασυσταθέντος Vyxeos liposomal που απαιτείται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:
[απαιτούμενος όγκος (ml) = δόση δαουνορουβικίνης (mg/m²) x BSA ασθενούς (m²)/2,2 (mg/ml)]. Η συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) δαουνορουβικίνης και 100 mg/20 ml (5 mg/ml) κυταραβίνης.
- Αναποδογυρίστε απαλά κάθε φιαλίδιο 5 φορές προτού αποσύρετε το πυκνό σκεύασμα για αραιώση.
- Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος Vyxeos liposomal από το(α) φιαλίδιο(α) με μία στείρα σύριγγα και μεταφέρατε αυτόν σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει 500 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή 5% γλυκόζη. Ενδέχεται να παραμείνει υπολειμματικό προϊόν μέσα στο φιαλίδιο. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν.

- Αναποδογυρίστε απαλά τον ασκό για να αναμιχθεί το διάλυμα. Η αραίωση του ανασυσταθέντος προϊόντος καταλήγει σε μια σκούρα ιώδη, διαφανή, ομογενή διασπορά.
- Εάν το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως και 4 ώρες.
- Αναποδογυρίστε απαλά το σάκο για να αναμιχθεί το διάλυμα μετά την ψύξη.

Οδηγίες χορήγησης

- Μην αναμιγνύετε το Vyxeos liposomal με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ούτε να το χορηγείται ως έγχυση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Χορηγείτε το Vyxeos liposomal μέσω σταθερής ενδοφλέβιας έγχυσης επί 90 λεπτά διαμέσου μιας αντλίας έγχυσης μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή ενός περιφερειακά εισαχθέντος κεντρικού καθετήρα. Για την ενδοφλέβια έγχυση του Vyxeos liposomal μπορεί να χρησιμοποιηθεί φίλτρο μεμβράνης σε σειρά, με την προϋπόθεση ότι η ελάχιστη διάμετρος του φίλτρου είναι μεγαλύτερη από ή ίση με 15 μm.
- Εκπλύνετε τη γραμμή μετά τη χορήγηση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα μπορούσε να ενέχει πιθανό κίνδυνο για το περιβάλλον λόγω της κυτταροτοξικής και αντιμυτωτικής δράσης του, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πιθανές επιδράσεις στην αναπαραγωγή. Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες που ισχύουν για την απόρριψη των αντινεοπλασματικών παραγόντων. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για κυτταροτοξικούς παράγοντες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1308/001 1 φιαλίδιο
EU/1/18/1308/002 2 φιαλίδια
EU/1/18/1308/003 5 φιαλίδια

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSUR για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δαουνορουβικίνη/κυταραβίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 44 mg δαουνορουβικίνης και 100 mg κυταραβίνης.

Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 2,2 mg/ml δαουνορουβικίνης και 5 mg/ml κυταραβίνης ενθυλακωμένες σε λιποσωμάτια

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: Διστεαρική φωσφατιδυλοχολίνη, διστεαρική φωσφατιδυλογλυκερόλη, χοληστερόλη, γλυκονικό χαλκό, τρολαμίνη, και σακχαρόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1 φιαλίδιο

2 φιαλίδια

5 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση.

Για μια χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε όρθια θέση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1308/001 1 φιαλίδιο
EU/1/18/1308/002 2 φιαλίδια
EU/1/18/1308/003 5 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
δαουνορουβικίνη/κυταραβίνη
Ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vyxeos liposomal 44 mg /100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Vyxeos liposomal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Vyxeos liposomal
3. Πώς να σας χορηγηθεί το Vyxeos liposomal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vyxeos liposomal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vyxeos liposomal και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Vyxeos liposomal

Το Vyxeos liposomal ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αντινεοπλασματικά» και χρησιμοποιούνται για τον καρκίνο. Περιέχει δύο δραστικές ουσίες, που ονομάζονται «δαουνορουβικίνη» και «κυταραβίνη», στη μορφή μικροσκοπικών σωματιδίων που είναι γνωστά ως «λιποσωμάτια».

