

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 44 mg daunorubicínu a 100 mg cytarabínu.

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 2,2 mg/ml daunorubicínu a 5 mg/ml cytarabínu enkapsulované v lipozómoch vo fixnej kombinácii v molárnom pomere 1:5.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentráту.

Purpurový, lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vyxeos liposomal je indikovaný na liečbu dospelých s novodiagnostikovanou postterapeutickou akútnou myeloidnou leukémiou (t-AML, therapy-related acute myeloid leukaemia) alebo AMLs myelodysplastickými zmenami (AML-MRC, acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba s Vyxeos liposomal sa má začať a monitorovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v používaní chemoterapeutických liekov.

Vyxeos liposomal má iné dávkovanie ako injekcia daunorubicínu a injekcia cytarabínu, a nesmie sa zamieňať s inými liekmi s obsahom daunorubicínu a/alebo cytarabínu (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dávkovanie Vyxeos liposomal závisí od pacientovej plochy povrchu tela (BSA, body surface area) podľa nasledovného rozvrhu:

Tabuľka 1: Dávka a rozvrh pre Vyxeos liposomal

Terapia	Rozvrh dávkovania
Prvá indukcia	daunorubicín 44 mg/m ² a cytarabín 100 mg/m ² v 1., 3. a 5. deň
Druhá indukcia	daunorubicín 44 mg/m ² a cytarabín 100 mg/m ² v 1. a 3. deň
Konsolidácia	daunorubicín 29 mg/m ² a cytarabín 65 mg/m ² v 1. a 3. deň

Odporúčaný rozvrh dávkovania na indukciu remisie

Odporúčaný rozvrh dávkovania Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m², podané intravenózne počas 90 minút:

- v 1., 3. a 5. deň ako prvý cyklus indukčnej liečby.
- v 1. a 3. deň ako následný cyklus indukčnej liečby, ak je potrebný.

Následný cyklus indukcie možno podať pacientom, u ktorých nevidieť progresiu ochorenia alebo neprijateľnú toxicitu. Dosiahnutie normálne vyzerajúcej kostnej drene si môže vyžadovať viac ako jeden indukčný cyklus. Vyhodnotenie kostnej drene po zotavení z predchádzajúceho cyklu indukčnej liečby rozhoduje o tom, či je potrebný ďalší cyklus indukcie. Liečba má pokračovať kým je prínosom pre pacienta alebo do progresie ochorenia, až po maximálne 2 indukčné cykly.

Odporúčaná dávkovacia schéma na konsolidáciu

Prvý konsolidačný cyklus sa má podať 5 až 8 týždňov po začiatku poslednej indukcie.

Odporúčaný rozvrh dávkovania Vyxeos liposomal je 29 mg/65 mg/m², podané intravenózne počas 90 minút:

- v 1. a 3. deň ako následná konsolidačná liečba, ak je potrebná.

Konsolidačná liečba sa odporúča pacientom dosahujúcim remisiu, ktorým sa absolútny počet neutrofilov (ANC, absolute neutrophil count) zotavil na > 500/μl a počet trombocytov sa zotavil na počet vyšší ako 50 000/μl za neprítomnosti neprijateľnej toxicity. Následný cyklus konsolidácie možno podať pacientom, u ktorých sa nemanifestuje progresia ochorenia alebo neprijateľná toxicita do 5 až 8 týždňov po začiatku prvej konsolidácie. Liečba má pokračovať kým je prínosom pre pacienta alebo do progresie ochorenia, až po maximálne 2 konsolidačné cykly.

Odporúčané úpravy dávky počas liečby

U pacientov sa má monitorovať hematologická odpoveď a či u nich nedošlo k toxickým účinkom.

Ak je potrebné, dávkovanie sa má presunúť na neskôr alebo trvalo prerušiť v prípadoch, ktoré sú opísané nižšie.

Pacienti môžu byť premedikovaní proti nevoľnosti a vracaniu. Pred začatím liečby s Vyxeos liposomal sa má zvážiť anti-hyperurikemická liečba (napr. alopurinol).

Precitlivosť

V prípade miernych príznakov precitlivosti (napr. mierne sčervenanie, vyrážka, svrbenie) sa má liečba zastaviť a na pacienta sa má dohliadať, vrátane monitorovania vitálnych prejavov. S liečbou sa má postupne pokračovať po odznení príznakov polovičnou rýchlosťou infúzie a majú sa intravenózne podať difenhydramín (20-25 mg) a dexametazón (10 mg).

V prípade stredne závažných príznakov precitlivosti (napr. stredne závažná vyrážka, sčervenanie, mierne dyspnoe, nevoľnosť v hrudi) sa má liečba ukončiť. Má sa podať difenhydramín (20 – 25 mg alebo ekvivalent) intravenózne a dexametazón (10 mg) intravenózne. S infúziou sa nemá pokračovať. Pri obnovenej liečbe pacienta s Vyxeos liposomal sa má podať v rovnakej dávke a rovnakou rýchlosťou a s premedikáciou.

V prípade závažných/život ohrozujúcich príznakov precitlivosti (napr. hypotenzia, ktorá vyžaduje liečbu vazopresormi, angioedém, respiračná tieseň vyžadujúca bronchodilatačnú liečbu, celotelová žihľavka) sa má liečba ukončiť. Intravenózne sa majú podať difenhydramín (20 – 25 mg) a dexametazón (10 mg), a ak je indikované, k tejto liečbe sa má pridať adrenalín alebo bronchodilatancia. Nepokračujte s infúziou a neobnovujte liečbu. Liečba s Vyxeos liposomal sa má trvalo ukončiť. Pacientov je potrebné monitorovať až kým neodoznajú príznaky (pozri časti 4.4 a 4.8).

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá plánovaná dávka Vyxeos liposomal, dávku je potrebné podať čo najskôr a v súlade s tým upraviť rozvrh dávkovania, aby sa zachoval liečebný interval.

Kardiotoxicita

Odporúča sa vyšetriť funkciu srdca pred začiatkom liečby, najmä u pacientov, u ktorých je vysoké riziko srdcovej toxicity. Liečba s Vyxeos liposomal sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky kardiomyopatie, pokiaľ prínosy neprevažujú nad rizikami (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (klírens kreatinínu [CrCL] 60 ml/min až 89 ml/min podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice [C-G]), stredne závažnou (CrCL 30 ml/min až 59 ml/min) alebo závažnou (CrCL < 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek liečených dialýzou nie sú skúsenosti s použitím Vyxeos liposomal (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hladinou bilirubínu nižšou alebo rovnou 50 µmol/l nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s poruchou funkcie pečene spôsobujúcou hladinu bilirubínu vyššiu ako 50 µmol/l nie sú skúsenosti s použitím Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal sa má použiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene len ak prínosy prevážia nad rizikami (pozri časť 4.4).

Staršia populácia

U starších pacientov (≥65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Mimo schválených indikácií sa uskutočnili skúšania s Vyxeos liposomal u pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku 1 až 21 rokov s relapsovanou AML. Z dôvodu obmedzenej veľkosti týchto skúšaní nie je možné stanoviť, že prínosy jeho použitia prevažujú nad rizikami.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Vyxeos liposomal je určený len na intravenózne použitie. Nesmie sa podávať intramuskulárne, intratekálne, ani subkutánne.

Vyxeos liposomal sa podáva intravenóznou infúziou trvajúcou 90 minút. Treba dbať na to, aby nedošlo k extravazácii, aby sa predišlo riziku nekrózy tkaniva.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivenosť v anamnéze na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Iné lieky s obsahom daunorubicínu a/alebo cytarabínu

Vyxeos liposomal nesmie byť substituovaný alebo zamenený s inými liekmi obsahujúcimi daunorubicín a /alebo cytarabín. Vzhľadom na podstatné rozdiely vo farmakokinetických parametroch, odporúčania dávky a rozvrhu dávkovania pre Vyxeos liposomal sa líšia od odporúčaní pre injekciu

hydrochloridu daunorubicínu, injekciu cytarabínu, injekciu lipozómov citrátu daunorubicínu a injekciu lipozómov cytarabínu. Pred podaním sa má skontrolovať názov a dávka lieku, aby sa vyhlo chybám v dávkovaní.

Závažný útlm kostnej drene

U pacientov bol hlásený závažný útlm kostnej drene (vrátane smrteľných infekcií a hemoragických príhod) po podaní terapeutickú dávku Vyxeos liposomal. U pacientov liečených s Vyxeos liposomal došlo k závažným alebo smrteľným hemoragickým príhodám, vrátane krvácaní v centrálnej nervovej sústave (CNS), spojených s ťažkou trombocytopeniou. Počas liečby s Vyxeos liposomal je potrebné vyhodnotiť východiskový krvný obraz a pozorne monitorovať pacientov, aby sa zistili možné klinické komplikácie spôsobené útlmom kostnej drene. Vzhľadom na dlhý biologický polčas Vyxeos liposomal v plazme, čas zotavenia ANC a trombocytov môže byť predĺžený a môže byť potrebné dodatočné monitorovanie.

