

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține daunorubicină 44 mg și citarabină 100 mg.

După reconstituire, soluția conține daunorubicină 2,2 mg/ml și citarabină 5 mg/ml, încapsulate în lipozomi, într-o combinație fixă cu raportul molar de 1:5.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Masă compactă liofilizată, de culoare violet.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapeutice.

Vyxeos liposomal are o posologie diferită de cea a daunorubicinei injectabile și a citarabinei injectabile, și nu trebuie să fie utilizat ca alternativă la alte medicamente care conțin daunorubicină și/sau citarabină (vezi pct. 4.4).

#### Doze

Doza de Vyxeos liposomal se stabilește în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, conform următoarei scheme:

**Tabelul 1: Doze și schemă terapeutică pentru Vyxeos liposomal**

Terapia	Schema terapeutică
Prima inducție	daunorubicină 44 mg/m <sup>2</sup> și citarabină 100 mg/m <sup>2</sup> în zilele 1, 3 și 5
A doua inducție	daunorubicină 44 mg/m <sup>2</sup> și citarabină 100 mg/m <sup>2</sup> în zilele 1 și 3
Consolidare	daunorubicină 29 mg/m <sup>2</sup> și citarabină 65 mg/m <sup>2</sup> în zilele 1 și 3

#### Schema terapeutică recomandată pentru inducția remisie

Schema terapeutică recomandată este Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, administrat intravenos pe o durată de 90 de minute:

- în zilele 1, 3 și 5, ca primă terapie de inducție;
- în zilele 1 și 3, ca terapie de inducție ulterioară, dacă este necesară.

O terapie de inducție ulterioară poate fi administrată la pacienții care nu prezintă progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pentru obținerea unui aspect normal al măduvei osoase pot fi necesare mai multe terapii de inducție. Evaluarea măduvei osoase după recuperarea de după terapia de inducție anterioară va determina dacă este necesară o terapie de inducție suplimentară. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât pacientul continuă să prezinte beneficiu terapeutic sau până la progresia bolii, până la maximum 2 terapii de inducție.

#### Schema terapeutică recomandată pentru consolidare

Primul ciclu de consolidare trebuie administrat la 5-8 săptămâni după începerea ultimei terapii de inducție.

Schema terapeutică recomandată este Vyxeos liposomal 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, administrat intravenos pe o durată de 90 de minute:

- în zilele 1 și 3, ca terapii de consolidare ulterioare, dacă sunt necesare.

Terapia de consolidare este recomandată pentru pacienții care obțin remisia, care s-au recuperat până la o valoare a numărului absolut de neutrofile (NAN) > 500/μl și la care valoarea trombocitelor s-a restabilit până la o valoare mai mare de 50000/μl, în absența toxicității inacceptabile. O terapie de consolidare ulterioară poate fi administrată la pacienții care nu prezintă progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă în intervalul de 5-8 săptămâni după începerea primei consolidări. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât pacientul continuă să prezinte beneficiu terapeutic sau până la progresia bolii, până la maximum 2 terapii de consolidare.

#### Modificări ale dozei recomandate pe durata tratamentului

Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru decelarea răspunsului hematologic și a toxicităților.

Administrarea dozelor trebuie să fie amânată sau întreruptă definitiv, dacă este necesar, conform descrierii de mai jos.

Pacienților li se poate administra medicație antiemetică și împotriva greței. Trebuie să fie luată în considerare o terapie antihiperuricemică (de exemplu, alopurinol) înainte de instituirea tratamentului cu Vyxeos liposomal.

#### Hipersensibilitate

În cazul simptomelor de hipersensibilitate ușoare (de exemplu, eritem facial ușor, erupție cutanată ușoară, prurit ușor), tratamentul trebuie oprit, iar pacientul trebuie supravegheat, inclusiv prin monitorizarea semnelor vitale. După dispariția simptomelor, tratamentul trebuie să fie reînceput lent, la un debit al perfuziei înjumătățit, și trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate moderate (de exemplu, erupție cutanată moderată, eritem facial, dispnee ușoară, disconfort toracic), tratamentul trebuie oprit. Trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg sau echivalent) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos. Perfuzia nu trebuie reluată. Atunci când pacientul este tratat din nou, Vyxeos liposomal trebuie să fie administrat în aceeași doză, la același debit, cu premedicație.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate severe/care pun viața în pericol (de exemplu, hipotensiune arterială care necesită terapie cu vasopresoare, angioedem, detresă respiratorie care necesită terapie bronhodilatatoare, urticarie generalizată), tratamentul trebuie oprit. Trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos, iar dacă este indicat, trebuie să se adauge epinefrină (adrenalină) sau bronhodilatatoare. A nu relua perfuzia și nu se

reîncepe tratamentul. Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie oprit definitiv. Pacienții trebuie să fie monitorizați până când simptomele se remit (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### *Doză omisă*

Dacă este omisă iar schema terapeutică trebuie modificată corespunzător, menținând intervalul de tratament.

#### *Cardiotoxicitate*

Se recomandă evaluarea funcției cardiace înainte de începerea tratamentului, în special la pacienții cu risc crescut de toxicitate cardiacă. Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie întrerupt la pacienții care dezvoltă semne sau simptome de cardiomiopatie, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară [clearance-ul creatininei ( $Cl_{Cr}$ ) între 60 ml/min și 89 ml/min conform formulei Cockcroft-Gault (C-G)], moderată ( $Cl_{Cr}$  între 30 ml/min și 59 ml/min) sau severă ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min). Nu există experiență cu Vyxeos liposomal la pacienți cu boală renală în stadiu terminal abordată terapeutic prin dializă (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu o valoare a bilirubinemiei mai mică sau egală cu 50  $\mu$ mol/l. Nu există experiență cu Vyxeos liposomal la pacienți cu insuficiență hepatică ce determină o valoare a bilirubinemiei mai mare de 50  $\mu$ mol/l. Vyxeos liposomal trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

În afara indicațiilor autorizate, Vyxeos liposomal a fost studiat la pacienții copii, adolescenți și tineri adulți, cu vârsta între 1 și 21 de ani cu LMA recidivantă. Din cauza dimensiunii limitate a acestor studii, nu este posibil să se concluzioneze că beneficiile utilizării depășesc riscurile.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Mod de administrare

Vyxeos liposomal este exclusiv pentru administrare intravenoasă. A nu se administra pe cale intramusculară, intratecală sau subcutanată.

Vyxeos liposomal se administrează prin perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 90 de minute. Este necesară precauție pentru a se asigura că nu se produce extravazarea, pentru a preveni riscul de necroză tisulară.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Antecedente de hipersensibilitate gravă la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Alte medicamente care conțin daunorubicină și/sau citarabină

Vyxeos liposomal nu trebuie substituit sau înlocuit cu alte medicamente care conțin daunorubicină și / sau citarabină. Din cauza diferențelor substanțiale ale parametrilor farmacocinetici, doza și recomandările privind schema de tratament cu Vyxeos liposomal diferă față de cele pentru clorhidrat de daunorubicină injectabil, citarabină injectabilă, citrat de daunorubicină lipozomal injectabil și citarabină lipozomală injectabilă. Denumirea medicamentului și doza trebuie să fie verificate înainte de administrare, pentru a evita erorile de tratament. Vyxeos liposomal este exclusiv pentru administrare intravenoasă.

##### Mielosupresie severă

Mielosupresia severă (inclusiv infecții și evenimente hemoragice letale) a fost raportată la pacienți după administrarea unei doze terapeutice de Vyxeos liposomal. La pacienții tratați cu Vyxeos liposomal au apărut evenimente hemoragice grave sau letale, inclusiv hemoragii la nivelul sistemului nervos central (SNC), asociate cu trombocitopenia severă. Trebuie să se efectueze evaluarea inițială a hemoleucogramei, iar pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Vyxeos liposomal pentru a decela eventualele complicații clinice cauzate de mielosupresie. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică lung al Vyxeos liposomal, este posibil ca intervalul până la recuperarea NAN și a trombocitelor să fie prelungit și să necesite monitorizare suplimentară.

În perioada de neutropenie marcată trebuie să se administreze tratament profilactic împotriva infecțiilor (inclusiv cu antibacteriene, antivirale, antifungice), până când valoarea NAN revine la 500/μl sau peste. Dacă apar complicații mielosupresive, trebuie să se instituie măsuri de suport, de exemplu tratament împotriva infecțiilor, factori de stimulare a coloniilor, transfuzii. Hemoleucograma trebuie să fie monitorizată cu regularitate până la recuperare (vezi pct. 4.8).

##### Cardiotoxicitate

Cardiotoxicitatea este un risc cunoscut al tratamentului cu antracicline. Terapia anterioară cu antracicline (inclusiv la pacienții cărora li s-au administrat în prealabil dozele cumulative recomandate maxime de doxorubicină sau clorhidrat de daunorubicină), boala cardiacă preexistentă (inclusiv disfuncția cardiacă), radioterapia anterioară la nivelul mediastinului sau utilizarea concomitentă a medicamentelor cardiotoxice poate crește riscul de toxicitate cardiacă indusă de daunorubicină.