Αυτές οι δραστικές ουσίες δρουν με διαφορετικούς τρόπους για να σκοτώσουν καρκινικά κύτταρα σταματώντας την ανάπτυξη και τη διαίρεσή τους. Η συσκευασία τους σε λιποσωμάτια παρατείνει τη δράση τους μέσα στο σώμα και τις βοηθά να εισέλθουν στα καρκινικά κύτταρα και να τα σκοτώσουν.

Ποια είναι η χρήση του Vyxeos liposomal

Το Vyxeos liposomal χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ασθενών με νεοδιαγνωσμένη οξεία μυελογενή λευχαιμία (καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων). Χορηγείται όταν η λευχαιμία προκλήθηκε από προηγούμενες θεραπείες (γνωστή ως σχετιζόμενη με θεραπεία οξεία μυελογενή λευχαιμία) ή όταν υπάρχουν ορισμένες αλλαγές στο μυελό των οστών (γνωστή ως οξεία μυελογενή λευχαιμία με «αλλαγές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία»).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Vyxeos liposomal

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Vyxeos liposomal

- σε περίπτωση αλλεργίας στις δραστικές ουσίες (δαουνορουβικίνη ή κυταραβίνη) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Vyxeos liposomal:

- εάν έχετε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (θα σας γίνει εξέταση αίματος προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία). Εάν αυτό ισχύει για εσάς:
 - ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να σας χορηγήσει ένα φάρμακο για να σας βοηθήσει να μην παρουσιάσετε κάποια λοίμωξη.
 - ο γιατρός σας θα σας ελέγχει επίσης για λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- εάν είχατε ποτέ κάποιο καρδιακό πρόβλημα ή καρδιακή προσβολή, ή εάν έχετε λάβει στο παρελθόν αντικαρκινικά φάρμακα που ονομάζονται «ανθρακυκλίνες». Εάν αυτό ισχύει για εσάς, ο γιατρός σας ενδέχεται να εξετάζει την καρδιά σας προτού ξεκινήσει η θεραπεία και κατά τη διάρκεια αυτής.
- εάν πιστεύεται ότι μπορεί να είστε έγκυος. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης προκειμένου να αποφύγετε (εσείς ή η σύντροφός σας) να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και για τους επόμενους 6 μήνες μετά την τελευταία σας δόση.
- εάν έχετε οποιοσδήποτε αλλεργικές (υπερευαισθησίας) αντιδράσεις. Ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει προσωρινά ή να σταματήσει τη θεραπεία, ή να μειώσει το ρυθμό της έγχυσης, εάν παρουσιαστεί οποιαδήποτε υπερευαισθησία.
- εάν είχατε προβλήματα με τους νεφρούς ή το ήπαρ σας. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- εάν είχατε ποτέ μια κατάσταση που είναι γνωστή ως νόσος του Wilson ή άλλη διαταραχή σχετιζόμενη με χαλκό, καθώς το Vyxeos liposomal περιέχει ένα συστατικό γνωστό ως «γλυκονικός χαλκός».
- εάν πρόκειται να σας χορηγηθεί κάποιο εμβόλιο

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί όσον αφορά τη γενική σας υγεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται επίσης να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα προς υποστήριξη της θεραπείας σας, είτε πριν ή μαζί με το Vyxeos liposomal. Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή εάν δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό, στον φαρμακοποιό, ή στον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το Vyxeos liposomal.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του Vyxeos liposomal σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Vyxeos liposomal

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Αυτό πρέπει να γίνει επειδή το Vyxeos liposomal ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Vyxeos liposomal.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- αντικαρκινικά φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν την καρδιά σας, όπως η δοξορουβικίνη.
- φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν το ήπαρ σας.

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Vyxeos liposomal κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς ενδέχεται να είναι επιβλαβές για το μωρό. Να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με το Vyxeos liposomal καθώς ενδέχεται να είναι επιβλαβής για το μωρό.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να νιώθετε υπνηλία ή ζάλη μετά τη λήψη του Vyxeos liposomal. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να σας χορηγηθεί το Vyxeos liposomal

Το Vyxeos liposomal πρέπει να χορηγείτε σε εσάς από ένα γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στην αντιμετώπιση της AML.