Počas obdobia výraznej neutropénie možno profylakticky podať antiinfekčné látky (vrátane antibakteriálnych, antivirálnych a antifungálnych látok, kým sa ANC nevráti na úroveň 500/ μ l alebo vyššie. Ak dôjde ku komplikáciám spôsobeným útlmom kostnej drene, majú sa vykonať príslušné podporné opatrenia, napr. antiinfekčné látky, faktory stimulujúce kolónie, transfúzie. Krvný obraz sa má monitorovať pravidelne, až kým sa pacient nezotaví (pozri časť 4.8).

Kardiotoxicita

Kardiotoxicita je známe riziko liečby antracyklínmi. Predchádzajúca liečba antracyklínmi (vrátane pacientov, ktorí už dostali odporúčané maximálne kumulatívne dávky doxorubicínu a hydrochloridu daunorubicínu), existujúce ochorenie srdca (vrátane poruchy funkcie srdca), rádioterapia mediastína v minulosti, alebo súbežné používanie kardiotoxických liekov môžu zvýšiť riziko srdcovej toxicity spôsobenej daunorubicínom.

V dvoch klinických štúdiách s jednou skupinou so 65 deťmi s relapsovanou alebo refraktérnou AML s predchádzajúcou liečbou antracyklínmi liečenými jedným indukčným cyklom (cyklus 1) s Vyxeos liposomal boli pozorované poruchy srdca a srdcovej činnosti (vrátane sínusovej tachykardie, predĺženia intervalu QT a zníženej ejekčnej frakcie). Niekoľko ďalších dlhodobých klinických štúdií liečby antracyklínmi/antrachinónmi u detí naznačuje, že po liečbe antracyklínmi/antrachinónmi sa môžu vyskytnúť kongestívne kardiomyopatie s latentnosťou trvajúcou mnoho rokov (pozri časť 4.8).

Celkové kumulatívne dávky nelipozómového daunorubicínu vyššie ako 550 mg/m² sú spájané so zvýšeným výskytom kongestívneho zlyhania srdca spôsobeného liečbou. Tento limit sa zdá byť nižší (400 mg/m²) u pacientov, ktorí absolvovali rádioterapiu mediastína. Vzťah medzi kumulatívnou dávkou Vyxeos liposomal a rizikom srdcovej toxicity nebol stanovený. Celková kumulatívna expozícia daunorubicínu je opísaná v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2: Kumulatívna expozícia daunorubicínu v jednom cykle liečby s Vyxeos liposomal

Terapia	Daunorubicín v jednej dávke	Počet dávok v liečebnom cykle	Daunorubicín v jednom cykle
Prvá indukcia	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Druhá indukcia	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Každá konsolidácia	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Odporúča sa vyhodnotenie východiskovej funkcie srdca elektrokardiogramom (ECG) a skenovaním MUGA (multi-gated) rádionuklidovou angiografiou alebo echokardiografiou (ECHO), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre zvýšenú srdcovú toxicitu. Funkcia srdca sa má pozorne sledovať.

Liečba s Vyxeos liposomal sa má prerušiť u pacientov s poruchou funkcie srdca, pokiaľ prínos začatia liečby alebo pokračovania v liečbe prevažuje nad rizikom (pozri časti 4.5 a 4.8).

Upozornenie týkajúce sa tehotenstva/ženy v reprodukčnom veku

Pacientky treba poučiť, aby sa vyhýbali otehotneniu počas liečby s Vyxeos liposomal. Pacienti a pacientky v reprodukčnom veku musia počas liečby a počas 6 mesiacov po poslednej dávke Vyxeos liposomal používať účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Reakcie precitlivosti

V súvislosti s užívaním daunorubicínu a cytarabínu boli hlásené závažné reakcie precitlivosti, vrátane anafylaktických reakcií.

V prípade stredne závažných príznakov precitlivosti (napr. stredne závažné vyrážky, sčervenanie, mierne dyspnoe, nevoľnosť v hrudníku) sa má liečba zastaviť. Je potrebné podať intravenózne difenhydramín (20 - 25 mg alebo ekvivalent) a intravenózne dexametazón (10 mg). S infúziou sa nemá pokračovať. Pri opakovanej liečbe pacienta sa Vyxeos liposomal má podať po predliečení pacienta v rovnakej dávke a rovnakou rýchlosťou infúzie.

V prípade závažných/život ohrozujúcich príznakov precitlivosti (napr. hypotenzia, ktorá si vyžaduje liečbu vazopresormi, angioedém, respiračná tieseň, ktorá si vyžaduje bronchodilatačnú liečbu, celotelová žihľavka) sa má liečba zastaviť. Je potrebné podať intravenózne difenhydramín (20 - 25 mg) a dexametazón (10 mg), a k tomu sa má pridať epinefrín (adrenálny) alebo bronchodilanciá, ak je to indikované. Nepokračujte s infúziou a neopakujte liečbu. Liečba s Vyxeos liposomal sa má trvalo prerušiť. Pacientov je potrebné monitorovať až do odznenia príznakov (pozri časti 4.2 a 4.8).

Nekróza tkaniva

Daunorubicín sa spája s miestnou nekrotickou tkanivom v mieste extravazácie lieku. V klinických štúdiách s Vyxeos liposomal došlo k jednej udalosti extravazácie, ale nebola pozorovaná žiadna nekróza. Je potrebné zabezpečiť, aby pri podávaní Vyxeos liposomal nedošlo k jeho extravazácii. Vyxeos liposomal sa má podávať len intravenózne. Nepodávajte intramuskulárne, intratekálne, ani subkutánne (pozri časť 4.2).

Hodnotenie funkcie pečene a obličiek

Porucha funkcie pečene môže zvýšiť riziko toxicity spojenej s daunorubicínom a cytarabínom. Pred podaním Vyxeos liposomal a periodicky počas liečby sa odporúča vyhodnotenie funkcie pečene konvenčnými laboratórnymi testami. U pacientov s východiskovou hladinou bilirubínu v sére vyššou ako 50 µmol/l alebo pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek liečených dialýzou nie sú skúsenosti s použitím Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal sa má použiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene len ak prínosy prevážia nad rizikami (pozri časť 4.2).

Laboratórne testy

Vyxeos liposomal môže vyvolať hyperurikémiu následkom rýchlej lýzy leukemických buniek. Je potrebné monitorovať hladiny kyseliny močovej v krvi a v prípade, že sa rozvinie hyperurikémia, začať príslušnú liečbu.

Wilsonova choroba a iné s ňou súvisiace poruchy v anamnéze

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg glukonátu meďnatého, čo zodpovedá 14 mg elementárnej mede. U pacientov s Wilsonovou chorobou alebo inými s ňou súvisiacimi poruchami v anamnéze sa Vyxeos liposomal má používať len ak prínosy prevažujú nad rizikami (pozri časť 6.1). U pacientov s prejavmi alebo príznakmi akútnej toxicity medi prerušte liečbu s Vyxeos liposomal.

Imunosupresívne účinky/zvýšená náchylnosť na infekcie

Podanie živých alebo oslabených živých vakcín pacientom, ktorí majú následkom chemoterapie oslabenú imunitu môže viesť k závažným alebo fatálnym infekciám. U pacientov, ktorí dostávajú

Vyxeos liposomal, je potrebné vyhnúť sa vakcinácii živou vakcínou. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny možno podávať, avšak na také vakcíny môže byť znížená odpoveď.

Gastrointestinálna mukozitída a hnačka

Je potrebné vziať do úvahy, že absorpcia perorálne podávaných sprievodných liekov môže byť značne ovplyvnená prítomnosťou gastrointestinálnej mukozitídy a/alebo hnačky, ktoré sa často vyskytujú v súvisi s intenzívnou chemoterapiou.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Vyxeos liposomal sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie. Predpokladá sa, že dodávanie daunorubicínu a cytarabínu v lipozómovej formulácii Vyxeos liposomal znižuje možnosť interakcií, pretože systémové koncentrácie voľného daunorubicínu a cytarabínu sú omnoho nižšie ako v prípade, keď nie sú podané ako lipozómová formulácia.

Kardiotoxické látky

Súbežné používanie kardiotoxických látok môže zvýšiť riziko kardiotoxicity. Použitie Vyxeos liposomal u pacientov, ktorí v minulosti užili doxorubicín, zvyšuje riziko kardiotoxicity (pozri časť 4.4). Vyxeos liposomal nepodávajte v kombinácii s inými kardiotoxickými látkami, pokiaľ srdcová funkcia pacienta nie je pozorne monitorovaná.

Hepatotoxické látky

Hepatotoxické lieky môžu narušiť funkciu pečene a zvýšiť toxicitu. Keďže daunorubicín sa metabolizuje v pečeni, zmeny funkcie pečene navodené súbežnou liečbou môžu ovplyvniť metabolizmus, farmakokinetiku, terapeutickú účinnosť a/alebo toxicitu Vyxeos liposomal (pozri časť 5.2). Keď sa Vyxeos liposomal podáva súbežne s hepatotoxickými látkami, funkcia pečene sa má sledovať častejšie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku sa majú vyhýbať otehotneniu počas liečby s Vyxeos liposomal. Ženy v reprodukčnom veku majú používať účinnú antikoncepciu kým ony alebo ich partner podstupujú liečbu. Ženy v reprodukčnom veku nemajú podstupovať liečbu, kým sa u nich nevytlúči tehotenstvo.