În cadrul a două studii cu câte un singur braț în care au fost incluși 65 de copii tratați în prealabil cu antracicline, diagnosticați cu LMA recidivantă sau refractară, tratați cu un singur ciclu de inducție (ciclul 1) cu Vyxeos liposomal, au fost observate tulburări cardiace (inclusiv tahicardie sinusală, prelungirea intervalului QT și descreșterea fracției de ejeție). Mai multe alte studii pe termen lung privind tratamentul cu antracicline/antracendionă la copii sugerează că pot să apară cardiomiopatii congestive, cu o perioadă latență de mai mulți ani (vezi pct. 4.8).

Dozele cumulative totale de daunorubicină lipozomală care depășesc 550 mg/m<sup>2</sup> au fost asociate cu o incidență crescută a insuficienței cardiace congestive induse de tratament. Această limită pare a fi mai scăzută (400 mg/m<sup>2</sup>) la pacienții cărora li s-a administrat radioterapie la nivelul mediastinului. Relația dintre doza cumulativă de Vyxeos liposomal și riscul de toxicitate cardiacă nu a fost stabilită. Expunerea cumulativă totală la daunorubicină este prezentată în tabelul de mai jos.

**Tabelul 2: Expunerea cumulativă la daunorubicină la fiecare tratament cu Vyxeos liposomal**

Terapia	Daunorubicină pe doză	Numărul de doze din cadrul tratamentului	Daunorubicină per tratament
Prima inducție	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
A doua inducție	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
Fiecare consolidare	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

Se recomandă evaluarea cardiacă inițială cu electrocardiogramă (ECG) și examinare prin angiografie cu radionuclizi cu achiziție multiplă (MUGA) sau ecocardiografie (ECHO), în special la pacienții cu factori de risc pentru toxicitate cardiacă crescută. Funcția cardiacă trebuie să fie monitorizată cu atenție.

Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie întrerupt la pacienții cu disfuncție cardiacă, cu excepția cazului în care beneficiile instituirii sau continuării tratamentului depășesc riscurile (vezi pct. 4.5 și 4.8).

#### Avertizare cu privire la sarcină/femei aflate la vârsta fertilă

Pacientelor trebuie să li se spună să evite sarcina pe durata tratamentului cu Vyxeos liposomal. Pacienții bărbați și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace pe durata tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de Vyxeos liposomal (vezi pct. 4.6).

#### Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv reacții anafilactice, au fost raportate în asociere cu daunorubicina și citarabina.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate moderate (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie moderată, eritem facial, dispnee ușoară, disconfort la nivelul toracelui), tratamentul trebuie să fie oprit. Trebuie să se administreze tratament intravenos cu difenhidramină (20-25 mg sau echivalent) și dexametazonă (10 mg). Perfuzia nu trebuie reluată. Când pacientul este tratat din nou, Vyxeos liposomal trebuie să fie administrat în aceeași doză și la același debit, și cu premedicație.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate severe/care pun viața în pericol (de exemplu, hipotensiune arterială care necesită terapie cu vasopresoare, edem angioneurotic, detresă respiratorie care necesită terapie cu bronhodilatatoare, urticarie generalizată), tratamentul trebuie întrerupt. Trebuie să se administreze tratament intravenos cu difenhidramină (20-25 mg sau echivalent) și dexametazonă (10 mg), iar dacă este indicat, trebuie să se adauge epinefrină (adrenalină) sau bronhodilatatoare. A nu se reiniția perfuzia și a nu se relua tratamentul. Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie oprit definitiv. Pacienții trebuie să fie monitorizați până la dispariția simptomelor (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Necroză tisulară

Daunorubicina a fost asociată cu necroză tisulară locală în punctul unde s-a produs extravazarea medicamentului. În studiile clinice cu Vyxeos liposomal a avut loc un eveniment de extravazare, însă nu a fost observată necroza. Este necesară precauție pentru a se asigura că nu se produce extravazarea medicamentului atunci când se administrează Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal trebuie să fie administrat exclusiv pe cale intravenoasă. A nu se administra pe cale intramusculară, intratecală sau subcutanată (vezi pct. 4.2).

#### Evaluarea funcției hepatice și a funcției renale

Insuficiența hepatică poate crește riscul de toxicitate asociată cu daunorubicina și citarabina. Se recomandă ca funcția hepatică să fie evaluată prin analize de laborator convenționale înainte de administrarea Vyxeos liposomal și periodic pe durata tratamentului. Nu există experiență cu Vyxeos liposomal la pacienți cu valoarea inițială a bilirubinei serice mai mare de 50 μmol/l sau cu boală renală în stadiu terminal abordată terapeutic prin dializă. Vyxeos liposomal trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.2).

#### Teste de laborator

Vyxeos liposomal poate induce hiperuricemia secundară lizei rapide a celulelor leucemice. Trebuie să fie monitorizate valorile acidului uric din sânge, iar dacă apare hiperuricemia, trebuie instituită terapia corespunzătoare.

#### Antecedente de boală Wilson sau alte tulburări asociate cu cuprul

Fiecare flacon conține gluconat de cupru 100 mg, corespunzător cu 14 mg de cupru. Vyxeos liposomal trebuie să fie utilizat la pacienții cu antecedente de boală Wilson sau alte tulburări asociate cu cuprul

numai dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 6.1). Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie întrerupt la pacienții cu semne sau simptome de toxicitate cuprică acută.

#### Efecte imunosupresive/Susceptibilitate crescută la infecții

Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau a vaccinurilor cu virusuri vii atenuate la pacienții imunocompromiși din cauza administrării medicamentelor chimioterapeutice poate avea ca rezultat infecții grave sau letale. Vaccinarea cu un vaccin cu virus viu trebuie să fie evitată în cazul pacienților cărora li se administrează Vyxeos liposomal. Vaccinurile inactivate pot fi administrate; totuși, răspunsul la aceste vaccinuri poate fi diminuat.

#### Mucozită gastrointestinală și diaree

Trebuie să fie luat în considerare faptul că absorbția medicamentelor orale administrate concomitent poate fi influențată considerabil de mucozita gastrointestinală și/sau de diareea care apar frecvent în asociere cu chimioterapia intensivă.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Vyxeos liposomal. Se anticipează că administrarea daunorubicinei și a citarabinei în preparatul liposomal Vyxeos liposomal va reduce posibilitatea interacțiunilor, deoarece concentrațiile sistemice ale daunorubicinei și citarabinei în formă liberă sunt mult mai mici decât atunci când sunt administrate în formă non-liposomală.

#### Substanțe cardiotoxice

Utilizarea concomitentă a substanțelor cardiotoxice poate crește riscul de cardiotoxicitate. Utilizarea Vyxeos liposomal la pacienții cărora li s-a administrat anterior doxorubicină crește riscul de cardiotoxicitate (vezi pct. 4.4). A nu se administra Vyxeos liposomal concomitent cu alte substanțe cardiotoxice decât dacă funcția cardiacă a pacientului este monitorizată cu atenție.

#### Substanțe hepatotoxice

Medicamentele hepatotoxice pot afecta funcția hepatică și pot crește toxicitatea. Deoarece daunorubicina este metabolizată pe cale hepatică, modificările funcției hepatice induse de terapiile concomitente pot afecta metabolizarea, farmacocinetica, eficacitatea terapeutică și/sau toxicitatea Vyxeos liposomal (vezi pct. 5.2). Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată mai frecvent atunci când Vyxeos liposomal este administrat concomitent cu substanțe hepatotoxice.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu Vyxeos liposomal. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în perioada în care sunt tratate sau în cazul în care partenerii urmează tratamentul. Femeilor aflate la vârsta fertilă nu trebuie să li se administreze tratamentul până când sarcina nu este exclusă.

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se efectueze teste de sarcină înainte de instituirea tratamentului cu Vyxeos liposomal. Atât pacienții bărbați ale căror partenere sexuale sunt femeile aflate la vârsta fertilă, cât și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de Vyxeos liposomal.

#### Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea Vyxeos liposomal la femeile gravide. Pe baza rezultatelor din studiile la animale și pe baza mecanismului său de acțiune, Vyxeos liposomal nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament și justifică potențialul risc pentru făt (vezi pct. 5.3).

Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii, sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Vyxeos liposomal, aceasta trebuie să fie informată cu privire la potențialul pericol

pentru făt. În orice caz, se recomandă examinarea cardiologică și efectuarea hemoleucogramei la feții și nou-născuții ale căror mame au primit tratament în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Vyxeos liposomal se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de reacții adverse severe la Vyxeos liposomal al copiilor alăptați, femeilor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul terapiei cu Vyxeos liposomal.

#### Fertilitatea

Pe baza constatărilor din studiile la animale, fertilitatea la bărbați poate fi compromisă de tratamentul cu Vyxeos liposomal (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Vyxeos liposomal are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate fatigabilitate și amețeală asociate cu utilizarea Vyxeos liposomal. Prin urmare, se recomandă precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RAM) care au apărut cel mai frecvent au fost hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie (66,9 %), neutropenie febrilă (63,5 %), edem (52,3 %), diaree/colită (49,9 %), mucozită (49,9 %), fatigabilitate (46,4 %), dureri musculoscheletice (44,5 %), durere abdominală (36,3 %), scădere a poftei de mâncare (33,9 %), tuse (33,9 %), cefalee (32,3 %), frisoane (31,2 %), aritmie (30,4 %), pirexie (29,6 %), tulburări de somn (25,1 %) și hipotensiune arterială (23,7 %).