- Σας χορηγείται ως έγχυση μέσα σε μια φλέβα.
- Η έγχυση σας χορηγείται επί μιάμιση ώρα (90 λεπτά).

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα υπολογίσει τη δόση του φαρμάκου σας με βάση το σωματικό βάρος και το ύψος σας. Η θεραπεία σας θα σας χορηγηθεί σε «σχήματα». Κάθε σχήμα χορηγείται ως ξεχωριστή έγχυση και μπορεί να χορηγείται με τη μεσολάβηση διαστήματος μερικών εβδομάδων.

Θα λάβετε ένα πρώτο σχήμα θεραπείας και ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα λάβετε περαιτέρω σχήματα θεραπείας ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία και με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζετε. Ο γιατρός σας θα αξιολογεί πώς αντιδράτε στη θεραπεία μετά από κάθε σχήμα.

- Κατά το πρώτο σχήμα – θα σας χορηγηθεί μια έγχυση τις ημέρες 1, 3, και 5.
- Κατά τα υπόλοιπα σχήματα – θα σας χορηγηθεί μια έγχυση τις ημέρες 1 και 3. Αυτό μπορεί να επαναληφθεί εάν απαιτείται.

Ενώσω λαμβάνετε θεραπεία με το Vyxeos liposomal ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις προκειμένου να αξιολογεί τον τρόπο που ανταποκρίνεστε στη θεραπεία και να ελέγχει ότι είναι καλά ανεκτή. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να εξετάζει την καρδιά σας καθώς το Vyxeos liposomal ενδέχεται να την επηρεάσει.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Vyxeos liposomal από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγηθεί σε ένα νοσοκομείο από ένα γιατρό ή νοσοκόμο. Είναι απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική, ωστόσο, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία.

Εάν παραλείψετε μια επίσκεψη

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα (πολύ συχνές)

Το Vyxeos liposomal ενδέχεται να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις, κι επίσης τα αιμοσφαίρια που βοηθούν το αίμα να πήξει (αιμοπετάλια) οδηγώντας σε αιμορραγικές διαταραχές όπως ρινορραγίες και μωλωπισμό. Το Vyxeos liposomal ενδέχεται επίσης να προκαλέσει καρδιακά προβλήματα και βλάβη στον καρδιακό μυ.

Επομένως **πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε:

- πυρετό, ρίγη, ερεθισμό του φάρυγγα, βήχα, άφθες στο στόμα ή οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα λοίμωξης
- αιμορραγία ή μωλωπισμός χωρίς βλάβη
- θωρακικό πόνο ή πόνο στα κάτω άκρα
- δύσπνοια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν σας παρουσιαστεί οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (κύτταρα τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος) η οποία ενδέχεται να προκαλεί μωλωπισμό ή αιμορραγία
- πυρετός, συχνά με άλλα σημεία λοίμωξης, λόγω πολύ χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- αργός, ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός, θωρακικός πόνος (που μπορεί να είναι σημείο λοίμωξης)
- προβλήματα με την όρασή σας, θολή όραση
- πόνος ή διόγκωση του ιστού που επενδύει το πεπτικό σύστημα (βλεννογονίτιδα), ή κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, απώλεια όρεξης, διάρροια, ναυτία ή έμετος
- ερυθρότητα του δέρματος, εξάνθημα, μυαλγίες, κεφαλαλγία, οστικός πόνος, αρθραλγία, κόπωση, γενικευμένη διόγκωση συμπεριλαμβανομένης της διόγκωσης των άνω και κάτω άκρων
- κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση, δυσκολία στον ύπνο, άγχος
- νεφρική ανεπάρκεια
- λαχάνιασμα, βήχας, υγρό στους πνεύμονες
- κνησμός
- αιμορραγία
- αυξημένη αρτηριακή πίεση ή πτώση στην αρτηριακή πίεση
- ρίγη, χαμηλή θερμοκρασία σώματος, ή υψηλή θερμοκρασία σώματος
- αυξημένη εφίδρωση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ανααιμία) οδηγώντας σε κόπωση και αδυναμία
- νεφρική ανεπάρκεια και μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις λόγω εκτεταμένου θανάτου καρκινικών κυττάρων (σύνδρομο λύσης όγκου).
- στομαχικές κράμπες ή υπερβολικά αέρια
- υπερβολική εφίδρωση τη νύχτα
- απώλεια μαλλιών