Ženy v reprodukčnom veku majú absolvovať tehotenský test pred začiatkom liečby s Vyxeos liposomal. Muži, ktorých partnerky sú v reprodukčnom veku a ženy majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 6 mesiacov po poslednej dávke Vyxeos liposomal.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Vyxeos liposomal u gravidných žien. Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a vlastného mechanizmu účinku, Vyxeos liposomal sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu a neodôvodňuje potenciálne riziko pre plod (pozri časť 5.3).

Ak sa liek použije počas tehotenstva alebo ak pacientka otehotnie počas liečby s Vyxeos liposomal, pacientka musí byť informovaná o potenciálnom nebezpečenstve pre plod. V každom prípade sa odporúča kardiologické vyšetrenie a vyšetrenie krvi u plodov a novorodencov narodených matkám, ktoré boli liečené týmto liekom počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Vyxeos liposomal vylučuje do ľudského mlieka. Pretože existuje riziko závažných nežiaducich reakcií na Vyxeos liposomal dojčených detí, matkám sa odporúča nedojsť počas liečby s Vyxeos liposomal.

Fertilita

Zistenia u zvierat nasvedčujú, že liečba s Vyxeos liposomal môže znížiť plodnosť u mužov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vyxeos liposomal má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri použití Vyxeos liposomal boli hlásené únava a točenie hlavy. Preto sa odporúča pozornosť pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaducimi reakciami (NR) boli precitlivosť vrátane vyrážky (66,9 %), febrilná neutropénia (63,5 %), opuch (52,3 %), hnačka/kolitída (49,9 %), mukozitída (49,9 %), únava (46,4 %), bolesť kostí a svalov (44,5 %), bolesť brucha (36,3 %), znížená chuť do jedla (33,9 %), kašeľ (33,9 %), bolesť hlavy (32,3 %), triaška (31,2 %), arytmia (30,4 %), horúčka (29,6 %), poruchy spánku (25,1 %) a hypotenzia (23,7 %).

Najzávažnejšími a často sa vyskytujúcimi NR boli infekcia (58,7 %), kardiotoxicita (18,7 %) a krvácanie (13,1 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

NR sú uvedené v tabuľke nižšie v zodpovedajúcej kategórii, podľa najvyššej frekvencie výskytu pozorovanej u ktorejkoľvek z hlavných klinických štúdií.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Pre zatriedenie NR, ku ktorým dochádza na 3. - 5. stupni, je od NCI k dispozícii komplexný zoznam na NCI CTCAE. Toxicita sa člení na miernu (1. stupeň), strednú (2. stupeň), závažnú (3. stupeň), alebo život ohrozujúcu (4. stupeň), s osobitnými parametrami v závislosti od postihnutého orgánového systému. Úmrtie (5. stupeň) sa používa pre niektoré kritériá na označenie smrteľného následku.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených s Vyxeos liposomal (n=375)

Trieda orgánových systémov	NR/frekvencia výskytu (%)	3. - 5. stupeň NR/frekvencia výskytu (%)
Infekcie a nákazy	Veľmi časté Infekcia (78,1)	Veľmi časté Infekcia (58,7)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté Febrilná neutropénia (63,5) Časté Trombocytopenia (4,5) Neutropénia (3,7) Anémia (3,2)	Veľmi časté Febrilná neutropénia (62,4) Časté Trombocytopenia (3,7) Neutropénia (3,5) Anémia (2,1)
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté Precitlivosť (vrátane vyrážky) (66,9)	Časté Precitlivosť (vrátane vyrážky) (9,1)
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Syndróm z rozpadu nádoru (7,5)	Časté Syndróm z rozpadu nádoru (2,7)
Psychické poruchy	Veľmi časté Poruchy spánku (25,1)	Časté Delírium (2,4)

Trieda orgánových systémov	NR/frekvencia výskytu (%)	3. - 5. stupeň NR/frekvencia výskytu (%)
	Úzkosť (17,3) Delírium (15,5)	<u>Menej časté</u> Poruchy spánku (0,5)
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Bolesť hlavy (32,3) Točenie hlavy (23,2)	<u>Časté</u> Bolesť hlavy (1,1) <u>Menej časté</u> Točenie hlavy (0,8)
Poruchy oka	<u>Veľmi časté</u> Porucha zraku (10,4)	<u>Menej časté</u> Porucha zraku (0,3)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Veľmi časté</u> Kardiotoxicita (72) Arytmia ^a (30,4) Bolesť v hrudníku (17,6)	<u>Veľmi časté</u> Kardiotoxicita (18,7) <u>Časté</u> Arytmia ^a (4,3) Bolesť v hrudníku (1,9)
Poruchy ciev	<u>Veľmi časté</u> Krvácanie (69,1) Hypotenzia (23,7) Hypertenzia (17,3)	<u>Veľmi časté</u> Krvácanie (13,1) <u>Časté</u> Hypertenzia (6,9) Hypotenzia (4,5)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe (36,5) Kašeľ (33,9) Pleurálny výpotok (13,9)	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe (13,1) <u>Menej časté</u> Pleurálny výpotok (0,8)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Nauzea (51,7) Hnačka/kolitída (49,9) Mukozitída (49,9) Zápcha (42,7) Bolesť brucha (36,3) Znížená chuť do jedla (33,9) Vracanie (27,7) <u>Časté</u> Dyspepsia (9,6)	<u>Časté</u> Hnačka/kolitída (6,1) Bolesť brucha (2,9) Mukozitída (2,1) Znížená chuť do jedla (1,6) Zápcha (1,1) Nauzea (1,1) <u>Menej časté</u> Dyspepsia (0,5) Vracanie (0,3)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svrbenie (17,3) Hyperhidróza (10,1) <u>Časté</u> Nočné potenie (8,3) Alopécia (3,2) <u>Menej časté</u> Palmárno-plantárna erytrodyzestézia (0,8)	<u>Menej časté</u> Hyperhidróza (0,3)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Bolesť kostí a svalov (44,5)	<u>Časté</u> Bolesť kostí a svalov (5,1)
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Veľmi časté</u> Nedostatočnosť obličiek (10,4)	<u>Časté</u> Nedostatočnosť obličiek (6,4)

Trieda orgánových systémov	NR/frekvencia výskytu (%)	3. - 5. stupeň NR/frekvencia výskytu (%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Opuch (52,3) Únava (46,4) Triaška (31,2) Horúčka (29,6)	Veľmi časté Únava (10,4) Časté Horúčka (3,2) Opuch (2,7) Menej časté Triaška (0,3)

^a Skupinový pojem arytmia zahnuje atriálnu fibriláciu, bradykardiu, a najčastejšie hlásenou arytmiou bola tachykardia

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

Vzhľadom na neutropéniu, ku ktorej dochádza pri liečbe s Vyxeos liposomal, infekcie rôznych druhov boli veľmi častými NR. Zápal pľúc, sepsa a bakteriémia boli najčastejšie pozorovanými závažnými NR vyplývajúcimi z infekcií v populácii zúčastnenej v klinických štúdiách. Výskyt infekčných udalostí bol 78,1 %; výskyt nezávažných infekčných udalostí bol 73,1 %, výskyt závažných infekčných udalostí bol 28,5 %; výskyt infekcií, ktoré viedli k prerušeniu liečby bol 0,5 %. Výskyt infekcií so smrteľným koncom bol 6,9 %. Pozorované infekcie so smrteľným koncom boli sepsa a zápal pľúc (pozri časť 4.4).

Krvácanie

Vzhľadom na trombocytopéniu vyskytujúcu sa pri liečbe s Vyxeos liposomal, v klinických štúdiách boli pozorované rôzne hemoragické príhody. Najčastejšou hemoragickou príhodou bolo krvácanie z nosa, a väčšina týchto príhod bola považovaná za nezávažné (29,1 %). Výskyt hemoragických príhod bol 69,1 %; výskyt nezávažných hemoragických príhod bol 67,2 %, výskyt závažných hemoragických príhod bol 5,6 %; výskyt krvácaní, ktoré viedli k prerušeniu liečby bol 0. Výskyt krvácaní so smrteľným koncom bol 2,1 %. U pacientov liečených s Vyxeos liposomal boli pozorované závažné alebo smrteľné hemoragické príhody, vrátane smrteľných krvácaní v CNS, spojené s ťažkou trombocytopéniou (pozri časť 4.4).

Kardiotoxicita

V klinických štúdiách s Vyxeos liposomal boli pozorované prípady kardiotoxicity. Najčastejšie hlásenými závažnými NR boli znížená ejekčná frakcia a kongestívne zlyhanie srdca. Kardiotoxicita je známe riziko liečby antracyklínmi. Výskyt všetkých kardiotoxických udalostí bol 72,0 %; výskyt nezávažných kardiotoxických udalostí bol 68,5 %; výskyt závažných kardiotoxických udalostí bol 9,1 %; výskyt kardiotoxicity, ktorá viedla k prerušeniu liečby bol 0,5 %. Výskyt kardiotoxických udalostí so smrteľným koncom bol 0,5 %. Zastavenie srdca bolo hlásené ako príhoda so smrteľným koncom; u pacienta došlo k trombocytopénii a neutropénii, ktoré prispeli k zastaveniu srdca (pozri časť 4.4).