RAM cele mai grave și mai frecvente au fost infecția (58,7 %), cardiotoxicitatea (18,7 %) și hemoragia (13,1 %).

#### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

RAM au fost incluse în categoria corespunzătoare în tabelul de mai jos în funcție de cea mai mare frecvență observată în oricare dintre principalele studii clinice.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente:  $\geq 1/10$ ; frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ; mai puțin frecvente:  $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ; rare:  $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ; cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Pentru clasificarea RAM care apar la gradele 3-5, lista completă este disponibilă de la Institutul Național al Cancerului din S.U.A. în Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului (NCI CTCAE). Toxicitatea este clasificată ca fiind ușoară (gradul 1), moderată (gradul 2), severă (gradul 3) sau care pune viața în pericol (gradul 4), cu parametri specifici în funcție de aparatul, sistemul sau organul implicat. Decesul (gradul 5) este utilizat pentru unele criterii pentru a indica rezultatul letal.



**Tabelul 3: RAM raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu Vyxeos liposomal (n=375)**

Aparate, organe și sisteme	RAM/frecvența (%)	RAM de gradul 3-5/frecvența (%)
<b>Infecții și infestări</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Infecție (78,1)	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Infecție (58,7)
<b>Tulburări hematologice și limfatică</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Neutropenie febrilă (63,5)  <b><u>Frecvente</u></b> Trombocitopenie (4,5) Neutropenie (3,7) Anemie (3,2)	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Neutropenie febrilă (62,4)  <b><u>Frecvente</u></b> Trombocitopenie (3,7) Neutropenie (3,5) Anemie (2,1)
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie) (66,9)	<b><u>Frecvente</u></b> Hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie) (9,1)
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<b><u>Frecvente</u></b> Sindrom de liză tumorală (7,5)	<b><u>Frecvente</u></b> Sindrom de liză tumorală (2,7)
<b>Tulburări psihice</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Tulburări de somn (25,1) Anxietate (17,3) Delir (15,5)	<b><u>Frecvente</u></b> Delir (2,4)  <b><u>Mai puțin frecvente</u></b> Tulburări de somn (0,5)
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Cefalee (32,3) Amețeală (23,2)	<b><u>Frecvente</u></b> Cefalee (1,1)  <b><u>Mai puțin frecvente</u></b> Amețeală (0,8)
<b>Tulburări oculare</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Tulburări de vedere (10,4)	<b><u>Mai puțin frecvente</u></b> Tulburări de vedere (0,3)
<b>Tulburări cardiace</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Cardiotoxicitate (72) Aritmie <sup>a</sup> (30,4) Durere toracică (17,6)	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Cardiotoxicitate (18,7)  <b><u>Frecvente</u></b> Aritmie <sup>a</sup> (4,3) Durere toracică (1,9)
<b>Tulburări vasculare</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Hemoragie (69,1) Hipotensiune arterială (23,7) Hipertensiune arterială (17,3)	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Hemoragie (13,1)  <b><u>Frecvente</u></b> Hipertensiune arterială (6,9) Hipotensiune arterială (4,5)
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Dispnee (36,5) Tuse (33,9) Revărsat pleural (13,9)	<b><u>Foarte frecvente</u></b> Dispnee (13,1)  <b><u>Mai puțin frecvente</u></b> Revărsat pleural (0,8)

Aparate, organe și sisteme	RAM/frecvența (%)	RAM de gradul 3-5/frecvența (%)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<p><b><u>Foarte frecvente</u></b>  Greață (51,7)  Diaree/colită (49,9)  Mucozită (49,9)  Constipație (42,7)  Durere abdominală (36,3)  Scădere a poftei de mâncare (33,9)  Vărsături (27,7)</p> <p><b><u>Frecvente</u></b>  Dispepsie (9,6)</p>	<p><b><u>Frecvente</u></b>  Diaree/colită (6,1)  Durere abdominală (2,9)  Mucozită (2,1)  Scădere a poftei de mâncare (1,6)  Constipație (1,1)  Greață (1,1)</p> <p><b><u>Mai puțin frecvente</u></b>  Dispepsie (0,5)  Vărsături (0,3)</p>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<p><b><u>Foarte frecvente</u></b>  Prurit (17,3)  Hiperhidroză (10,1)</p> <p><b><u>Frecvente</u></b>  Transpirații nocturne (8,3)  Alopecie (3,2)</p> <p><b><u>Mai puțin frecvente</u></b>  Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (0,8)</p>	<p><b><u>Mai puțin frecvente</u></b>  Hiperhidroză (0,3)</p>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<p><b><u>Foarte frecvente</u></b>  Dureri musculoscheletice (44,5)</p>	<p><b><u>Frecvente</u></b>  Dureri musculoscheletice (5,1)</p>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<p><b><u>Foarte frecvente</u></b>  Insuficiență renală (10,4)</p>	<p><b><u>Frecvente</u></b>  Insuficiență renală (6,4)</p>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<p><b><u>Foarte frecvente</u></b>  Edem (52,3)  Fatigabilitate (46,4)  Frisoane (31,2)  Febră cu valori mari (29,6)</p>	<p><b><u>Foarte frecvente</u></b>  Fatigabilitate (10,4)</p> <p><b><u>Frecvente</u></b>  Febră cu valori mari (3,2)  Edem (2,7)</p> <p><b><u>Mai puțin frecvente</u></b>  Frisoane (0,3)</p>

<sup>a</sup> Grupa aritmiei include termenii: fibrilație atrială, bradicardie, iar aritmia raportată cel mai frecvent a fost tahicardia

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Infecții*

Din cauza neutropeniei apărute la administrarea Vyxeos liposomal, infecțiile de diverse tipuri au fost RAM foarte frecvente. Pneumonia, sepsisul și bacteriemia au fost infecțiile grave apărute ca RAM observate cel mai frecvent la populația din studiile clinice. Incidența evenimentelor de infecție a fost de 78,1 %; incidența evenimentelor de infecție non-grave a fost de 73,1 %, incidența evenimentelor de infecție grave a fost de 28,5 %; incidența infecțiilor care au determinat întreruperea tratamentului a fost de 0,5 %. Incidența infecțiilor letale a fost de 6,9 %. Infecțiile letale apărute au fost sepsisul și pneumonia (vezi pct. 4.4).

##### *Hemoragie*

Din cauza trombocitopeniei apărute la administrarea Vyxeos liposomal, în studiile clinice au fost observate diverse evenimente hemoragice. Cel mai frecvent eveniment hemoragic a fost epistaxisul, iar majoritatea acestora au fost considerate ca nefiind grave (29,1 %). Incidența evenimentelor de

hemoragie a fost de 69,1 %; incidența evenimentelor de hemoragie non-grave a fost de 67,2 %, incidența evenimentelor de hemoragie grave a fost de 5,6 %; incidența hemoragiilor care au determinat întreruperea tratamentului a fost 0. Incidența hemoragiilor letale a fost de 2,1 %. La pacienții tratați cu Vyxeos liposomal au fost observate evenimente hemoragice grave sau letale, inclusiv hemoragii la nivelul SNC (vezi pct. 4.4).

#### *Cardiotoxicitate*

În studiile clinice cu Vyxeos liposomal au fost observate cardiotoxicități. RAM grave raportate cel mai frecvent au fost scăderea fracției de ejeție și insuficiența cardiacă congestivă. Cardiotoxicitatea este un risc cunoscut al tratamentului cu antraciline. Incidența tuturor evenimentelor de cardiotoxicitate a fost de 72,0 %; incidența evenimentelor de cardiotoxicitate non-grave a fost de 68,5 %; incidența evenimentelor de cardiotoxicitate grave a fost de 9,1 %; incidența cardiotoxicității care a determinat întreruperea tratamentului a fost de 0,5 %. Incidența evenimentelor de cardiotoxicitate letale a fost de 0,5 %. Stopul cardiac a fost raportat ca eveniment letal; pacientul a prezentat trombocitopenie și neutropenie care au contribuit la stopul cardiac (vezi pct. 4.4).