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- μούδιασμα και εξάνθημα στις παλάμες και στα πέλματα (σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vyxeos liposomal

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Φυλάσσετε σε όρθια θέση.
- Μετά την ανασύσταση, τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως και 4 ώρες σε όρθια θέση.
- Μετά την αραιώση, το διάλυμα σε σάκου εγγυσης πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως και 4 ώρες. Ο μέγιστος συνολικός χρόνος φύλαξης για το ανασυσταθέν προϊόν εντός του φιαλιδίου που διατηρείται σε όρθια θέση και το ανασυσταθέν προϊόν μετά την αραιώση σε σάκο εγγυσης, δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4 ώρες. Ο χρόνος εγγυσης των 90 λεπτών δεν περιλαμβάνεται στον χρόνο φύλαξης των έως και 4 ωρών.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια στο αραιωμένο διάλυμα.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vyxeos liposomal

- Οι δραστικές ουσίες είναι η δαουνορουβικίνη και η κυταραβίνη. Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 44 mg δαουνορουβικίνης και 100 mg κυταραβίνης.
- Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 2,2 mg/ml δαουνορουβικίνης και 5 mg/ml κυταραβίνης ενθυλακωμένες σε λιποσωμάτια.
- Τα άλλα συστατικά είναι διστεαρική φωσφατιδυλοχολίνη, διστεαρική φωσφατιδυλογλυκερόλη, χοληστερόλη, γλυκονικό χαλκό, τρολαμίνη, και σακχαρόζη.

Εμφάνιση του Vyxeos liposomal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Vyxeos liposomal είναι μια ιώδης κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση που διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο, 2 φιαλίδια ή 5 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Ιρλανδία

Τηλ.: +353 1 968 1631

(τοπικός αριθμός τηλεφώνου εντός της Δημοκρατίας της Ιρλανδίας)

(εκτός της Δημοκρατίας της Ιρλανδίας μπορεί να περιλαμβάνει χρέωση διεθνούς τηλεφωνικής κλήσης)

Email: medinfo-int@jazzpharma.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Vyxeos liposomal είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να τηρούνται οι εφαρμοζόμενες ειδικές διαδικασίες χειρισμού και απόρριψης. Το προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση. Δεν περιέχει συντηρητικά. Τα αχρησιμοποίητα τμήματα δεν θα πρέπει να αποθηκεύονται για μετέπειτα χορήγηση.