Precitlivenosť

Reakcie precitlivenosti boli veľmi častými nežiaducimi reakciami v klinických štúdiách s Vyxeos liposomal. Najčastejšie hlásenými NR precitlivenosti boli vyrážky a väčšina z nich nebola závažná (38,9 %). Výskyt všetkých prípadov precitlivenosti bol 66,9 %; výskyt nezávažných prípadov precitlivenosti bol 66,4 %, z ktorých 38,9 % boli vyrážky; výskyt závažných prípadov precitlivenosti bol 1,1 %; frekvencia výskytu precitlivenosti, ktorá viedla k prerušeniu liečby bola 0. Frekvencia výskytu smrteľných prípadov precitlivenosti bola 0 (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pre Vyxeos liposomal u 38 pediatrických pacientov s relapsovanou AML v štúdiu AAML 1421 vyzeral byť vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému vo schválenej indikácii pre dospelých s novoliečenou AML liečených s Vyxeos liposomal (pozri

časť 4.2). Nežiaduce udalosti v štúdiu AAML 1421 pozorované u pediatrických pacientov, ktoré sa líšili od/boli závažnejšie ako nežiaduce udalosti pozorované u dospelých (čo potvrdzuje obmedzenia krížových porovnaní štúdií), zahŕňali makulopapulóznu vyrážku (47,4 %), predĺženie intervalu QT na EKG (28,9 %), skorý nástup kardiotoxicity (definovaného ako zníženie LVEF > 10 % na konečnú hodnotu LVEF < 50 % LVEF; 21,0 %), závažnú hypokalémiu (13,2 %), hyperglykémiu (7,9 %) a zvýšenie ALT (7,9 %). U 18,2 % týchto pediatrických pacientov bola pozorovaná hypertenzia.

Pre pediatrickú populáciu nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje bezpečnosti pre obdobie dlhšie, ako je obdobie trvania štúdie (26 mesiacov). Nie sú preto k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti pre pediatrickú populáciu, aby bolo možné určiť dlhodobú kardiotoxicitu Vyxeos liposomal, vrátane dlhodobej kardiotoxicity, keď sa používa v dávkach vyšších, ako je maximálna celoživotná kumulatívna dávka antracyklínu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa účinkov liečby s Vyxeos liposomal na rast a dospievanie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú osobitné skúsenosti v liečbe predávkovania u pacientov. Ak dôjde k predávkovaniu, predpokladá sa exacerbácia nežiaducich reakcií spojených s Vyxeos liposomal a v tom prípade sa má poskytnúť podporná liečba (vrátane protinfekčných látok, transfúzií krvi a krvných doštičiek, faktorov stimulujúcich kolónie a intenzívnej starostlivosti, podľa potreby) až kým sa pacient nezotaví. Pozorne monitorujte pacienta s priebehom času, či sa u neho/nej neprejavia známky kardiotoxicity, a poskytnite príslušnú podpornú liečbu podľa klinickej indikácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné cytostatiká, kombinácie cytostatík, cytarabín a daunorubicín, ATC kód: L01XY01.

Mechanizmus účinku

Vyxeos liposomal je lipozómová formulácia fixnej kombinácie daunorubicínu a cytarabínu v molárnom pomere 1:5. V pokusoch *in vitro* a *in vivo* bolo preukázané, že molárny pomer 1:5 maximalizuje synergistický protinádorový účinok u AML.

Daunorubicín má antimitotický a cytotoxický účinok, ku ktorému dochádza tvorbou komplexov s DNA, inhibíciou aktivity topoiizomerázy II, inhibíciou aktivity DNA polymerázy, vplyvom na reguláciu expresie génov, a produkciou voľných radikálov poškodzujúcich DNA.

Cytarabín je cytostatikum špecifické pre jednu fázu bunkového cyklu, účinkujúce na bunky iba počas S fázy bunkového delenia. Intracelulárne dochádza k premene cytarabínu na cytarabín-5-trisfosfát (ara-CTP), ktorý je aktívnym metabolitom. Mechanizmus účinku nie je úplne jasný, ale sa zdá, že ara-CTP účinkuje predovšetkým prostredníctvom inhibície syntézy DNA. Jeho začleňovanie do DNA a RNA môže tiež prispievať k cytotoxicite cytarabínu. Cytarabín je cytotoxický pre proliferujúce cicavce bunky v bunkovej kultúre.

Lipozómy Vyxeos liposomal vykazujú predĺžený biologický polčas v plazme po intravenóznei infúzii, kde viac ako 99 % daunorubicínu a cytarabínu v plazme zostáva enkapsulované v lipozómoch. Vyxeos liposomal prináša synergistickú kombináciu daunorubicínu a cytarabínu leukemickým bunkám počas dlhého obdobia. Na základe údajov na zvieratách sa predpokladá, že lipozómy Vyxeos liposomal sa hromadia a pretrvávajú vo vysokej koncentrácii v kostnej dreni, kde ich leukemické bunky

preferenčne vychytávajú nepoškodené, procesom aktívneho pohlcovania. U myši s leukémiou, leukemické bunky vychytávali lipozómy vo väčšej miere ako normálne bunky kostnej drene. Po internalizácii podstupujú lipozómy Vyxeos liposomal degradáciu, pričom uvoľňujú daunorubicín a cytarabín do vnútrobunkového prostredia, umožňujúc tak liekom, aby pôsobili svojím synergistickým cytostatickým účinkom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Vyxeos liposomal u dospelých v liečbe novodiagnostikovanej AML bola hodnotená v jednej kontrolovanej klinickej štúdií (štúdia 301) a účinnosť Vyxeos liposomal u pediatrických pacientov v liečbe relapsovanej AML bola hodnotená v jednej klinickej štúdií AAML 1421.

Štúdia 301 u pacientov s neliečenou vysokorizikovou AML

Štúdia 301 bola randomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia superiority v 3. fáze, s paralelným ramenom, ktorá hodnotila Vyxeos liposomal v porovnaní so štandardnou kombináciou cytarabínu a daunorubicínu (7+3) u 309 pacientov vo veku 60 až 75 rokov, s neliečenou vysokorizikovou AML. Do štúdie boli zapojení pacienti s nasledovnými podtypmi AML: postterapeutická AML (t-AML), AML s myelodysplastickým syndrómom (MDS AML) a AML s chronickou myelomonocytickou leukémiou (CMML AML) s dokumentovanou anamnézou MDS alebo CMML pred transformáciou na AML, a *de novo* AML so zmenami karyotypu charakteristickými pre myelodyspláziu (podľa kritérií WHO z roku 2008).

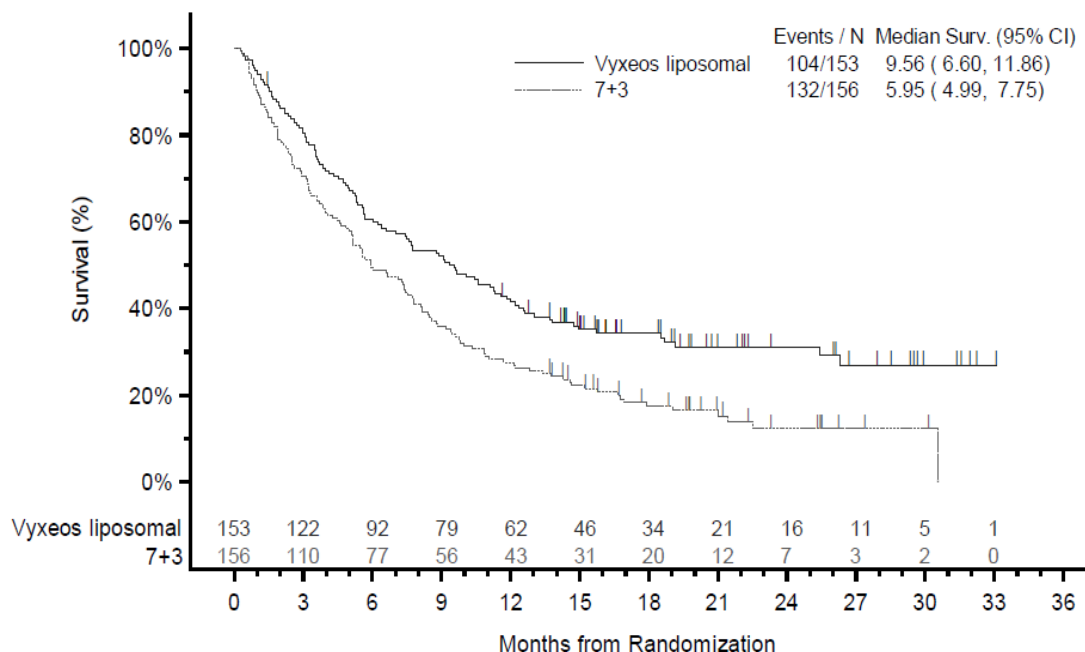
Štúdia pozostávala z 2 fáz: 1) liečebná fáza, počas ktorej pacienti dostali maximálne 2 indukčné a 2 konsolidačné liečebné cykly, a 2) následná fáza, ktorá sa začala 30 dní po poslednom indukčnom alebo konsolidačnom cykle a pokračovala maximálne 5 rokov od randomizácie. Počet indukcií a konsolidácií, ktoré pacient dostal, závisel od kompletnej odpovede (CR, Complete Response) alebo kompletnej odpovede s neúplným zotavením (CRi, Complete Response with incomplete recovery), ktoré boli potvrdené vyšetrením kostnej drene. Iba v klinických štúdiách bol Vyxeos liposomal 100 jednotiek/m²/deň (ekvivalentné 44 mg/100 mg/m²) podaný intravenózne počas 90 minút v 1., 3. a 5. deň pre prvú indukciu a v 1. a 3. deň pre pacientov, ktorým bola potrebná druhá indukcia. Druhá indukcia bola dôrazne odporúčaná pacientom, ktorí nedosiahli CR alebo CRi v prvom indukčnom cykle a bola povinná pre pacientov dosahujúcich viac ako 50 %-nú redukciu v percente blastov. Liečba transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT, haematopoietic stem cell transplantation) po remisii bola povolená buď namiesto konsolidačnej chemoterapie, alebo po jej ukončení. Pre konsolidačné cykly, iba v klinických štúdiách, dávka Vyxeos liposomal bola znížená na 65 jednotiek/m²/deň (ekvivalentné 29 mg/65 mg/m²) v 1. a 3. deň. V ramene 7+3, prvá indukcia pozostávala z cytarabínu 100 mg/m²/deň kontinuálnou infúziou v 1. až 7. deň, a daunorubicínu 60 mg/m²/deň v 1., 2. a 3. deň, kým druhá indukcia a konsolidácia cytarabínu bola podaná v 1. až 5. deň a daunorubicínu v 1. a 2. deň.