#### *Hipersensibilitate*

Reacțiile de hipersensibilitate au fost RAM foarte frecvente în studiile clinice cu Vyxeos liposomal. RAM de hipersensibilitate raportată cel mai frecvent a fost erupția cutanată tranzitorie, iar majoritatea acestor reacții nu au fost grave (38,9 %). Incidența tuturor evenimentelor de hipersensibilitate a fost de 66,9 %; incidența evenimentelor de hipersensibilitate non-grave a fost de 66,4 %, dintre care 38,9 % au fost erupții cutanate tranzitorii; incidența evenimentelor de hipersensibilitate grave a fost de 1,1 %; incidența hipersensibilității care a determinat întreruperea tratamentului a fost 0. Frecvența evenimentelor de hipersensibilitate letale a fost 0 (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al Vyxeos liposomal la 38 de pacienți copii și adolescenți cu LMA recidivantă în studiul AAML 1421 a părut să fie, în general, similar cu cel observat în indicațiile aprobate pentru adulții cu LMA tratați recent cu Vyxeos liposomal (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, în studiul AAML 1421, evenimentele adverse observate la pacienții copii și adolescenți și care au fost diferite de, sau mai grave decât cele observate la adulți (ținând cont de limitările comparațiilor între studii) au inclus erupție cutanată maculo-papulară (47,4 %), prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (28,9 %), debut precoce al cardiotoxicității (definită ca o scădere > 10 % a LVEF până la LVEF final < 50 % LVEF; 21,0 %), hipopotasemie gravă (13,2 %), hiperglicemie (7,9 %) și creștere a valorilor serice ale ALT (7,9 %). Hipertensiunea arterială a fost observată la 18,2 % dintre acești pacienți copii și adolescenți.

Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți, care să depășească durata studiului (26 de luni). Prin urmare, nu există date de siguranță pentru copii și adolescenți care să abordeze cardiotoxicitatea pe termen lung a Vyxeos liposomal, inclusiv cardiotoxicitatea pe termen lung atunci când este utilizat în doze mai mari decât doza maximă cumulativă de antraciline pe întreaga durată de viață. Nu există date cu privire la efectele tratamentului cu Vyxeos liposomal asupra creșterii și maturizării.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență specifică în ceea ce privește abordarea terapeutică a supradozajului la pacienți. Dacă se produce supradozajul, se preconizează exacerbarea reacțiilor adverse asociate cu Vyxeos liposomal și trebuie asigurat tratamentul de susținere (sunt necesare inclusiv medicamente împotriva infecțiilor, transfuzii de sânge și de masă trombocitară, factori de stimulare a coloniilor și terapie

intensivă) până când pacientul își revine. Pacientul trebuie ținut sub observație atentă pentru a decela semnele de cardiotoxicitate și a asigura tratamentul de susținere adecvat, conform indicațiilor clinice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, combinații de antineoplazice, citarabină și daunorubicină, codul ATC: L01XY01.

#### Mecanism de acțiune

Vyxeos liposomal este un preparat lipozomal care constă într-o combinație fixă de daunorubicină și citarabină într-un raport molar de 1:5. Studiile *in vitro* și *in vivo* au arătat că raportul molar de 1:5 maximizează activitatea antitumorală sinergică în LMA.

Daunorubicina are acțiuni antimitotică și citotoxică, obținută prin formarea de complexe cu ADN-ul, inhibarea activității topoizomerazei II, inhibarea activității ADN-polimerazei, afectarea reglării expresiei genetice și producerea de radicali liberi cu efect de deteriorare a ADN-ului.

Citarabina este un antineoplazic specific pe faza ciclului celular, care poate afecta celulele numai în cursul fazei S a diviziunii celulare. Este convertită intracelular în citarabină-5-trifosfat (ara-CTP), care este metabolitul activ. Mecanismul de acțiune nu este complet înțeles, dar se pare că ara-CTP acționează în principal prin inhibarea sintezei ADN. Este posibil ca încorporarea în ADN și ARN să contribuie la citotoxicitatea citarabinei. Citarabina este citotoxică pentru culturile celulare proliferante de mamifere.

Lipozomii de Vyxeos liposomal au un timp de înjumătățire plasmatică prelungit după perfuzia intravenoasă, iar daunorubicina și citarabina din plasmă rămân încapsulate în lipozomi în proporție de peste 99 %. Vyxeos liposomal asigură administrarea unei combinații cu efect sinergic de daunorubicină și citarabină în celulele leucemice, pe o perioadă îndelungată. Pe baza datelor din studiile la animale, lipozomii de Vyxeos liposomal se acumulează și persistă în concentrații mari în măduva osoasă, unde sunt încorporați preferențial în stare intactă de celulele leucemice printr-un proces de înglobare activă. La șoarecii purtători de leucemie, lipozomii sunt încorporați de celulele leucemice într-o măsură mai mare decât de celulele medulare normale. După ce sunt internalizați, lipozomii de Vyxeos liposomal se degradează, eliberând daunorubicina și citarabina în mediul intracelular, ceea ce permite medicamentelor să își exercite sinergic activitatea antineoplazică.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Vyxeos liposomal în tratamentul adulților cu LMA nou diagnosticată a fost evaluată în cadrul unui singur studiu clinic controlat (Studiul 301), iar eficacitatea Vyxeos liposomal la pacienții copii și adolescenți pentru tratamentul LMA recidivantă a fost evaluată în cadrul unui singur studiu clinic AAML 1421.

#### *Studiul 301 la pacienți cu LMA cu risc crescut netratată*

Studiul 301 a fost un studiu de superioritate de fază 3, randomizat, multicentric, deschis, cu grupuri paralele, pentru evaluarea Vyxeos liposomal în comparație cu o combinație standard de citarabină și daunorubicină (7+3) la 309 pacienți cu vârsta cuprinsă între 60 și 75 de ani cu LMA cu risc crescut netratată. În studiu au fost incluși pacienți cu următoarele sub-tipuri de LMA: LMA asociată cu terapia (t-AML), LMA cu sindrom mielodisplazic (LMA SMD) și LMA cu leucemie mielomonocitară cronică (LMA LMMoC AML) cu istoric documentat de sindrom mielodisplazic sau leucemie mielomonocitară cronică înainte de transformarea în LMA, și cu LMA *de novo* cu modificări cariotipice caracteristice mielodisplaziei (conform criteriilor OMS 2008).

Studiul a inclus 2 faze, 1) Faza de tratament, pe durata căreia pacienților li s-au administrat maximum 2 tratamente de inducție și 2 tratamente de consolidare și 2) o Fază de urmărire, care a început la 30 de zile după ultimul tratament de inducție sau consolidare și a continuat timp de 5 ani de

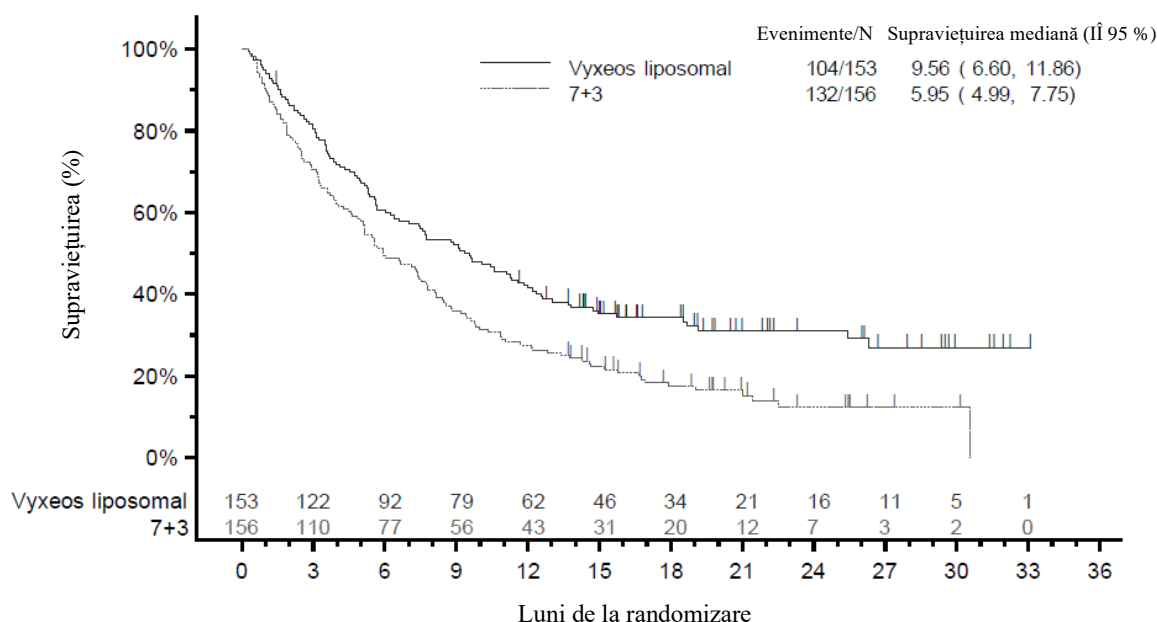
la randomizare. Numărul de induceri și consolidări administrate fiecărui pacient a fost stabilit în funcție de răspunsul complet [Complete Response (CR)] sau răspunsul complet cu recuperare incompletă [Complete Response with incomplete recovery (CRi)], care au fost confirmate prin evaluarea măduvei osoase. Exclusiv în studiile clinice, Vyxeos liposomal 100 unități/m<sup>2</sup>/zi (echivalent cu 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) a fost administrat intravenos timp de 90 de minute în zilele 1, 3 și 5 pentru primul tratament de inducție și în zilele 1 și 3 pentru pacienții care au avut nevoie de a doua inducție. A doua inducție a fost foarte recomandată în cazul pacienților care nu au obținut CR sau CRi în primul tratament de inducție și a fost obligatorie în cazul pacienților care au obținut o reducere de peste 50 % a procentului de blaști. Terapia post-remisie cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) a fost permisă fie ca substitut al chimioterapiei de consolidare, fie după chimioterapia de consolidare. Pentru tratamentele de consolidare, exclusiv în studiile clinice, doza de Vyxeos liposomal a fost redusă la 65 unități/m<sup>2</sup>/zi (echivalent cu 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) în zilele 1 și 3. În grupul 7+3, prima inducție a constat în administrarea de citarabină 100 mg/m<sup>2</sup>/zi în zilele 1-7 prin perfuzie continuă și administrarea de daunorubicină 60 mg/m<sup>2</sup>/zi în zilele 1, 2 și 3, în timp ce în a doua inducție și în consolidare citarabina a fost administrată în zilele 1-5, iar daunorubicina în zilele 1 și 2.