Οδηγίες προετοιμασίας

- Καθορίστε τη δόση και των αριθμών φιαλιδίων Vyxeos liposomal με βάση την BSA του μεμονωμένου ασθενούς όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.
- Αφαιρέστε τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων Vyxeos liposomal από το ψυγείο και αφήστε τα να εξισορροπηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C) για 30 λεπτά.
- Κατόπιν, κάντε ανασύσταση σε κάθε φιαλίδιο με 19 ml στείρο ενέσιμο ύδωρ χρησιμοποιώντας σύριγγα των 20 ml, και αμέσως μετά ξεκινήστε ένα χρονόμετρο στα 5 λεπτά.
- Ανακινήστε προσεκτικά το περιεχόμενο του φιαλιδίου για 5 λεπτά ενόσω αναστρέφετε απαλά το φιαλίδιο κάθε 30 δευτερόλεπτα.
- Μην θερμαίνετε, στροβιλίζετε, ή αναταράσσετε με δύναμη.
- Μετά την ανασύσταση, αφήστε το σε ηρεμία για 15 λεπτά.
- Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να είναι μια αδιαφανής, ιώδης, ομογενής διασπορά, ουσιαστικά ελεύθερη από εμφανή σωματίδια.
- Εάν το ανασυσταθέν προϊόν δεν αραιωθεί αμέσως μέσα σε ένα σάκο έγχυσης, φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως και 4 ώρες.
- Μετά τη φύλαξη του ανασυσταθέντος προϊόντος εντός του φιαλιδίου για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C σε όρθια θέση, το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να αραιωθεί αμέσως μέσα σε διάλυμα έγχυσης και να χορηγηθεί στον χρόνο έγχυσης των 90 λεπτών.
 - Το ανασυσταθέν προϊόν εντός του φιαλιδίου και το ανασυσταθέν προϊόν που έχει αραιωθεί σε διάλυμα έγχυσης παραμένουν σταθερά για μέγιστο συνολικό χρόνο φύλαξης έως και 4 ώρες όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Το διάστημα σταθερότητας 4 ωρών για το ανασυσταθέν προϊόν εντός του φιαλιδίου δεν επιτρέπει επιπλέον διάστημα σταθερότητας 4 ωρών μετά την αραιώση της κατάλληλης δόσης από το ανασυσταθέν φιαλίδιο στο διάλυμα έγχυσης.
 - Το διάστημα σταθερότητας 4 ωρών, όταν το ανασυσταθέν προϊόν που έχει αραιωθεί στον σάκο έγχυσης φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, δεν περιλαμβάνει τον χρόνο που απαιτείται για την ανασύσταση ούτε τον χρόνο έγχυσης των 90 λεπτών
 - Το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μέσω έγχυσης στον χρόνο έγχυσης των 90 λεπτών, μετά το έως και 4 ωρών διάστημα σταθερότητας.
- Υπολογίστε τον όγκο του ανασυσταθέντος Vyxeos liposomal που απαιτείται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:
[απαιτούμενος όγκος (ml) = δόση δαουνορουβικίνης (mg/m²) x BSA ασθενούς (m²)/2,2 (mg/ml)]. Η συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) δαουνορουβικίνης και 100 mg/20 ml (5 mg/ml) κυταραβίνης.
- Αναποδογυρίστε απαλά κάθε φιαλίδιο 5 φορές προτού αποσύρετε το πυκνό σκεύασμα για αραιώση.
- Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος Vyxeos liposomal από το(α) φιαλίδιο(α) με μία στείρα σύριγγα και μεταφέρατε αυτόν σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει 500 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή 5% γλυκόζη. Ενδέχεται να παραμείνει υπολειμματικό προϊόν μέσα στο φιαλίδιο. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν.
- Αναποδογυρίστε απαλά τον ασκό για να αναμιχθεί το διάλυμα. Η αραιώση του ανασυσταθέντος προϊόντος καταλήγει σε μια σκούρα ιώδη, διαφανή, ομογενή διασπορά.
- Εάν το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για έως και 4 ώρες.

- Αναποδογυρίστε απαλά το σάκο για να αναμιχθεί το διάλυμα μετά την ψύξη.

Οδηγίες χορήγησης

- Μην αναμιγνύετε το Vyxeos liposomal με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ούτε να το χορηγείτε ως έγχυση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Χορηγείτε το Vyxeos liposomal μέσω σταθερής ενδοφλέβιας έγχυσης επί 90 λεπτά διαμέσου μιας αντλίας έγχυσης μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή ενός περιφερειακά εισαχθέντος κεντρικού καθετήρα. Για την ενδοφλέβια έγχυση του Vyxeos liposomal μπορεί να χρησιμοποιηθεί φίλτρο μεμβράνης σε σειρά, με την προϋπόθεση ότι η ελάχιστη διάμετρος του φίλτρου είναι μεγαλύτερη από ή ίση με 15 μm.
- Εκπλύνετε τη γραμμή μετά τη χορήγηση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Απόρριψη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα μπορούσε να ενέχει πιθανό κίνδυνο για το περιβάλλον λόγω της κυτταροτοξικής και αντιμιτωτικής δράσης του, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πιθανές επιδράσεις στην αναπαραγωγή. Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες που ισχύουν για την απόρριψη των αντινεοπλασματικών παραγόντων. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για κυτταροτοξικούς παράγοντες.