Na Vyxeos liposomal bolo randomizovaných 153 pacientov a na kontrolné rameno 7+3 bolo randomizovaných 156 pacientov. Randomizovaní pacienti mali medián veku 68 rokov (rozah 60 -75 rokov), 61 % boli muži, a 88 % mali výkonnostný stav podľa ECOG 0-1. Na začiatku malo 20 % t-AML, 54 % malo AML s predchádzajúcou hematologickou poruchou a 25 % malo *de novo* AML s cytogenetickými abnormalitami spojených s myelodyspláziou; 34 % pacientov bolo liečených v minulosti hypometylačnou látkou kvôli MDS; 54 % malo nepriaznivý karyotyp. Demografické charakteristiky a charakteristiky chorôb na začiatku štúdie boli vo všeobecnosti vyrovnané medzi ramenami štúdie. Mutácia FLT3 bolaidentifikovaná u 15 % (43/279) testovaných pacientov a mutácia NPM1 bola identifikovaná u 9 % (25/283) testovaných pacientov.

Primárnym ukazovateľom bolo celkové prežívanie merané od dátumu randomizácie po úmrtie bez ohľadu na príčinu. Vyxeos liposomal preukázal superioritu v celkovom prežívaní v populácii ITT (intention to treat, úmysel liečiť) v porovnaní s komparátorom, liečebným režimom 7+3 (Obrázok 1). Medián prežívania pre liečebnú skupinu s Vyxeos liposomal bol 9,56 mesiaca v porovnaní s 5,95 mesiaca pre liečebnú skupinu 7+3 (pomer rizika = 0,69, 95 % CI = 0,52, 0,90, obojstranný log-rank test p = 0,005).

Celková miera HSCT bola 34 % (52/153) v ramene s Vyxeos liposomal a 25 % (39/156) v kontrolnom ramene.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania, populácia ITT



Tabuľka 4: Výsledky účinnosti pre štúdiu 301

	Prípady / N Medián preživ. (95 % CI)	
	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
Celkové prežívanie		
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Pomer rizika (95 % IS)	0,69 (0,52, 0,90)	
hodnota p (obojsstranná) ^a	0,005	
Prežívanie bez udalosti		
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Pomer rizika (95 % IS)	0,74 (0,58, 0,96)	
hodnota p (obojsstranná) ^a	0,021	
Miera kompletnej odpovede		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)	1,69 (1,03, 2,78)	
hodnota p (obojsstranná) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	Mesiace po randomizácii	
		52 (33)
Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)	1,77 (1,11, 2,81)	
hodnota p (obojsstranná) ^b	0,016	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti (Confidence Interval); CR= kompletná odpoveď (Complete response); CRi= kompletná odpoveď s neúplným zotavením (Complete response with incomplete recovery)

^a hodnota p zo stratifikovaného log-rank testu, stratifikujúceho podľa veku a podtypu AML

^b hodnota p zo stratifikovaného Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného podľa veku a podtypu AML

60-mesačná nadväzujúca štúdia

60-mesačná miera celkového prežívania bola vyššia pre rameno s liečbou Vyxeos liposomal (18 %) v porovnaní s ramenom 7+3 (8 %). Pomer rizika bol 0,70, 95 % IS = 0,55; 0,91.

Pediatrická populácia

Relapsovaná AML

Účinnosť Vyxeos liposomal ako samostatného lieku bola hodnotená v štúdiu s jednou skupinou vo fáze 1/2 (AAML 1421) vykonanej na účely hodnotenia bezpečnosti a účinnosti Vyxeos liposomal u 38 pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku 1 – 21 rokov s AML s prvým relapsom. Skúšaná liečba pozostávala z jedného indukčného cyklu s Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m² podaného intravenózne počas 90 minút v 1., 3. a 5. deň nasledovaného fludarabínom, cytarabínom a G-CSF (FLAG) v cykle 2. Medián veku bol 11 rokov (rozsah 1 – 21 rokov). Osem (21 %) pacientov bolo vo veku 18 až 21 rokov. Pacienti, ktorým bol podaný ekvivalent vo výške > 450 mg/m² daunorubicínu, boli vylúčení zo štúdie.

Primárnym ukazovateľom bola celková miera odpovede (definovaná ako CR alebo CRp) po Vyxeos liposomal (cyklus 1), po ktorej nasledovalo FLAG (cyklus 2). Celková miera odpovede bola 68 % (90 % Clopper-Pearson, CI: 53 % až 80 %). Po cykle 1 malo 16 (43 %) pacientov odpoveď na liečbu CR + CRp vrátane 14 (38 %) pacientov, ktorí dosiahli CR, a na základe 7 pacientov s dostupnými údajmi o relapse bol medián trvania CR 284 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daunorubicínu a cytarabínu, podaných ako Vyxeos liposomal, bola skúmaná u dospelých pacientov, ktorí dostali dávku daunorubicínu 44 mg/m² a cytarabínu 100 mg/m² podanú ako 90-minútová intravenózna infúzia v 1., 3. a 5. deň. Farmakokinetika každého z liekov bola založená na celkovej koncentrácii v plazme (t.j. enkapsulovaný a neenkapsulovaný liek). Po dávke podanej v 5. deň, priemerná hodnota (% variačný koeficient [CV]) maximálnych koncentrácií v plazme (C_{max}) daunorubicínu bola 26,0 (32,7 %) µg/ml, a cytarabínu 62,2 (33,7 %) µg/ml. Priemerná hodnota (% CV) plochy pod krivkou (AUC, area under curve) počas jedného intervalu dávkovania pre daunorubicín bola 637 (38,4 %) µg.h/ml a pre cytarabín 1900 (44,3 %) µg.h/ml.

Keď sa daunorubicín a cytarabín podajú ako zložky Vyxeos liposomal, zdá sa, že lipozómy riadia ich distribúciu v tkanive a rýchlosti eliminácie; preto, kým nelipozómové lieky majú výrazne rozdielny klírens (CL), distribučný objem (V) a terminálny biologický polčas (t_{1/2}), Vyxeos liposomal spôsobuje konvergenciu týchto farmakokinetických parametrov.

Podiel akumulácie bol 1,3 pre daunorubicín a 1,4 pre cytarabín. V rozsahu dávok 1,3 mg/3 mg/m² až 59 mg/134 mg/m² (0,03- až 1,3-násobok schválenej odporúčanej dávky) sa nenašli žiadne dôkazy časovo-závislej kinetiky alebo veľkých odchýlok od dávkovej úmernosti.

Distribúcia

Distribučný objem (% CV) daunorubicínu je 6,6 l (36,8 %) a cytarabínu 7,1 l (49,2 %). Väzba na plazmatické bielkoviny nebola hodnotená.

Metabolizmus a biotransformácia

Podobne ako je tomu u nelipozómového daunorubicínu a cytarabínu, po uvoľnení z lipozómov Vyxeos liposomal sú daunorubicín aj cytarabín v tele vo veľkej miere metabolizované. Daunorubicín je prevažne katalyzovaný pečeňovou a mimopečeňovou aldoketoreduktázou a karbonylreduktázou na aktívny metabolit daunorubicinol. Cytarabín je metabolizovaný cytidíndeaminázou na inaktívny metabolit 1-β-D-arabínofuranozyluracil (AraU). Na rozdiel od nelipozómového daunorubicínu a cytarabínu, ktoré sú rýchlo metabolizované na príslušné metabolity, daunorubicín a cytarabín po podaní Vyxeos liposomal sú voľné bázy enkapsulované v lipozómoch. Profily závislosti koncentrácie v plazme od času získané od 13 až 26 pacientov, ktorí dostali Vyxeos liposomal 100 jednotiek/m² (čo sa rovná 44 mg/m² daunorubicínu a 100 mg/m² cytarabínu) v 1., 3. a 5. deň ukazujú, že priemerné pomery AUC_{last} metabolitu k pôvodnej látke pre daunorubicinol a AraU boli 1,79 % a 3,22 % z

AUC_{last} daunorubicínu a cytarabínu, v uvedenom poradí, čo znamená, že sú nižšie ako tie, ktoré sú bežne hlásené pre nelipozómové prípravky, ~40-60 % pre daunorubicinol:daunorubicín a ~80 % pre AraU:cytarabín. Nižšie percentá pomerov metabolitu k pôvodnej látke po podaní Vyxeos liposomal poukazujú na to, že väčšina celkového daunorubicínu a cytarabínu v krvnom obehú je uväznená v lipozómoch Vyxeos liposomal, kde nie sú dostupné enzýmom, ktoré ich metabolizujú.