153 de pacienți au fost randomizați în grupul cu Vyxeos liposomal, iar 156 de pacienți au fost randomizați în grupul de control 7+3. Pacienții randomizați au avut vârsta mediană de 68 de ani (interval de 60-75 de ani), 61 % au fost bărbați, iar 88 % au avut un status de performanță ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 0-1. La intrarea în studiu, 20 % aveau t-LAM, 54 % aveau LMA cu tulburare hematologică în antecedente, iar 25 % aveau LMA *de novo* cu anomalii citogenetice asociate cu mielodisplazia; 34 % fuseseră tratați anterior cu un agent de hipometilare pentru sindromul mielodisplazic; 54 % aveau cariotip advers. Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost în general echilibrate între grupurile de studiu. Mutația FLT3 a fost identificată la 15 % (43/279) dintre pacienții testați, iar mutația NPM1 a fost identificată la 9 % (25/283) dintre pacienții testați.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea globală măsurată de la data randomizării până la decesul din orice cauză. Vyxeos liposomal a demonstrat superioritate în ceea ce privește supraviețuirea globală în populația cu intenție de tratament (ITT), în comparație cu schema de tratament cu medicamentul comparator 7+3 (Figura 1). Supraviețuirea mediană în grupul de tratament cu Vyxeos liposomal a fost de 9,56 luni, față de 5,95 luni în grupul de tratament cu schema 7+3 (raportul de risc = 0,69, Î 95 % = 0,52, 0,90, test de rang logaritmic bilateral cu valoarea p = 0,005).

Rata globală a TCSH a fost de 34 % (52/153) în grupul de tratament cu Vyxeos liposomal, respectiv de 25 % (39/156) în grupul de control.

**Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (overall survival) la populația cu intenție de tratament (ITT)**



**Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din studiul 301**

	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
<b>Supraviețuirea globală</b>		
Supraviețuirea mediană, în luni (ÎI 95 %)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Raportul de risc (ÎI 95 %)	0,69 (0,52, 0,90)	
Valoarea p (bilaterală) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Supraviețuirea fără evenimente</b>		
Supraviețuirea mediană, în luni (ÎI 95 %)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Raportul de risc (ÎI 95 %)	0,74 (0,58, 0,96)	
Valoarea p (bilaterală) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Rata de răspuns complet</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Raportul cotelor (ÎI 95 %)	1,69 (1,03, 2,78)	
Valoarea p (bilaterală) <sup>b</sup>	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Raportul cotelor (ÎI 95 %)	1,77 (1,11, 2,81)	
Valoarea p (bilaterală) <sup>b</sup>	0,016	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; CR = răspuns complet (Complete response); CRi= răspuns complet cu recuperare incompletă (Complete response with incomplete recovery)

<sup>a</sup> Valoarea p din testul de rang logaritmizat stratificat după vârstă și subtipul de LMA

<sup>a</sup> Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat după vârstă și subtipul de LMA

*Urmărire la 60 de luni*

Rata de supraviețuire globală la 60 de luni a fost mai mare pentru grupul de tratament cu Vyxeos liposomal (18 %) față de grupul de tratament 7+3 (8 %); raportul de risc a fost 0,70, ÎI 95 % = 0,55; 0,91.

## Copii și adolescenți

### *LMA recidivantă*

Eficacitatea Vyxeos liposomal, în monoterapie, a fost evaluată în cadrul unui studiu monofazic 1/2, cu un singur braț (AAML 1421), pentru evaluarea siguranței și eficacității Vyxeos liposomal la 38 de pacienți copii, adolescenți și tineri adulți, cu vârste cuprinse între 1 și 21 de ani, cu LMA la prima recidivă. Tratamentul studiului a constat într-un ciclu de inducție de Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup>, administrat intravenos, pe durata de 90 de minute, în zilele 1, 3 și 5, urmat de administrarea de fludarabină, citarabină și G-CSF (FLAG) pentru ciclul 2. Vârsta medie a pacienților a fost de 11 ani (intervalul 1-21 de ani). Opt (21 %) pacienți au avut între 18 și 21 de ani; Pacienții la care s-a administrat echivalent al daunorubicinei în doză > 450 mg/m<sup>2</sup> au fost excluși din studiu.

Criteriul final principal a fost rata de răspuns generală (definită ca RC sau RCp) după administrarea de Vyxeos liposomal (ciclul 1), urmată de utilizarea FLAG (ciclul 2). Rata de răspuns generală a fost de 68 % (ÎI Clopper-Pearson 90 %, între 53 % și 80 %). După ciclul 1, 16 (43 %) pacienți au avut un răspuns la tratament RC + RCp, inclusiv 14 (38 %) pacienți care au atins RC și, pe baza celor 7 subiecți cu date disponibile privind recidiva, durata medie a RC a fost de 284 de zile.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica daunorubicinei și citarabinei administrate ca Vyxeos liposomal au fost investigate la pacienții adulți cărora li s-a administrat o doză de daunorubicină de 44 mg/m<sup>2</sup> și citarabină 100 mg/m<sup>2</sup> administrată prin perfuzie cu durata de 90 de minute în zilele 1, 3 și 5. Farmacocinetica fiecărui medicament s-a bazat pe concentrațiile plasmatice totale (adică medicamentul încapsulat plus medicamentul neîncapsulat). În urma dozei administrate în Ziua 5, media concentrațiilor plasmatice maxime (C<sub>max</sub>) [% coeficient de variație (CV)] pentru daunorubicină a fost de 26,0 (32,7 %) mcg/ml, iar pentru citarabină a fost de 62,2 (33,7 %) mcg/ml. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) medie (% CV) în timpul unui interval de dozare pentru daunorubicină a fost de 637 (38,4 %) μg·ora/ml, iar pentru citarabină a fost de 1900 (44,3 %) μg·ora/ml.

Atunci când daunorubicina și citarabina sunt administrate drept componente ale Vyxeos liposomal, se pare că lipozomii determină distribuția lor în țesuturi și vitezele de eliminare; prin urmare, deși medicamentele non-lipozomale diferă semnificativ în ceea ce privește clearance-ul (Cl), volumul de distribuție (V) și timpul de înjumătățire terminal (t<sub>1/2</sub>), Vyxeos liposomal determină convergența acestor parametri farmacocinetici.

Raportul de acumulare a fost de 1,3 pentru daunorubicină și de 1,4 pentru citarabină. Nu au existat dovezi care să indice o cinetică dependentă de timp sau abateri majore de la proporționalitatea dozelor în intervalul de doze cuprins între 1,3 mg/3 mg pe m<sup>2</sup> și 59 mg/134 mg pe m<sup>2</sup> (de 0,03-1,3 ori doza recomandată aprobată).

### Distribuție

Volumul de distribuție (% CV) pentru daunorubicină este de 6,6 l (36,8 %), iar pentru citarabină este de 7,1 l (49,2 %). Legarea de proteinele plasmatice nu a fost evaluată.

### Metabolizare și biotransformare

La fel ca daunorubicina și citarabina non-lipozomale, după eliberarea din lipozomii Vyxeos liposomal, atât daunorubicina, cât și citarabina sunt metabolizate pe scară largă în organism. Daunorubicina este catalizată în cea mai mare parte de aldo-ceto-reductaza și carbonil-reductaza hepatice și non-hepatice, fiind transformată în metabolitul activ daunorubicinol. Citarabina este metabolizată de citidin-deaminază, fiind transformată în metabolitul inactiv 1-beta-D-arabinofuranosiluracil (AraU). Spre deosebire de daunorubicina și citarabina non-lipozomale, care sunt metabolizate rapid în metaboliții respectivi, daunorubicina și citarabina rezultate după administrarea Vyxeos liposomal sunt baze libere încapsulate în lipozomi. Profilurile concentrației plasmatice în timp obținute de la 13-26 pacienți cărora li s-a administrat Vyxeos liposomal 100 unități/m<sup>2</sup> (echivalent cu daunorubicină 44 mg/m<sup>2</sup> și citarabină 100 mg/m<sup>2</sup>) în zilele 1, 3 și 5 arată că raportul mediu al ASC<sub>last</sub> (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp până la ultimul punct măsurabil)

metabolit:substanță inițială pentru daunorubicinol și AraU a fost de 1,79 % și 3,22 % față de cel pentru daunorubicină și respectiv citarabină, care sunt mai mici decât cele raportate de obicei pentru produsele non-lipozomale, aproximativ 40-60 % pentru daunorubicinol:daunorubicină și aproximativ 80 % pentru AraU:citarabină. Procentajele mai mici ale raporturilor metabolit:substanță inițială după administrarea Vyxeos liposomal indică faptul că majoritatea cantității totale de daunorubicină și citarabină circulante este captivă în lipozomii de Vyxeos liposomal, unde sunt inaccesibile pentru enzimele care metabolizează substanțele active.