Eliminácia

Vyxeos liposomal vykazuje predĺžený biologický polčas (% CV) 31,5 h (28,5 %) pre daunorubicín a 40,4 h (24,2 %) pre cytarabín s tým, že viac ako 99 % daunorubicínu a cytarabínu v plazme zostáva enkapsulované v lipozómoch. Klírens (% CV) je 0,16 l/h (53,3 %) pre daunorubicín a 0,13 l/h (60,2 %) pre cytarabín.

Daunorubicín a daunorubicinol vylúčené močom tvoria 9 % podanej dávky daunorubicínu, a cytarabín a AraU vylúčené močom predstavujú 71 % podanej dávky cytarabínu.

Osobitné populácie

V populačnej farmakokinetickej analýze neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na parametre klírensu a objemu daunorubicínu a cytarabínu na základe veku (1 až 81 rokov), pohlavia, rasy, telesnej hmotnosti, indexu telesnej hmotnosti a počtu bielych krviniek.

Pediatrická populácia

Priemerné expozície celkového daunorubicínu a cytarabínu normalizované na dávku pozorované po podaní dávky 59 mg/135 mg/m² u pediatrických pacientov boli porovnateľné s hodnotami daunorubicínu a cytarabínu pozorovanými po podaní dávky 44 mg/100 mg/m² u dospelých.

Populácia starších ľudí

Farmakokinetika Vyxeos liposomal u pacientov starších ako 85 rokov zatiaľ nebola vyhodnotená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

Na základe vyhradenej štúdie na vyhodnotenie vplyvu stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku Vyxeos liposomal a populačnej farmakokinetickej analýzy, ktorá použila údaje z klinických štúdií u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v klírense daunorubicínu alebo cytarabínu u pacientov s už prítomnou miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou východiskovou funkciou obličiek. Potenciálne účinky konečného štádia ochorenia obličiek liečeného dialýzou na farmakokinetiku daunorubicínu a cytarabínu, podaných ako Vyxeos liposomal, nie sú známe (pozri 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika celkového daunorubicínu a cytarabínu nebola zmenená u pacientov s hladinou bilirubínu ≤50 μmol/l. Farmakokinetika u pacientov s hladinou bilirubínu vyššou ako 50 μmol/l nie je známa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita opakovaných dávok Vyxeos liposomal bola testovaná v dvojcyklových štúdiách toxicity intravenózných infúzií s 28-dňovými obdobiami zotavovania na potkanoch a na psoch. K nežiaducim účinkom Vyxeos liposomal došlo na všetkých úrovniach dávkovania (nízke až žiadne bezpečnostné rozpätia na základe systémových expozícií), boli vo všeobecnosti zhodné s tými, ktoré sú zdokumentované pre nelipozómový daunorubicín a/alebo cytarabín, a zahrnovali hlavne gastrointestinálne a hematologické nálezy. Napriek tomu, že parametre centrálnej nervovej sústavy (CNS) a kardiovaskulárneho systému boli zahrnuté v týchto štúdiách, vzhľadom na pozorovanú morbiditu a mortalitu nebol k dispozícii dostatok informácií na uskutočnenie integrovaného vyhodnotenia bezpečnostnej farmakológie Vyxeos liposomal.

S Vyxeos liposomal neboli vykonané štúdie genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej a vývojovej toxicity. Sú však dostupné štúdie s jednotlivými liekmi.

Genotoxicita

Cytarabín alebo jeho aktívny metabolit Ara-C boli mutagénne (test bakteriálnej mutagenity) a klastogénne (chromozómové aberácie a výmena sesterských chromatidov (SCE) v ľudských leukocytoch) *in vitro* a *in vivo* (chromozómové aberácie a SCE test u hlodavcov). Cytarabín spôsobil transformáciu buniek embryí škrečka a potkaních buniek línie H43 *in vitro* a bol klastogénny voči bunkám v meióze. Daunorubicín bol mutagénny (test bakteriálnej mutagenity, test buniek kmeňa V79 škrečka) a klastogénny *in vitro* (CCRF–CEM ľudské lymfoblasty) a *in vivo* (SCE test v kostnej dreni myší).

Karcinogenita

Štúdie s cytarabínom neboli zistené. Zverejnené údaje s Ara-C (aktívny metabolit cytarabínu) neposkytli dôkazy o karcinogenite. Zverejnené údaje s daunorubicínom naznačujú možnú karcinogenitu u potkanov po podaní jednej dávky vo výške 5 alebo 10 mg/kg (0,68- až 1,4-násobok RHD na báze mg/m²). Pracovná skupina IARC (IARC 2000) zaradila daunorubicín do skupiny 2B (možno karcinogénne pre ľudí).

Reprodukčná a vývojová toxicita

Cytarabín bol embryotoxický u myší a teratogénny u potkanov, keď bol podaný počas organogenézy. Cytarabín tiež spôsobil abnormality hlavy spermií u myší a zhoršenie spermatogenézy u potkanov. Jedna dávka cytarabínu u potkanov, podaná v 14. deň gestácie, znížila prenatálnu a postnatálnu veľkosť mozgu a spôsobila trvalú poruchu schopnosti učiť sa. Daunorubicín bol embryotoxický a pri podaní počas obdobia organogenézy u potkanov spôsobil fetálne malformácie. Daunorubicín spôsobil atrofiu semenníkov a úplnú apláziu spermatocytov v semenotvorných tubuloch u psov.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Hodnotenie environmentálneho rizika preukázalo, že sa nepredpokladá, že Vyxeos liposomal by mal potenciál pretrvávajúť v životnom prostredí, bioakumulačný potenciál, alebo byť toxický pre životné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Distearoylfosfatidylcholín
Distearoylfosfatidylglycerol
Cholesterol
Glukonát med'natý
Trolamín (na úpravu pH)
Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

36 mesiacov

Stabilita rekonštituovanej suspenzie v injekčnej liekovke

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná 4 hodiny pri teplote 2°C až 8°C, pri skladovaní vo vzpriamenej polohe. Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda otvárania/rekonštitúcie/riedenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, obdobie a podmienky uskladňovania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

Stabilita zriedeného infúzneho roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná 4 hodiny pri teplote 2°C až 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda otvárania/rekonštitúcie/riedenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť ihneď.

Ak sa nepoužije ihneď, obdobie a podmienky uskladňovania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

Maximálny kombinovaný čas uchovávaného prípravku v injekčnej liekovke a rekonštituovaného prípravku zriedeného do infúzneho vaku je najviac 4 hodiny pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v chladničke (2°C – 8°C).

Injekčnú liekovku uchovávajú v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom. Uskladňujte vo vzpriamenej polohe.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka objemu 50 ml (sklo typu 1) so zátkou (chlórbutylová guma) a tesniacim krytom (hliník), s obsahom 44 mg daunorubicínu a 100 mg cytarabínu.

Jedno balenie obsahuje buď 1 injekčnú liekovku, 2 injekčné liekovky alebo 5 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vyxeos liposomal je cytotoxický liek. Je potrebné pridržiavať sa príslušných postupov na osobitné zaobchádzanie s liekom a jeho likvidáciu. Tento liek je určený iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky.

Pokyny na prípravu:

- Určite dávku a počet injekčných liekoviek Vyxeos liposomal na základe BSA individuálneho pacienta tak, ako bolo uvedené v časti 4.2.
- Vyberte potrebný počet injekčných liekoviek Vyxeos liposomal z chladničky a nechajte ich položené 30 minút, aby sa ich teplota vyrovnala izbovej teplote (15°C až 30°C).
- Potom rekonštituujte každú injekčnú liekovku s 19 ml sterilnej vody na injekcie použitím 20 ml injekčnej striekačky a potom ihneď zapojte 5-minútový časovač.
- Krúživým pohybom pozorne miešajte obsah injekčnej liekovky 5 minút, a jemne prevráťte injekčnú liekovku každých 30 sekúnd.
- Nezohrievajte, nepoužívajte trepačku (vortex), nepretrepávajú.
- Po rekonštitúcii ju nechajte odležať 15 minút.
- Rekonštituovaný prípravok má byť nepriehľadná, purpurová, homogénna disperzia, v podstate bez viditeľných častíc.
- Ak sa rekonštituovaný prípravok okamžite nezriedi do infúzneho vaku, uchovávajú ho v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 4 hodiny.

- Po tom, čo bol rekonštituovaný prípravok uchovávaný v injekčnej liekovke (najviac 4 hodiny pri teplote 2 °C až 8 °C) vo vzpriamenej polohe, sa rekonštituovaný prípravok musí okamžite zriediť na infúzny roztok a podať ako infúzia s dobou trvania 90 minút.
 - Rekonštituovaný prípravok v injekčnej liekovke a rekonštituovaný prípravok zriedený na infúzny roztok sú stabilné najviac 4 hodiny (maximálny kombinovaný čas uchovávania) v prípade uchovávania pri teplote 2 °C až 8 °C. Po skončení 4-hodinového obdobia stability rekonštituovaného prípravku v injekčnej liekovke nie je k dispozícii ďalšie 4-hodinové obdobie stability po zriedení príslušnej dávky z rekonštitovanej injekčnej liekovky na infúzny roztok.
 - 4-hodinové obdobie stability po zriedení rekonštituovaného prípravku do infúzneho vaku v prípade uchovávania pri teplote 2 °C až 8 °C nezahŕňa čas potrebný na rekonštitáciu alebo podanie infúzie s dobou trvania 90 minút.
 - Po skončení 4-hodinového obdobia stability sa musí zriedený infúzny roztok okamžite podať ako infúzia s dobou trvania 90 minút.
- Vypočítajte potrebný objem rekonštituovaného Vyxeos liposomal pomocou nasledovného vzorca:
 [potrebný objem (ml) = dávka daunorubicínu (mg/m²) x BSA pacienta (m²)/2,2 (mg/ml)].
 Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicínu a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabínu.
- Jemne prevráťte každú injekčnú liekovku 5-krát pred odobratím koncentráту na riedenie.
- Aseptickým postupom odoberte sterilnou injekčnou striekačkou vypočítaný objem rekonštituovaného Vyxeos liposomal z injekčnej liekovky/injekčných liekoviek a preneste ho do infúzneho vaku s obsahom 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného v koncentrácii 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % glukózy. V injekčnej striekačke môže zostať reziduálne množstvo prípravku. Nepoužitú časť zlikvidujte.
- Jemne prevráťte vak, aby sa roztok premiešal. Zriedenie rekonštituovaného prípravku má za výsledok modrofialovú, priesvitnú, homogénnu disperziu.
- Ak sa zriedený infúzny roztok okamžite nepoužije, uchovávajte ho v chladničke (2°C až 8°C) najviac 4 hodiny.
- Po vybratí z chladničky jemne prevráťte vak, aby sa roztok premiešal.

Pokyny na podanie

- Vyxeos liposomal nemiešajte ani nepodávajte ako infúziu s inými liekmi.
- Vyxeos liposomal podajte konštantnou intravenóznou infúziou počas 90 minút pomocou infúznej pumpy a prostredníctvom centrálného žilového katétra alebo periférne zavedeného centrálného katétra. Na intravenóznou infúziu Vyxeos liposomal je možné použiť líniový membránový filter za predpokladu, že minimálny priemer pórov filtra je viac alebo sa rovná 15 µm.
- Po podaní linku prepláchnite injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Tento liek môže predstavovať potenciálne riziko pre životné prostredie vzhľadom na cytotoxické a antimitotické účinky, ktoré môžu spôsobiť reprodukčné účinky. Všetky materiály použité na riedenie a podanie sa majú zlikvidovať v súlade s národnými postupmi na likvidáciu cytostatík. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIÍ

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1308/001 1 injekčná liekovka
EU/1/18/1308/002 2 injekčné liekovky
EU/1/18/1308/003 5 injekčných liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

5thFloor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
daunorubicín/cytarabín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 44 mg daunorubicínu a 100 mg cytarabínu.

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 2,2 mg/ml daunorubicínu a 5 mg/ml cytarabínu enkapsulované v lipozómoch

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: distearoylfosfatidylcholín, distearoylfosfatidylglycerol, cholesterol, glukonát meďnatý, trolamín a sacharózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentráту.

1 injekčná liekovka

2 injekčné liekovky

5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po zriedení.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce v škatuľke na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúce vo vzpriamenej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1308/001 1 injekčná liekovka
EU/1/18/1308/002 2 injekčné liekovky
EU/1/18/1308/003 5 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
daunorubicín/cytarabín
i.v.použitie po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Cytotoxické

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia Písomná informácia pre používateľa

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

daunorubicín a cytarabín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vyxeos liposomal a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Vyxeos liposomal
3. Ako vám bude podaný Vyxeos liposomal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vyxeos liposomal
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vyxeos liposomal a na čo sa používa

Čo je Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal patrí do skupiny liekov nazývanej cytostatiká, ktoré sa používajú v liečbe rakoviny. Obsahuje dve liečivá, nazývané daunorubicín a cytarabín, vo forme drobných častíc nazývaných lipozómy. Tieto liečivá účinkujú rozdielnymi spôsobmi a zabíjajú bunky rakoviny tak, že zabráňujú ich rastu a deleniu. Ich obalenie do lipozómov predlžuje ich účinok v tele a pomáha im dostať sa do buniek rakoviny a zabiť ich.

Na čo sa používa Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal sa používa na liečbu pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (nádorom bielych krviniek). Podáva sa vtedy, keď leukémia bola spôsobená predchádzajúcou liečbou (nazývaná postterapeutická akútna myeloidná leukémia) alebo keď v kostnej dreni dôjde k určitým zmenám (nazývaná akútna myeloidná leukémia s myelodysplastickými zmenami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na liečivá (daunorubicín alebo cytarabín) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Váš lekár vás bude monitorovať počas liečby. Predtým, ako vám podajú Vyxeos liposomal, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak máte v krvi nízky počet krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek (pred začiatkom liečby podstúpite vyšetrenie krvi). Ak sa toto vzťahuje na vás:
 - váš lekár vám môže tiež predpísať liek, ktorý vám pomôže zabrániť vzniku infekcie.
 - váš lekár vás počas liečby tiež skontroluje či nemáte infekciu .

- ak ste niekedy mali problém so srdcom alebo srdcový záchvat, alebo ste v minulosti užívali protinádorové lieky z triedy antracyklínov. Ak sa toto vzťahuje na vás, váš lekár môže skontrolovať vaše srdce pred začiatkom liečby a počas nej.
- ak si myslíte, že ste tehotná. Je potrebné, aby ste používali účinnú metódu antikoncepcie, aby ste sa (vy alebo vaša partnerka) vyhli otehotneniu počas liečby a počas 6 mesiacov od poslednej dávky.
- ak máte akékoľvek alergické reakcie (reakcie precitlivenosti). Váš lekár môže pozastaviť alebo ukončiť liečbu alebo znížiť rýchlosť podávania, ak dôjde k nejakej precitlivenosti.
- ak ste mali problémy s obličkami alebo pečeňou. Váš lekár vás bude sledovať počas liečby.
- ak ste niekedy mali ochorenie nazývané Wilsonova choroba alebo nejakú inú s medňou súvisiacu poruchu, keďže Vyxeos liposomal obsahuje zložku nazývanú glukonát meďnatý.
- ak máte dostať vakcínu.

Váš lekár vás bude sledovať z hľadiska vášho celkového zdravia počas liečby a tiež vám môže predpísať iné lieky na podporu liečby, či už pred Vyxeos liposomal, alebo s ním. Ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného vzťahuje na vás (alebo si tým nie ste istý/istá), poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako dostanete Vyxeos liposomal.

Deti a dospelí

Vyxeos liposomal sa neodporúča používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Vyxeos liposomal

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře. Je to preto, že Vyxeos liposomal môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov. Taktiež, iné lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku Vyxeos liposomal.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- lieky proti rakovine, ktoré môžu mať vplyv na srdce, akým je napríklad doxorubicín.
- lieky, ktoré môžu mať vplyv na pečeň.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Vyxeos liposomal počas tehotenstva, pretože môže byť škodlivý pre dieťa. Počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení používajte účinnú formu antikoncepcie. Ak otehotníte počas liečby, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Počas liečby s Vyxeos liposomal by ste nemali dojčiť, keďže tento liek môže byť škodlivý pre dieťa.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude tento liek podaný.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po užití Vyxeos liposomal sa môžete cítiť ospalý/ospalá alebo sa vám môže točiť hlava. Ak k tomu dôjde, nejazdite autom, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Ako vám bude podaný Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal vám musí podať lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú skúsenosti s liečbou akútnej myeloidnej leukémie (AML).

- Podáva sa ako kvapková infúzia do žily.
- Infúzia sa podáva počas jednej a pol hodiny (90 minút).

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám vypočítajú dávku lieku na základe vašej výšky a hmotnosti. Vaša liečba bude prebiehať v cykloch. Každý cyklus je podaný ako samostatná infúzia a môže sa podávať v odstupe niekoľkých týždňov.

Dostanete prvý cyklus liečby a váš lekár rozhodne, či dostanete ďalšie cykly liečby v závislosti od vašej odpovede na liečbu a prípadných vedľajších účinkov. váš lekár vyhodnotí, ako reagujete na liečbu po každom cykle.

- Počas prvého cyklu dostanete infúziu v 1., 3. a 5. deň.
- Počas ďalších cyklov dostanete infúziu v 1. a 3. deň. Ak je potrebné, toto sa zopakuje.

Počas liečby s Vyxeos liposomal váš lekár bude pravidelne vykonávať krvné testy, aby vyhodnotil ako reagujete na liečbu a aby skontroloval, či ju dobre znášate. váš lekár vám tiež môže skontrolovať činnosť srdca, keďže Vyxeos liposomal ju môže ovplyvniť.