#### Eliminare

Vyxeos liposomal are un timp de înjumătățire plasmatică prelungit (% CV), de 31,5 ore (28,5 %) pentru daunorubicină și de 40,4 ore (24,2 %) pentru citarabină, iar daunorubicina și citarabina din plasmă rămân încapsulate în lipozomi în proporție de peste 99 %. Clearance-ul (% CV) este de 0,16 l/oră (53,3 %) pentru daunorubicină și de 0,13 l/oră (60,2 %) pentru citarabină.

Doza de daunorubicină administrată este excretată în urină în proporție de 9 % sub formă de daunorubicină și daunorubicinol, iar doza de citarabină administrată este excretată în urină în proporție de 71 % sub formă de citarabină și AraU.

#### Grupe speciale de pacienți

În cadrul unei analize a farmacocineticii populaționale, nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește parametrii de clearance și volum ai daunorubicinei și citarabinei în funcție de vârstă (între 1 și 81 de ani), sex, rasă, greutate corporală, indice de masă corporală și leucogramă.

#### *Copii și adolescenți*

Expunerile medii normalizate în funcție de doză la dozele totale de daunorubicină și citarabină observate la pacienții copii și adolescenți după administrarea dozei de 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup> au fost comparabile cu cele observate după administrarea dozei de daunorubicină și citarabină de 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> la adulți.

#### *Vârstnici*

Farmacocinetica Vyxeos liposomal la pacienții cu vârstă > 85 ani nu a fost evaluată încă. Nu sunt disponibile date.

#### *Insuficiență renală*

Pe baza unui studiu dedicat pentru evaluarea impactului insuficienței renale moderate până la severe asupra farmacocineticii Vyxeos liposomal și a analizei farmacocineticii populaționale utilizând date din studiile clinice la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă, nu a fost observată nicio diferență semnificativă a clearance-ului daunorubicinei sau citarabinei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă preexistentă în comparație cu pacienții care aveau funcție renală normală la intrarea în studiu. Efectele potențiale ale bolii renale în stadiu terminal abordate terapeutic prin dializă asupra farmacocineticii daunorubicinei și citarabinei administrate ca Vyxeos liposomal nu sunt cunoscute (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica daunorubicinei și citarabinei totale nu au fost modificate la pacienții cu o valoare a bilirubinemiei ≤ 50 μmol/l. Farmacocinetica la pacienții cu o valoare a bilirubinemiei mai mare de 50 μmol/l nu este cunoscută.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea Vyxeos liposomal la doze repetate a fost testată în studii de toxicitate cu perfuzie intravenoasă cu două cicluri, cu perioade de recuperare de 28 de zile, la șobolani și câini. Reacțiile adverse la Vyxeos liposomal au apărut la toate valorile de doză (marje de siguranță mici până la zero, pe baza expunerilor sistemice) și în general au corespuns cu cele documentate pentru daunorubicina și/sau citarabina non-lipozomale, constând în principal în constatări de natură gastrointestinală și hematologică. Deși parametrii sistemului nervos central (SNC) și ai sistemului cardiovascular au fost



incluși în aceste studii, date fiind morbiditatea și mortalitatea observate, au existat informații insuficiente pentru a efectua o evaluare integrală a farmacologiei siguranței Vyxeos liposomal.

Nu s-au efectuat studii privind genotoxicitatea, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării în urma administrării de Vyxeos liposomal. Cu toate acestea, sunt disponibile studii cu substanțele componente administrate în monoterapie.

#### Genotoxicitate

Citarabina sau metabolitul său activ Ara-C a fost mutagenă (testul de mutagenicitate bacteriană) și clastogenă *in vitro* (aberații cromozomiale și transfer de cromatide surori (SCE) în leucocitele umane) și *in vivo* (aberații cromozomiale și test SCE la rozătoare). Citarabina a produs transformarea celulelor embrionare de hamster și a celulelor H43 de șobolan *in vitro* și a avut un efect clastogen asupra celulelor meiotice. Daunorubicina a fost mutagenă (testul de mutagenicitate bacteriană, testul pe celule de hamster V79) și clastogenă *in vitro* (limfoblaste umane CCRF-CEM) și *in vivo* (test SCE în celule de măduvă osoasă de șoarece).

#### Carcinogenitate

Nu au fost identificate studii cu citarabină. Datele publicate cu Ara-C, metabolitul activ al citarabinei, nu au furnizat dovezi de carcinogenitate. Datele publicate cu daunorubicină sugerează oncogenicitate posibilă la șobolani după o doză unică de 5 sau 10 mg/kg (0,68 până la 1,4 ori doza recomandată la om, în mg/m<sup>2</sup>). Grupul de lucru IARC (IARC 2000) a clasificat daunorubicina în Grupa 2B (cu potențial carcinogen pentru oameni).

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Citarabina a fost fetotoxică la șoareci și teratogenă la șoareci și șobolani atunci când a fost administrată în timpul organogenezei. Citarabina a cauzat, de asemenea, anomalii ale capului spermatozoizilor la șoareci și a afectat spermatogeneza la șobolani. La șobolani, o doză unică de citarabină administrată în ziua 14 de gestație, a redus dimensiunea cerebrală prenatală și postnatală și a afectat permanent capacitatea de învățare. Daunorubicina a fost fetotoxică și a provocat malformații fetale atunci când a fost administrată pe durata perioadei de organogeneză la șobolani. Daunorubicina a cauzat atrofi testiculară și aplazia totală a spermatoцитelor în tubii seminiferi la câini..

#### Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Evaluarea riscului de mediu a arătat că nu se anticipează că Vyxeos liposomal va avea potențial de persistență, de bioacumulare sau de toxicitate pentru mediu.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Distearoilfosfatidilcolină  
Distearoilfosfatidilglicerol  
Colesterol  
Gluconat de cupru  
Trietanolamină (pentru ajustarea pH-ului )  
Sucroză

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacoanele nedeschise

36 luni

#### Stabilitatea suspensiei reconstituite în flacon

Stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru 4 ore la 2 °C-8 °C atunci când flaconul este ținut în poziție verticală.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu elimină complet riscul contaminării bacteriene, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### Stabilitatea soluției perfuzabile diluate

Stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru 4 ore la 2 °C-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu elimină complet riscul contaminării bacteriene, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

Timpul de păstrare maxim combinat pentru medicamentul reconstituit în flacon și medicamentul reconstituit diluat într-o pungă de perfuzie este de până la 4 ore la 2 °C - 8 °C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină. A se păstra în poziție verticală.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de 50 ml (din sticlă de tipul I) cu dop (din cauciuc clorobutlic) și sigiliu (din aluminiu), care conține daunorubicină 44 mg și citarabină 100 mg.

Fiecare cutie conține 1 flacon, 2 flacoane sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Vyxeos liposomal este un medicament citotoxic. Trebuie să fie urmate procedurile speciale aplicabile pentru manipulare și eliminare. Medicamentul este exclusiv pentru o singură utilizare. Medicamentul neutilizat trebuie să fie eliminat în conformitate cu cerințele locale privind substanțele citotoxice.

#### Instrucțiuni de preparare:

- Se determină doza și numărul de flacoane de Vyxeos liposomal în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, conform prezentării de la pct. 4.2.
- Se scoate din frigider numărul corespunzător de flacoane de Vyxeos liposomal și se lasă timp de 30 de minute, până când ajung la temperatura camerei (15 °C-30 °C).
- Ulterior se reconstituie fiecare flacon cu 19 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă de 20 ml, și imediat după aceea se pornește un cronometru setat la 5 minute.
- Se mișcă cu grijă conținutul flaconului timp de 5 minute, răsturnând încet flaconul o dată la 30 de secunde.
- A nu se încălzi medicamentul, a nu se amesteca prin învârtire și a nu se agita cu putere.
- După reconstituire, se așteaptă 15 minute.
- Medicamentul reconstituit trebuie să fie o dispersie omogenă, opacă, de culoare violet, fără particule vizibile.
- Dacă medicamentul reconstituit nu este diluat imediat într-o pungă de perfuzie, trebuie să fie păstrat la frigider (2 °C-8 °C) timp de maximum 4 ore.

- După păstrarea medicamentului reconstituit în flacon timp de maximum 4 ore la 2 °C - 8 °C în poziție verticală, medicamentul reconstituit trebuie să fie diluat într-o soluție perfuzabilă și administrat pe o perioadă de perfuzare de 90 de minute.
  - Medicamentul reconstituit în flacon și medicamentul reconstituit care a fost diluat într-o soluție perfuzabilă sunt stabile pentru un timp de păstrare maxim combinat de până la 4 ore atunci când sunt păstrate la 2 °C - 8 °C. Perioada de stabilitate de 4 ore pentru medicamentul reconstituit în flacon nu permite o perioadă de stabilitate suplimentară de 4 ore după ce doza corespunzătoare din flaconul reconstituit este diluată în soluția perfuzabilă.
  - Perioada de stabilitate de 4 ore, atunci când medicamentul reconstituit, diluat în punga de perfuzie, este păstrat la 2 °C - 8 °C, nu include timpul necesar pentru reconstituire sau pentru durata de perfuzare de 90 de minute.
  - După perioada de stabilitate de până la 4 ore, soluția perfuzabilă diluată trebuie să fie administrată imediat pe o perioadă de perfuzare de 90 de minute.
- Se calculează volumul cantității necesare de Vyxeos liposomal reconstituit, utilizând următoarea formulă:  

$$[\text{volum necesar (ml)} = \text{doza de daunorubicină (mg/m}^2\text{)} \times \text{aria suprafeței corporale a pacientului (m}^2\text{)} / 2,2 \text{ (mg/ml)}].$$
 Concentrația soluției reconstituite este de 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicină și 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabină.
- Se răstoarnă încet fiecare flacon de 5 ori înainte de a extrage concentratul pentru diluare.
- Utilizând o tehnică aseptică, se extrage din flacon (flacoane) volumul calculat de Vyxeos liposomal reconstituit, cu o seringă sterilă, și se transferă într-o pungă de perfuzie care conține 500 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau glucoză 5 %. Este posibil ca în flacon să rămână o cantitate reziduală de medicament. A se elimina cantitatea neutilizată.
- Se răstoarnă ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția. După diluare, medicamentul reconstituit este o dispersie omogenă, translucidă, de culoare violet intens.
- Dacă soluția perfuzabilă diluată nu este utilizată imediat, trebuie să fie păstrată la frigider (2 °C-8 °C) timp de maximum 4 ore.
- Se răstoarnă ușor punga pentru a amesteca soluția după păstrarea la frigider.

#### Instrucțiuni de administrare

- A nu se amesteca Vyxeos liposomal și a nu se administra Vyxeos liposomal prin perfuzie împreună cu alte medicamente.
- A se administra Vyxeos liposomal prin perfuzie intravenoasă constantă pe durata a 90 de minute, prin perfuzomat, printr-un cateter venos central sau printr-un cateter central introdus periferic. Pentru perfuzia intravenoasă a Vyxeos liposomal se poate utiliza o linie cu filtru membrană, atât timp cât diametrul minim al porilor filtrului este mai mare sau egal cu 15 μm.
- După administrare, se spală linia cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Acest medicament prezintă risc potențial pentru mediu din cauza acțiunilor citotoxice și antimitotice, care ar putea induce posibile efecte asupra funcției de reproducere. Toate materialele utilizate pentru diluare și administrare trebuie să fie eliminate în conformitate cu procedurile locale pentru eliminarea substanțelor antineoplazice. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind substanțele citotoxice.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1308/001 1 flacon  
EU/1/18/1308/002 2 flacoane  
EU/1/18/1308/003 5 flacoane

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 august 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.  
daunorubicină/citarabină

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține daunorubicină 44 mg și citarabină 100 mg.

După reconstituire, soluția conține daunorubicină 2,2 mg/ml și citarabină 5 mg/ml, încapsulate în lipozomi.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și distearoilfosfatidilcolină, distearoilfosfatidilglicerol, colesterol, gluconat de cupru, trietanolamină și sucroză.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon

2 flacoane

5 flacoane

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după diluare.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra în poziție verticală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1308/001 1 flacon  
EU/1/18/1308/002 2 flacoane  
EU/1/18/1308/003 5 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
daunorubicină/citarabină  
Administrare i.v. după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă daunorubicină și citarabină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vyxeos liposomal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Vyxeos liposomal
3. Cum se administrează Vyxeos liposomal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vyxeos liposomal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Vyxeos liposomal și pentru ce se utilizează

##### Ce este Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal aparține unui grup de medicamente numite „antineoplazice”, utilizate pentru tratarea cancerului. Acesta conține două substanțe active, numite „daunorubicină” și „citarabină”, sub forma unor mici particule numite „lipozomi”. Aceste substanțe active acționează în diferite moduri pentru a ucide celulele canceroase, oprind creșterea și divizarea acestora. Încorporarea substanțelor în lipozomi prelungește acțiunea lor în organism și facilitează pătrunderea lor în celulele canceroase și distrugerea acestora din urmă.

##### Pentru ce se utilizează Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal este utilizat pentru a trata pacienți cu leucemie mieloidă acută nou-diagnosticată (un cancer al globulelor albe din sânge). Este administrat atunci când leucemia a fost cauzată de tratamente anterioare (numită leucemie mieloidă acută asociată cu terapia) sau atunci când există anumite modificări ale măduvei osoase (numită leucemie mieloidă acută cu „modificări asociate cu mielodisplazia”).

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Vyxeos liposomal

##### Nu trebuie să vi se administreze Vyxeos liposomal

- dacă sunteți alergic la substanțele active (daunorubicină sau citarabină) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pe durata tratamentului. Înainte să vi se administreze Vyxeos liposomal, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă aveți un număr scăzut de trombocite, de globule roșii sau de globule albe ale sângelui (vi se va efectua o analiză de sânge înainte de a începe tratamentul). Dacă sunteți în această situație:
  - medicul dumneavoastră vă poate da un medicament care să ajute la prevenirea infecțiilor;
  - medicul dumneavoastră vă va verifica pentru a depista eventualele infecții pe durata tratamentului.

- dacă ați avut vreodată probleme cu inima sau un infarct miocardic, sau dacă în trecut ați luat medicamente împotriva cancerului numite „antraciline”. Dacă sunteți în această situație, medicul dumneavoastră vă poate verifica inima înainte de a începe tratamentul și pe durata acestuia.
- dacă credeți că ați putea fi gravidă. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă pentru a evita sarcina (dumneavoastră sau partenerul) pe durata tratamentului, și timp de 6 luni după ultima doză.
- dacă aveți orice reacție alergică (de hipersensibilitate). Medicul dumneavoastră vă poate întrerupe temporar sau definitiv tratamentul sau poate reduce debitul perfuziei dacă apare hipersensibilitatea.
- dacă ați avut probleme cu rinichii sau ficatul. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pe durata tratamentului.
- dacă ați avut vreodată o afecțiune numită boala Wilson sau altă tulburare asociată cu cuprul, deoarece Vyxeos liposomal conține o componentă numită „gluconat de cupru”.
- dacă urmează să vi se administreze un vaccin.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea generală de sănătate pe durata tratamentului, și vă poate da alte medicamente care să vă susțină tratamentul, fie înainte de a vă administra Vyxeos liposomal, fie împreună cu Vyxeos liposomal. Dacă sunteți în vreuna dintre situațiile de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să vi se administreze Vyxeos liposomal.

### **Copii și adolescenți**

Vyxeos liposomal nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Vyxeos liposomal împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă utilizați, ați luat utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Vyxeos liposomal poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente împotriva cancerului care vă pot afecta inima, cum este doxorubicina;
- medicamente care vă pot afecta ficatul.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să utilizați Vyxeos liposomal în timpul sarcinii, deoarece îi poate face rău copilului. Utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului.

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu Vyxeos liposomal, deoarece îi poate face rău copilului.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este posibil să simțiți somnolență sau amețeală după ce vi se administrează Vyxeos liposomal. În această situație, nu conduceți vehicule și nu folosiți scule sau utilaje.

### **Vyxeos liposomal conține sucroză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

### 3. Cum se administrează Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal trebuie să vă fie administrat de un medic sau o asistentă medicală, cu experiență în tratarea leucemiei mieloide acute.

- Medicamentul este administrat prin perfuzie (picurare) în venă.
- Perfuzia durează o oră și jumătate (90 de minute).

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va calcula doza de medicament în funcție de greutatea și înălțimea dumneavoastră. Medicamentul vă va fi administrat în mai multe „cure de tratament”. Fiecare cură de tratament este administrată prin perfuzie separată, iar între cure pot exista intervale de câteva săptămâni.

Vi se va administra prima cură de tratament, iar medicul dumneavoastră va decide dacă vi se vor mai administra și alte cure, în funcție de modul în care răspundeți la tratament și de eventualele reacții adverse pe care le prezentați. Medicul dumneavoastră va evalua modul în care răspundeți la tratament după fiecare cură.

- În prima cură de tratament, vi se va administra perfuzia în zilele 1, 3 și 5.
- În următoarele cure, vi se va administra perfuzia în zilele 1 și 3. Aceasta poate fi repetată, dacă este necesar.

În perioada în care vi se administrează tratamentul cu Vyxeos liposomal, medicul dumneavoastră vă va efectua cu regularitate analize ale sângelui, pentru a evalua modul în care răspundeți la tratament și a verifica dacă acesta este bine tolerat. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate verifica inima, deoarece Vyxeos liposomal poate să o afecteze.

#### **Dacă vi se administrează mai mult Vyxeos liposomal decât trebuie**

Acest medicament vă va fi administrat în spital de un medic sau o asistentă medicală. Este puțin probabil să vi se administreze mai mult decât trebuie; totuși, spuneți medicului sau asistentei medicale dacă aveți vreo îngrijorare.

#### **Dacă omiteți o programare**

Contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe asistenta medicală cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții adverse grave, care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane (foarte frecvente)**

Vyxeos liposomal poate reduce numărul de globule albe din sânge, care combat infecțiile, precum și numărul de celule care ajută sângele să se coaguleze (trombocite), ceea ce cauzează tulburări de sângerare, cum este curgerea sângelui din nas și învinețire. De asemenea, Vyxeos liposomal poate cauza probleme ale inimii și deteriorarea mușchiului inimii (a miocardului).

Prin urmare, **trebuie să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți:

- febră, frisoane, durere în gât, tuse, ulcerații la nivelul gurii sau orice alt simptom de infecție
- sângerare sau învinețire, fără leziuni
- dureri la nivelul pieptului sau al picioarelor
- senzație de lipsă de aer.

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.



## Alte reacții adverse

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului de trombocite (celulele din sânge care ajută la coagularea sângelui), ceea ce poate cauza învinetire sau sângerare
- febră, adesea însoțită de alte semne de infecție, din cauza numărului foarte scăzut de globule albe (neutropenie febrilă)
- bătăi lente, rapide sau neregulate ale inimii, durere în piept (care poate fi un semn de infecție)
- probleme de vedere, vedere încețoșată
- durere sau umflare a țesutului care căptușește sistemul digestiv (mucozită), sau durere abdominală (durere de burtă), constipație, lipsă a poftei de mâncare, diaree, greață (senzație de rău) sau vărsături
- înroșire a pielii, erupții pe piele, dureri musculare, durere de cap, dureri osoase, dureri articulare, oboseală, umflare generalizată (edem), inclusiv umflare a brațelor și picioarelor
- durere de cap, amețelă, confuzie, insomnie, anxietate
- insuficiență renală
- senzația de lipsă de aer, tuse, lichid în plămâni
- mâncărime
- sângerare
- creștere a tensiunii arteriale sau scădere a tensiunii arteriale
- frisoane, scădere a temperaturii corporale sau creștere a temperaturii corporale
- transpirație crescută

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului de globule roșii (anemie) ce duce la oboseală și slăbiciune
- insuficiență renală și rezultate anormale ale analizelor de sânge, din cauza distrugerii masive a celulelor canceroase (sindrom de liză tumorală)
- crampe stomacale sau meteorism excesiv
- transpirație excesivă în timpul nopții
- cădere a părului

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- amorțeală și erupții cutanate la nivelul mâinilor și al picioarelor (sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară).

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Vyxeos liposomal

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- A se păstra în poziție verticală.
- După reconstituire, flacoanele trebuie să fie păstrate la frigider (2 °C-8 °C) timp de maximum 4 ore, în poziție verticală.
- După diluare, pungile de perfuzie cu soluție trebuie să fie păstrate la frigider (2 °C-8 °C) timp de maximum 4 ore. Timpul de păstrare maxim combinat pentru medicamentul reconstituit în

flaconul ținut în poziție verticală și medicamentul reconstituit după diluarea într-o pungă de perfuzie, nu trebuie să depășească 4 ore. Perioada de perfuzare de 90 de minute este în plus față de timpul de păstrare de până la 4 ore.

- Nu utilizați acest medicament dacă observați particule în soluția diluată.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Vyxeos liposomal

- Substanțele active sunt daunorubicină și citarabină. Fiecare flacon conține daunorubicină 44 mg și citarabină 100 mg.
- După reconstituire, soluția conține daunorubicină 2,2 mg/ml și citarabină 5 mg/ml, încapsulate în lipozomi.
- Celelalte componente sunt distearoilfosfatidilcolină, distearoilfosfatidilglicerol, colesterol, gluconat de cupru, trietanolamină și sucroză.

### Cum arată Vyxeos liposomal și conținutul ambalajului

Vyxeos liposomal este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de culoare violet,, furnizată în flacon de sticlă.

Fiecare cutie conține 1 flacon, 2 flacoane sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Irlanda

Tel: +353 1 968 1631

(număr de telefon local, valabil pe teritoriul Irlandei)

(în afara Irlandei, este posibil să se perceapă o taxă pentru apeluri telefonice internaționale)

E-mail: [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

### Acest prospect a fost revizuit în

### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Vyxeos liposomal este un medicament citotoxic. Trebuie să fie urmate procedurile speciale aplicabile pentru manipulare și eliminare. Flaconul de medicament este exclusiv de unică folosință. Nu conține conservanți. Cantitățile neutilizate nu trebuie păstrate pentru administrare ulterioară.

### Instrucțiuni de preparare:

- Se determină doza și numărul de flacoane de Vyxeos liposomal în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, conform prezentării de la pct. 4.2.
- Se scoate din frigider numărul corespunzător de flacoane de Vyxeos liposomal și se lasă timp de 30 de minute, până când ajung la temperatura camerei (15 °C-30 °C).
- Ulterior se reconstituie fiecare flacon cu 19 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă de 20 ml, și imediat după aceea se pornește un cronometru setat la 5 minute.
- Se mișcă cu grijă conținutul flaconului timp de 5 minute, răsturnând încet flaconul o dată la 30 de secunde.
- A nu se încălzi medicamentul, a nu se amesteca prin învârtire și a nu se agita cu putere.
- După reconstituire, se așteaptă 15 minute.
- Medicamentul reconstituit trebuie să fie o dispersie omogenă, opacă, de culoare violet, fără particule vizibile.
- Dacă medicamentul reconstituit nu este diluat imediat într-o pungă de perfuzie, trebuie să fie păstrat la frigider (2 °C-8 °C) timp de maximum 4 ore.
- După păstrarea medicamentului reconstituit în flacon timp de maximum 4 ore la 2 °C - 8 °C în poziție verticală, medicamentul reconstituit trebuie să fie diluat într-o soluție perfuzabilă și administrat pe o perioadă de perfuzare de 90 de minute.
  - Medicamentul reconstituit în flacon și medicamentul reconstituit care a fost diluat într-o soluție perfuzabilă sunt stabile pentru un timp de păstrare maxim combinat de până la 4 ore atunci când sunt păstrate la 2 °C - 8 °C. Perioada de stabilitate de 4 ore pentru medicamentul reconstituit în flacon nu permite o perioadă de stabilitate suplimentară de 4 ore după ce doza corespunzătoare din flaconul reconstituit este diluată în soluția perfuzabilă.
  - Perioada de stabilitate de 4 ore, atunci când medicamentul reconstituit, diluat în punga de perfuzie, este păstrat la 2 °C - 8 °C, nu include timpul necesar pentru reconstituire sau pentru durata de perfuzare de 90 de minute.
  - După perioada de stabilitate de până la 4 ore, soluția perfuzabilă diluată trebuie să fie administrată imediat pe o perioadă de perfuzare de 90 de minute.
- Se calculează volumul cantității necesare de Vyxeos liposomal reconstituit, utilizând următoarea formulă:  
[volum necesar (ml) = doza de daunorubicină (mg/m<sup>2</sup>) x aria suprafeței corporale a pacientului (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)]. Concentrația soluției reconstituite este de 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicină și 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabină.
- Se răstoarnă încet fiecare flacon de 5 ori înainte de a extrage concentratul pentru diluare.
- Utilizând o tehnică aseptică, se extrage din flacon (flacoane) volumul calculat de Vyxeos liposomal reconstituit, cu o seringă sterilă, și se transferă într-o pungă de perfuzie care conține 500 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau glucoză 5 %. Este posibil ca în flacon să rămână o cantitate reziduală de medicament. A se elimina cantitatea neutilizată.
- Se răstoarnă ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția. După diluare, medicamentul reconstituit este o dispersie omogenă, translucidă, de culoare violet intens.
- Dacă soluția perfuzabilă diluată nu este utilizată imediat, trebuie să fie păstrată la frigider (2 °C-8 °C) timp de maximum 4 ore.
- Se răstoarnă ușor punga pentru a amesteca soluția după păstrarea la frigider.

### Instrucțiuni de administrare

- A nu se amesteca Vyxeos liposomal și a nu se administra Vyxeos liposomal prin perfuzie împreună cu alte medicamente.
- A se administra Vyxeos liposomal prin perfuzie intravenoasă constantă pe durata a 90 de minute, prin perfuzomat, printr-un cateter venos central sau printr-un cateter central introdus periferic. Pentru perfuzia intravenoasă a Vyxeos liposomal se poate utiliza o linie cu filtru membrană, atât timp cât diametrul minim al porilor filtrului este mai mare sau egal cu 15 μm.
- După administrare, se spală linia cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

### Eliminare

Acest medicament prezintă risc potențial pentru mediu din cauza activităților citotoxice și antimitotice, care ar putea induce posibile efecte asupra funcției de reproducere. Toate materialele utilizate pentru diluare și administrare trebuie să fie eliminate în conformitate cu procedurile locale pentru eliminarea substanțelor antineoplazice. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind substanțele citotoxice.