Ak vám bolo podané viac Vyxeos liposomal, ako malo byť

Tento liek vám podá lekár alebo zdravotná sestra v nemocnici. Je nepravdepodobné, že vám ho bude podané príliš veľa, avšak ak máte akékoľvek obavy, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

Ak vynecháte stanovený termín

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru čo najskôr.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí (veľmi časté)

Vyxeos liposomal môže znížiť počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám, a tiež krvných buniek, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi (krvné doštičky), čo vedie ku krvácaniam, ako napríklad krvácanie z nosa alebo modriny. Vyxeos liposomal môže tiež spôsobiť srdcové problémy a poškodzovať srdcový sval.

Preto **musíte ihneď povedať svojmu lekárovi**, ak sa u vás vyskytne:

- horúčka, triaška, bolesť hrdla, kašeľ, ústne vredy alebo akékoľvek iné príznaky infekcie
- krvácanie alebo modriny bez poranenia
- bolesť v hrudníku alebo bolesť nôh
- pocit dýchavičnosti.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak máte ktorýkoľvek z horeuvedených vedľajších účinkov.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- pokles počtu krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi), čo môže spôsobiť modriny alebo krvácanie
- horúčka, často s inými príznakmi infekcie, vzhľadom na veľmi nízky počet bielych krviniek (febrilná neutropénia)
- pomalý, rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca, bolesť v hrudníku (čo môže byť prejavom infekcie)
- problémy so zrakom, rozmazané videnie
- bolesť alebo opuch tkaniva vystielajúceho tráviacu sústavu (mukozitída) alebo bolesť brucha, zápcha, strata chuti do jedla, hnačka, nauzea (nevoľnosť) alebo vracanie
- sčervenanie pokožky, vyrážky, bolesti svalov, bolesť hlavy, bolesť kostí, bolesť kĺbov, únava, celotelové opuchy vrátane opuchov rúk a nôh

- bolesť hlavy, točenie hlavy, zmätenosť, problémy so spánkom, úzkosť
- zlyhanie obličiek
- dýchavičnosť, kašeľ, tekutina v pľúcach
- svrbenie
- krvácanie
- zvýšený krvný tlak alebo pokles krvného tlaku
- triaška, nízka telesná teplota alebo vysoká telesná teplota
- zvýšené potenie

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- pokles počtu červených krviniek (anémia), čo vedie k únave a slabosti
- zlyhanie obličiek a výsledky vyšetrenia krvi mimo normy, zapríčinené masívnym zánikom rakovinových buniek (syndróm z rozpadu nádoru).
- žalúdočné kŕče alebo nadmerná plynatosť
- nadmerné potenie v noci
- vypadávanie vlasov

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- necitlivosť rúk a chodidiel a vyrážky na nich (palmárno-plantárna erytrodyzestézia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vyxeos liposomal

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2°C až 8°C).
- Injekčnú liekovku uchovávajte v škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Uchovávajte vo vzpriamenej polohe.
- Po rekonštitúcii sa injekčné liekovky majú uchovávať do 4 hodín v chladničke (2°C až 8°C), vo vzpriamenej polohe.
- Po zriedení sa roztok v infúzných vakoch má uchovávať do 4 hodín v chladničke (2°C až 8°C). Maximálny kombinovaný čas uchovávania rekonstituovaného prípravku v injekčnej liekovke vo vzpriamenej polohe a rekonstituovaného prípravku po rozriedení do infúzneho vaku nesmie presiahnuť 4 hodiny. 90 minút určených na podanie infúzie je navyše k najviac 4 hodinám času uchovávania.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek častice v zriedenom roztoku.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vyxeos liposomal obsahuje

- Liečivá sú daunorubicín a cytarabín. Jedna injekčná liekovka objemu 50 ml obsahuje 44 mg daunorubicínu a 100 mg cytarabínu.
- Po rekonštitúcii roztok obsahuje 2,2 mg/ml daunorubicínu a 5 mg/ml cytarabínu enkapsulované v liposómoch.

- Ďalšie zložky sú distearoylfosfatidylcholí, distearoylfosfatidylglycerol, cholesterol, glukonát meďnatý, trolamín a sacharóza.

Ako vyzerá Vyxeos liposomal a obsah balenia

Vyxeos liposomal je purpurový prášok na koncentrát na infúzny roztok, dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke.

Jedno balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku, 2 injekčné liekovky alebo 5 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Írsko

Tel: +353 1 968 1631

(miestne telefónne číslo na území Írska)

(mimo územia Írska môže byť účtovaný poplatok za medzinárodný hovor)

Email: medinfo-int@jazzpharma.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Vyxeos liposomal je cytotoxický liek. Je potrebné pridržiavať sa príslušných postupov na osobitné zaobchádzanie s liekom a jeho likvidáciu. Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Neobsahuje žiadne konzervačné látky. Nepoužitý objem sa nemá odkladať na podanie neskôr.

Pokyny na prípravu

- Určíte dávku a počet injekčných liekoviek Vyxeos liposomal na základe BSA individuálneho pacienta tak, ako bolo uvedené v časti 4.2.
- Vyberte potrebný počet injekčných liekoviek Vyxeos liposomal z chladničky a nechajte ich položené 30 minút, aby sa ich teplota vyrovnala izbovej teplote (15 °C až 30 °C).
- Potom rekonštituujte každú injekčnú liekovku s 19 ml sterilnej vody na injekcie použitím 20 ml injekčnej striekačky a potom ihneď zapojte 5-minútový časovač.
- Krúživým pohybom pozorne miešajte obsah injekčnej liekovky 5 minút, a jemne prevráťte injekčnú liekovku každých 30 sekúnd.
- Nezohrievajte, nepoužívajte trepačku (vortex), nepretrepávajte.
- Po rekonštitúcii nechajte odležať 15 minút.
- Rekonštituovaný prípravok má byť nepriehľadná, purpurová, homogénna disperzia, v podstate bez viditeľných častíc.

- Ak sa rekonštituovaný prípravok okamžite nezriedi do infúzneho vaku, uchovávajte ho v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 4 hodiny.
- Po tom, čo bol rekonštituovaný prípravok uchovávaný v injekčnej liekovke (najviac 4 hodiny pri teplote 2 °C až 8 °C) vo vzpriamenej polohe, sa rekonštituovaný prípravok musí okamžite zriediť na infúzny roztok a podať ako infúzia s dobou trvania 90 minút.
 - Rekonštituovaný prípravok v injekčnej liekovke a rekonštituovaný prípravok zriedený na infúzny roztok sú stabilné najviac 4 hodiny (maximálny kombinovaný čas uchovávania) v prípade uchovávania pri teplote 2 °C až 8 °C. Po skončení 4-hodinového obdobia stability rekonštituovaného prípravku v injekčnej liekovke nie je k dispozícii ďalšie 4-hodinové obdobie stability po zriedení príslušnej dávky z rekonštituovanej injekčnej liekovky na infúzny roztok.
 - 4-hodinové obdobie stability po zriedení rekonštituovaného prípravku do infúzneho vaku v prípade uchovávania pri teplote 2 °C až 8 °C nezahŕňa čas potrebný na rekonštitúciu alebo podanie infúzie s dobou trvania 90 minút.
 - Po skončení 4-hodinového obdobia stability sa musí zriedený infúzny roztok okamžite podať ako infúzia s dobou trvania 90 minút.
- Vypočítajte potrebný objem rekonštituovaného Vyxeos liposomal pomocou nasledovného vzorca:

$$[\text{potrebný objem (ml)} = \text{dávka daunorubicínu (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA pacienta (m}^2\text{)/2,2 (mg/ml)}].$$
 Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicínu a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabínu.
- Jemne prevráťte každú injekčnú liekovku 5-krát pred odobratím koncentráту na riedenie.
- Aseptickým postupom odoberte sterilnou injekčnou striekačkou vypočítaný objem rekonštituovaného Vyxeos liposomal z injekčnej liekovky/injekčných liekoviek a preneste ho do infúzneho vaku s obsahom 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného v koncentrácii 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % glukózy. V injekčnej striekačke môže zostať reziduálne množstvo prípravku. Nepoužitú časť zlikvidujte.
- Jemne prevráťte vak, aby sa roztok premiešal. Zriedenie rekonštituovaného prípravku má za výsledok tmavo purpurovú, priesvitnú, homogénnu disperziu.
- Ak sa zriedený infúzny roztok okamžite nepoužije, uchovávajte ho v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 4 hodiny.
- Po vybratí z chladničky jemne prevráťte vak, aby sa roztok premiešal.

Pokyny na podanie

- Vyxeos liposomal nemiešajte ani nepodávajte ako infúziu s inými liekmi.
- Vyxeos liposomal podajte konštantnou intravenóznou infúziou počas 90 minút pomocou infúznej pumpy prostredníctvom centrálného žilového katétra alebo periférne zavedeného centrálného katétra. Na intravenóznou infúziu Vyxeos liposomal je možné použiť líniový membránový filter za predpokladu, že minimálny priemer pórov filtra je viac alebo sa rovná 15 µm.
- Po podaní linku prepláchnite injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia

Tento liek môže predstavovať potenciálne riziko pre životné prostredie vzhľadom na cytotoxické a antimitotické účinky, ktoré môžu spôsobiť reprodukčné účinky. Všetky materiály použité na riedenie a podanie sa majú zlikvidovať v súlade s národnými postupmi na likvidáciu cytostatík. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky.