

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 44 mg daunorubicint és 100 mg citarabint tartalmaz.

Feloldást követően az oldat 2,2 mg/ml daunorubicint és 5 mg/ml citarabint tartalmaz fix kombinációban (1 : 5 moláris arányban) liposzómatokba zárva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Lila színű, liofilizált pogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vyxeos liposomal újonnan diagnosztizált, kezeléssel összefüggő akut myeloid leukaemiában (t-AML) vagy myelodysplasiás változásokkal járó akut myeloid leukaemiában (AML-MRC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vyxeos liposomal-kezelést kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos kezdheti el és felügyelheti.

A Vyxeos liposomal adagolása eltér a daunorubicin és a citarabin injekció adagolásától, és tilos felcserélni más daunorubicin és/vagy citarabin tartalmú készítménnyel (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A Vyxeos liposomal adagolását a beteg testfelszínének területe alapján kell meghatározni, és az alábbi rend szerint kell végezni:

1. táblázat: A Vyxeos liposomal adagolási rendje

Terápia	Adagolási rend
Első indukció	daunorubicin 44 mg/m ² és citarabin 100 mg/m ² az 1., a 3. és az 5. napon
Második indukció	daunorubicin 44 mg/m ² és citarabin 100 mg/m ² az 1. és a 3. napon
Konszolidáció	daunorubicin 29 mg/m ² és citarabin 65 mg/m ² az 1. és a 3. napon

Ajánlott adagolási rend a remisszió indukciójához

Az intravénásan, 90 perc alatt beadott Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m² ajánlott adagolási rendje:

- az 1., a 3. és az 5. napon első indukciós kezelési kúraként
- az 1. és 3. napon következő indukciós kezelési kúraként, szükség esetén.

Az újabb indukciós kúra olyan betegeknél alkalmazható, akiknél nem tapasztalható betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás. Előfordulhat, hogy a normál megjelenésű csontvelő eléréséhez egynél több indukciós kúrára van szükség. Az előző indukciós kúra utáni felépülést követően végzett csontvelővizsgálat eredménye alapján dönthető el, hogy szükség van-e további indukciós kúrára. A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös, vagy a betegség progressziójának megjelenéséig, de legfeljebb 2 indukciós kúráig.

Ajánlott adagolási rend a konszolidációhoz

Az első konszolidációs ciklust a legutóbbi indukció elindítása után 5–8 héttel kell alkalmazni.

A Vyxeos liposomal ajánlott adagolási rendje 29 mg/65 mg/m² intravénásan, 90 perc alatt beadva:

- az 1. és a 3. napon alkalmazott újabb konszolidációs kezelési kúrákként, szükség esetén.

A konszolidációs kezelés azoknál a remisszióba került betegek számára ajánlott, akiknél az abszolút neutrophilszám (ANC) 500/μl-re, a thrombocytaszám pedig 50 000/μl-nél nagyobb értékre állt vissza, és nem áll fenn elfogadhatatlan toxicitás. Újabb konszolidációs kúra olyan betegeknél alkalmazható, akiknél nem mutatható ki betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás az első konszolidációs kezelés elindítását követő 5-8 héten belül. A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös, vagy a betegségprogresszió megjelenéséig, de legfeljebb 2 konszolidációs kúráig.

Ajánlott dózismódosítások kezelés alatt

A betegeknél monitorozni kell a hematológiai választ és a toxicitást.

A készítmény adagolását későbbre kell halasztani vagy végleg abba kell hagyni, ha szükséges, az alábbiakban leírtak szerint.

A hányinger és hányás megelőzésére a betegek premedikációt kaphatnak. A Vyxeos liposomal-kezelés elindítása előtt antihyperuricaemiás kezelés (pl. allopurinol) alkalmazása mérlegelendő.

Túlérzékenység

Enyhe túlérzékenységi tünetek (például enyhe kipirulás, bőrkivetés, viszketés) előfordulása esetén a kezelést le kell állítani, és biztosítani kell a beteg felügyeletét, ideértve a vitális paraméterek monitorozását is. Miután a tünetek megszűntek, a kezelést lassan el kell újra indítani, felére csökkentve az infúzió sebességét, továbbá be kell adni (20–25 mg) intravénás difenhidramint és (10 mg) intravénás dexametazont.

Közepesen súlyos túlérzékenységi tünetek (pl. közepesen súlyos kiütés, kipirulás, enyhe dyspnoe, mellkasi diszkomfortérzés) előfordulása esetén a kezelést le kell állítani. Intravénás difenhidramint (20-25 mg vagy ezzel egyenértékű) és intravénás dexametazont (10 mg) kell alkalmazni. Az infúziót nem szabad újraindítani. A beteg ismételt kezelése során a Vyxeos liposomal-t azonos dózisban és azonos sebességgel kell beadni, premedikáció alkalmazása mellett.

Súlyos/életveszélyes túlérzékenységi reakciók (pl. vazopresszor terápiát igénylő hypotensio, angiooedema, hörgőtágító kezelést igénylő légzési distressz, generalizált urticaria) esetén a kezelést le kell állítani. Intravénás difenhidramint (20–25 mg) és dexametazont (10 mg) kell alkalmazni, szükség esetén epinefrinnel (adrenalin) vagy hörgőtágítókkal kiegészítve. Az infúziót tilos újraindítani, és a beteget tilos újrakezelni. A Vyxeos liposomal-kezeléseket végleg abba kell hagyni. A betegeket a tünetek elmúlásáig monitorozni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Cardiotoxicitás

A cardialis funkciót ajánlott felmérni a kezelés elindítása előtt, különösen az olyan betegeknél, akiknél nagy a cardialis toxicitás kockázata. A Vyxeos liposomal-kezelést meg kell szakítani, ha a betegnél cardiomyopathia jelei vagy tünetei jelentkeznek, kivéve, ha a terápia előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Kihagyott dózis

Ha kimarad a Vyxeos liposomal egy tervezett dózisa, a dózist mihamarabb be kell adni és az adagolási rendet ennek megfelelően módosítani kell, a kezelési időközök betartásával.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe (kreatinin-clearance [CrCL]: 60-89 ml/perc a Cockcroft–Gault-féle egyenlet [C-G] alapján), közepesen súlyos (CrCL: 30-59 ml/perc) vagy súlyos (CrCL < 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A Vyxeos liposomal dialízissel kezelt végstádiumú vesebetegségben történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra, ha a beteg bilirubinszintje 50 µmol/l vagy ennél alacsonyabb. A Vyxeos liposomal 50 µmol/l-nél magasabb bilirubinszinthez vezető májkárosodásban történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a Vyxeos liposomal kizárólag akkor alkalmazható, ha az előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Idősek

Idős betegeknél (≥ 65 éves életkor) nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A jóváhagyott javallatokon túl a Vyxeos liposomal-t relabált AML-ben szenvedő gyermek és fiatal felnőtt (1–21 éves) betegek körében vizsgálták. Ezen vizsgálatok korlátozott volumene miatt nem vonható le egyértelműen az a következtetés, hogy az alkalmazással járó előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan javaslat nem tehető.

Az alkalmazás módja

A Vyxeos liposomal kizárólag intravénásan alkalmazható. Intramuscularisan, intrathecalisan vagy subcutan tilos alkalmazni.

A Vyxeos liposomal-t intravénás infúzióban kell beadni 90 perc alatt. Ügyelni kell az extravasatio elkerülésére, ami a szövetek nekrozisát okozhatja.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni nagyfokú túlérzékenység az anamnézisben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Daunorubicint és/vagy citarabint tartalmazó egyéb készítmények

A Vyxeos liposomal nem helyettesíthető vagy cserélhető más daunorubicin és/vagy citarabin tartalmú készítményekkel. A farmakokinetikai paraméterekkel kapcsolatos lényeges különbségek miatt a Vyxeos liposomal-ra vonatkozó adagolási és ütemezési ajánlások eltérnek a daunorubicin-hidroklorid injekcióra, a citarabin injekcióra, a daunorubicin-citrát liposzómás injekcióra és a citarabin liposzómás

injekcióra vonatkozó ajánlásoktól. Az adagolási hibák elkerülése érdekében beadás előtt ellenőrizni kell a gyógyszer nevét és dózisát.

Súlyos myelosuppressio

Terápiás Vyxeos liposomal-adag alkalmazása után beszámoltak súlyos myelosuppressio kialakulásáról (halálos kimenetelű fertőzéseket és vérzéses eseményeket is ideértve). Vyxeos liposomal-kezelésben részesült betegeknél előfordultak súlyos thrombocytopeniával összefüggésbe hozható, súlyos vagy halálos kimenetelű vérzéses események, a halálos kimenetelű központi idegrendszeri vérzéseket is ideértve. A Vyxeos liposomal-kezelés előtt vérképet kell készíteni, és a betegeket gondosan nyomon kell követni a kezelés alatt a myelosuppressio miatt bekövetkező esetleges klinikai szövődmények kimutatása érdekében. A Vyxeos liposomal hosszú felezési ideje miatt az abszolút neutrophilszám és a thrombocytaszám normalizálódása elhúzódhat a plazmában, ami további monitorozást tesz szükségessé.

Profilaktikusan fertőzésellenes (antibakteriális, vírusellenes, gombaellenes) gyógyszerek alkalmazhatók a súlyos neutropeniás időszakban, amíg az abszolút neutrophilszám el nem éri vagy meg nem haladja az 500/μl értéket. Myelosuppressiók szövődmények előfordulása esetén megfelelő támogató kezelést, például fertőzésellenes gyógyszereket, kolóniastimuláló faktorokat, transzfúziókat kell alkalmazni. A vérképet rendszeresen ellenőrizni kell, amíg helyre nem áll (lásd 4.8 pont).

Cardiotoxicitás

A cardiotoxicitás az antraciklin-kezelés ismert kockázata. A korábbi antraciklin-kezelések (ideértve azokat a betegeket, akik korábban megkapták a doxorubicin vagy daunorubicin-hidroklorid ajánlott maximális kumulatív dózisait), a meglévő szívbetegség (ideértve a károsodott cardialis funkciót is), a mediastinum megelőző sugárkezelése vagy a cardiotoxicus készítmények egyidejű alkalmazása növelheti a daunorubicin okozta cardialis toxicitás kockázatát.

Két egykaros vizsgálatban, amelyek keretében 65, relabált vagy refrakter AML-ben szenvedő, korábban antraciklin-kezelésben részesült gyermeket kezeltek a Vyxeos liposomal egyetlen indukciós ciklusával (1. ciklus), szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek előfordulását figyelték meg (többek között sinus tachycardiát, QT-megnyúlást és csökkent ejekciós frakciót). A gyermekek körében végzett, antraciklin-/antrakinon-kezeléssel kapcsolatos egyéb hosszú távú vizsgálatok szintén arra engednek következtetni, hogy sok évnyi lappangási idő elteltével pangásos cardiomyopathia alakulhat ki (lásd 4.8. pont).

Az 550 mg/m² értéket meghaladó nem liposzomális daunorubicin kumulatív dózisok a kezeléssel összefüggő pangásos szívelégtelenség megnövekedett incidenciájával társulhatnak. Úgy tűnik, hogy ez a határérték ennél is alacsonyabb (400 mg/m²) azoknál a betegeknél, akik a mediastinum sugárkezelésén estek át. A kumulatív Vyxeos liposomal-dózisok és a cardiotoxicitás kockázata közötti kapcsolatot nem vizsgálták. A teljes kumulatív daunorubicin-expozíciót az alábbi táblázat ismerteti.

2. táblázat: Kumulatív daunorubicin-expozíció Vyxeos liposomal-kezelési kúránként

Terápia	Daunorubicin/adag	Adagok száma kezelési kúránként	Daunorubicin/kúra
Első indukció	44 mg/m ²	3.	132 mg/m ²
Második indukció	44 mg/m ²	2.	88 mg/m ²
Egyes konszolidációs kezelések	29 mg/m ²	2.	58 mg/m ²

A kezelés elkezdése előtt ajánlott felmérni a beteg cardialis állapotát elektrokardiogram (EKG) és többszörösen kapuzott radionuklid angiográfia (MUGA) vagy echocardiographia (ECHO) elvégzésével, különösen a cardiotoxicitás szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeknél. A cardialis funkciót szorosan monitorozni kell.

A Vyxeos liposomal-kezelést meg kell szakítani a szívfunkció romlása esetén, kivéve, ha a kezelés elkezdésével vagy folytatásával járó előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Fogamzásgátlás és terhesség

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy kerüljék a teherbeesést a Vyxeos liposomal alkalmazása alatt. A nemzőképes férfibetegeknek és a fogamzóképes nőbetegeknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 6 hónapig a Vyxeos liposomal utolsó dózisát követően (lásd 4.6 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A daunorubicin és citarabin alkalmazásával kapcsolatban beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról, az anaphylaxiás reakciókat is ideértve.

Közepesen súlyos túlérzékenységi tünetek (pl. közepesen súlyos kiütés, kipirulás, enyhe dyspnoe, mellkasi diszkomfortérzés) előfordulása esetén a kezelést le kell állítani. Intravénás difenhidramint (20–25 mg vagy ezzel egyenértékű) és intravénás dexametazont (10 mg) kell alkalmazni. Az infúziót nem szabad újraindítani. A beteg ismételt kezelése során a Vyxeos liposomal-t azonos dózisban és azonos sebességgel kell beadni, premedikáció alkalmazása mellett.

Súlyos/életveszélyes túlérzékenységi reakciók (pl. vazopresszor terápiát igénylő hypotensio, angiooedema, hörgőtágító kezelést igénylő légzési distressz, generalizált urticaria) esetén a kezelést le kell állítani. Intravénás difenhidramint (20–25 mg) és dexametazont (10 mg) kell alkalmazni, szükség esetén epinefrinnel (adrenalin) vagy hörgőtágítókkal kiegészítve. Az infúziót nem szabad újraindítani, az ismételt kezelést pedig nem szabad újból megkísérlni. A Vyxeos liposomal-kezeléseket véglegesen meg kell szakítani. A betegeket a tünetek elmúlásáig monitorozni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Szöveti necrosis

A daunorubicin lokális szöveti necrosist okozott a gyógyszer extravasációja helyén. A Vyxeos liposomal-lal végzett klinikai vizsgálatokban egy extravasációs esemény fordult elő, melynek során azonban necrosis kialakulását nem tapasztalták. A Vyxeos liposomal beadása alatt körültekintően kell eljárni, a gyógyszer extravasációjának elkerülése érdekében. A Vyxeos liposomal kizárólag intravénásan adható be. Intramuscularisan, intrathecalisan vagy subcutan nem alkalmazható (lásd 4.2 pont).

A máj- és a vesefunkció értékelése

A májkárosodás fokozhatja a daunorubicinnal és citarabinnal kapcsolatos toxicitás kockázatát. A májfunkciót ajánlott meghatározni hagyományos klinikai laboratóriumi vizsgálatok segítségével a Vyxeos liposomal beadása előtt és rendszeresen a kezelés alatt. A Vyxeos liposomal 50 µmol/l-nél magasabb kiindulási bilirubinszint esetén vagy dialízissel kezelt végstádiumú vesebetegségben történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a Vyxeos liposomal kizárólag akkor alkalmazható, ha az előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A leukémiás sejtek gyors lízise következtében a Vyxeos liposomal hyperuricaemiához vezethet. A vér húgysavszintjét ellenőrizni kell, és megfelelő kezelést kell alkalmazni hyperuricaemia kialakulása esetén.

Wilson-kór vagy más rézzel kapcsolatos rendellenesség a kórelőzményben

A készítmény 100 mg réz-glükonátot tartalmaz injekciós üvegenként, ami 14 mg elemi réznek felel meg. Az olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében Wilson-kór vagy más rézzel kapcsolatos rendellenesség szerepel, a Vyxeos liposomal kizárólag akkor alkalmazható, ha az előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 6.1 pont). A Vyxeos liposomal-kezelést meg kell szakítani, ha a betegnél az akut réztoxicitás jelei vagy tünetei jelentkeznek.

Immunszuppresszív hatások / Megnövekedett fogékonyság a fertőzésekkel szemben

Az élő vagy élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcinák beadása kemoterápiás szerek által legyengített immunrendszerű betegeknél súlyos vagy halálos kimenetelű fertőzéseket okozhat. A Vyxeos liposomal-t kapó betegeknél kerülni kell az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazását. Előlt vagy inaktivált kórokozókat tartalmazó vakcinák beadhatók, de előfordulhat, hogy mérsékelt lesz az oltásra adott reakció.

Gastrointestinalis mucositis és hasmenés

Figyelembe kell venni, hogy az egyidejűleg *per os* alkalmazott gyógyszerek felszívódását jelentős mértékben befolyásolhatja az intenzív kemoterápiával összefüggésben gyakran kialakuló gastroenteritis mucositis és/vagy hasmenés.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a Vyxeos liposomal-lal. A daunorubicin és citarabin a Vyxeos liposomal gyógyszerformájában történő beadása előreláthatóan csökkenti az interakciók lehetséges előfordulását, mivel a daunorubicin és a citarabin szisztémás szabad koncentrációi sokkal alacsonyabbak, mint nem liposzomális gyógyszerformák alkalmazása esetén.

Cardiotoxicus szerek

Cardiotoxicus szerek egyidejű alkalmazása növelheti a cardiotoxicitás kockázatát. A cardiotoxicitás kockázata fokozódik, ha a Vyxeos liposomal-t olyan betegeknél alkalmazzák, akik korábban doxorubicint kaptak (lásd 4.4 pont). A Vyxeos liposomal-t tilos más cardiotoxicus szerekkel kombinációban alkalmazni, kivéve, ha a beteg cardialis funkcióját szorosan monitorozzák.

Hepatotoxikus szerek

A hepatotoxikus gyógyszerek károsíthatják a májfunkciót és fokozhatják a toxicitást. Mivel a daunorubicin a májban metabolizálódik, a májfunkció egyidejűleg alkalmazott terápia hatására történő megváltozása befolyásolhatja a Vyxeos liposomal anyagcseréjét, farmakokinetikáját, terápiás hatásosságát és/vagy toxicitását (lásd 5.2 pont). Ha a Vyxeos liposomal-t hepatotoxikus gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, a májfunkciót gyakrabban kell ellenőrizni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A terhesség lehetőségének kizárása érdekében a fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni a Vyxeos liposomal-kezelés elkezdése előtt. Mind a fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfibetegeknek, mind a nőbetegeknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Vyxeos liposomal-kezelés alatt és az utolsó dózis alkalmazását követően 6 hónapig.

Terhesség

A Vyxeos liposomal terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletekből származó adatok és hatásmechanizmusa alapján a Vyxeos liposomal alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a kezelést, és indokolja a magzatot érintő lehetséges kockázatot (lásd 5.3 pont).

Ha a gyógyszert terhesség ideje alatt alkalmazzák, vagy a beteg a Vyxeos liposomal-kezelés idején teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális veszélyekről. Az olyan magzatoknál és újszülötteknél, akiknek az édesanyja kezelésben részesült a terhesség ideje alatt, mindenképpen ajánlott kardiológiai vizsgálatot végezni, és vérképet készíteni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Vyxeos liposomal kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel a szoptatott gyermekeknél a Vyxeos liposomal súlyos mellékhatásokhoz vezethet, a nőknek azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassanak a Vyxeos liposomal-kezelés ideje alatt.

Termékenység

Az állatkísérletekből származó eredmények alapján a Vyxeos liposomal-kezelés károsíthatja a férfiak termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vyxeos liposomal kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Vyxeos liposomal alkalmazása mellett beszámoltak fáradékonyság és szédülés kialakulásáról. Emiatt óvatosan kell eljárni gépjárművezetés és gépek kezelése esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban előforduló gyógyszer mellékhatások (ADR-ek) a következők voltak: túlérzékenység, a bőrkiütést is ideértve (66,9%), lázas neutropenia (63,5%), oedema (52,3%), hasmenés/colitis (49,9%), mucositis (49,9%), fáradékonyság (46,4%), csont- és izomrendszeri fájdalom (44,5%), hasi fájdalom (36,3%), étvágycsökkenés (33,9%), köhögés (33,9%), fejfájás (32,3%), hidegrázás (31,2%), szívritmuszavar (30,4%), láz (29,6%), alvászavarok (25,1%) és hypotensio (23,7%).

A leggyakrabban előforduló legsúlyosabb gyógyszer mellékhatások a fertőzés (58,7%), a cardiotoxicitás (18,7%) és a vérzés (13,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a gyógyszer mellékhatásokat a fő klinikai vizsgálatok bármelyikében megfigyelt legnagyobb gyakoriságnak megfelelő kategóriákba soroltuk.

A gyakoriságot a következőképpen határoztuk meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka: ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A 3-5. fokú mellékhatások besorolására rendelkezésre áll az NCI (Amerikai Nemzeti Ráktudományi és Egészségügyi Központ) egy átfogó listája, az NCI CTCAE (az Amerikai Nemzeti Ráktudományi és Egészségügyi Központ nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai). A toxicitás lehet enyhe (1. fokú), közepesen súlyos (2. fokú), súlyos (3. fokú) vagy életveszélyes (4. fokú), az érintett szervrendszernek megfelelő specifikus paraméterekkel. Az egyes kritériumok esetében a halál (5. fokú) a halálos kimenetelt jelöli.

3. táblázat: Klinikai vizsgálatokban Vyxeos liposomal-lal kezelt betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások (n = 375)

Szervrendszer-kategória	Gyógyszer mellékhatások / gyakoriság (%)	3-5. fokú gyógyszer mellékhatások / gyakoriság (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	<u>Nagyon gyakori</u> Fertőzés (78,1)	<u>Nagyon gyakori</u> Fertőzés (58,7)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Lázzal járó neutropenia (63,5) <u>Gyakori</u> Thrombocytopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anaemia (3,2)	<u>Nagyon gyakori</u> Lázzal járó neutropenia (62,4) <u>Gyakori</u> Thrombocytopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anaemia (2,1)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Túlérzékenység (bőrkiütést is ideértve) (66,9)	<u>Gyakori</u> Túlérzékenység (bőrkiütést is ideértve) (9,1)

Szervrendszer-kategória	Gyógyszermellékhatások / gyakoriság (%)	3-5. fokú gyógyszermellékhatások / gyakoriság (%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori Tumorlízis szindróma (7,5)	Gyakori Tumorlízis szindróma (2,7)
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori Alvászavarok (25,1) Szorongás (17,3) Delírium (15,5)	Gyakori Delírium (2,4) Nem gyakori Alvászavarok (0,5)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Fejfájás (32,3) Szédülés (23,2)	Gyakori Fejfájás (1,1) Nem gyakori Szédülés (0,8)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori Látásromlás (10,4)	Nem gyakori Látásromlás (0,3)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori Cardiotoxicitás (72) Arrhythmia ^a (30,4) Mellkasi fájdalom (17,6)	Nagyon gyakori Cardiotoxicitás (18,7) Gyakori Arrhythmia ^a (4,3) Mellkasi fájdalom (1,9)
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori Vérzés (69,1) Hypotensio (23,7) Hypertensio (17,3)	Nagyon gyakori Vérzés (13,1) Gyakori Hypertensio (6,9) Hypotensio (4,5)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Dyspnoe (36,5) Köhögés (33,9) Pleurális folyadékgyülem (13,9)	Nagyon gyakori Dyspnoe (13,1) Nem gyakori Pleurális folyadékgyülem (0,8)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hányinger (51,7) Hasmenés/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Székrekedés (42,7) Hasi fájdalom (36,3) Étvágycsökkenés (33,9) Hányás (27,7) Gyakori Dyspepsia (9,6)	Gyakori Hasmenés/colitis (6,1) Hasi fájdalom (2,9) Mucositis (2,1) Étvágycsökkenés (1,6) Székrekedés (1,1) Hányinger (1,1) Nem gyakori Dyspepsia (0,5) Hányás (0,3)

Szervrendszer-kategória	Gyógyszermellékhatások / gyakoriság (%)	3-5. fokú gyógyszermellékhatások / gyakoriság (%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Viszketés (17,3) Hyperhidrosis (10,1) Gyakori Éjszakai izzadás (8,3) Alopecia (3,2) Nem gyakori Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (0,8)	Nem gyakori Hyperhidrosis (0,3)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Csont- és izomrendszeri fájdalom (44,5)	Gyakori Csont- és izomrendszeri fájdalom (5,1)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Veseelégtelenség (10,4)	Gyakori Veseelégtelenség (6,4)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Oedema (52,3) Fáradékonyság (46,4) Hidegrázás (31,2) Láz (29,6)	Nagyon gyakori Fáradékonyság (10,4) Gyakori Láz (3,2) Oedema (2,7) Nem gyakori Hidegrázás (0,3)

^a Az arrhythmia csoportba tartozik a pitvarfibrilláció és a bradycardia, a leggyakrabban jelentett arrhythmia pedig a tachycardia volt

Válogatott mellékhatások leírása

Fertőzések

A Vyxeos liposomal hatására kialakuló neutropenia miatt a különböző fertőzéstípusok nagyon gyakori gyógyszermellékhatások voltak. A pneumonia, a sepsis és a bacteriaemia voltak a klinikai vizsgálati betegcsoportokban leggyakrabban megfigyelt súlyos fertőzőes gyógyszermellékhatások. A fertőzőes események incidenciája 78,1% volt. A nem súlyos fertőzőes események incidenciája 73,1%, a súlyos fertőzőes események incidenciája 28,5% volt. A kezelés megszakításához vezető fertőzőes események incidenciája 0,5% volt. A halálos kimenetelű fertőzések incidenciája 6,9% volt. A megfigyelt halálos kimenetelű fertőzések a sepsis és a pneumonia voltak (4.4 pont).

Vérzés

A Vyxeos liposomal mellett tapasztalt thrombocytopenia miatt a klinikai vizsgálatokban különféle vérzéses eseményeket figyeltek meg. A leggyakoribb vérzéses esemény az orrvérzés volt, és a vérzéses események többségét nem súlyosnak tekintették (29,1%). A vérzéses események incidenciája 69,1%. A nem súlyos vérzéses események incidenciája 67,2 %, a súlyos vérzéses események incidenciája 5,6%. A kezelés megszakításához vezető vérzéses események incidenciája 0. A halálos kimenetelű vérzések incidenciája 2,1% volt. Vyxeos liposomal-kezelésben részesült betegeknél előfordultak súlyos thrombocytopeniával összefüggésbe hozható, súlyos vagy halálos kimenetelű vérzéses események, a halálos kimenetelű CNS-vérzéseket is ideértve (lásd 4.4 pont).

Cardiotoxicitás

A Vyxeos liposomal-lal végzett klinikai vizsgálatokban cardiotoxicitás előfordulását tapasztalták. A leggyakrabban jelentett súlyos gyógyszermellékhatások a csökkent ejekciós frakció és a pangásos szívelégtelenség voltak. A cardiotoxicitás az antraciklin kezelés ismert kockázata. A cardiotoxicitási

események incidenciája 72,0% volt. A nem súlyos cardiotoxicitási események incidenciája 68,5%, a súlyos cardiotoxicitási események incidenciája 9,1% volt. A kezelés megszakításához vezető cardiotoxicitási események incidenciája 0,5%. A halálos kimenetelű cardiotoxicitási események incidenciája 0,5%. A szívleállást halálos kimenetelű eseményként jelentették: a betegnél thrombocytopenia és neutropenia alakult ki, ami szívleálláshoz vezetett (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

A túlérzékenységi reakciók nagyon gyakori nemkívánatos gyógyszer mellékhatások voltak a Vyxeos liposomal-lal végzett klinikai vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett túlérzékenységi gyógyszer mellékhatások a kiütések voltak, és a túlérzékenységi események többsége nem súlyos volt (38,9%). Az összes túlérzékenységi esemény incidenciája 66,9% volt. A nem súlyos túlérzékenységi események incidenciája 66,4% volt, ezek közül 38,9% kiütés volt. A súlyos túlérzékenységi események incidenciája 1,1%, a kezelés megszakításához vezető túlérzékenységi reakciók gyakorisága pedig 0. A halálos kimenetelű túlérzékenységi események gyakorisága 0 volt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Vyxeos liposomal biztonságossági profilja a 38, relabált AML-ben szenvedő gyermek és serdülő körében végzett AAML 1421 vizsgálatban általában hasonló volt a jóváhagyott indikáció szerint Vyxeos liposomal-lal újonnan kezelt, AML-ben szenvedő felnőtteknél megfigyelthez (lásd 4.2 pont). Az AAML 1421 vizsgálatban azonban a gyermekeknél és serdülőknél a következő mellékhatások eltérőek vagy súlyosabbak voltak, mint a felnőtteknél megfigyeltek (tekintetbe véve a vizsgálatközi összehasonlítás korlátait): maculo-papulosus kiütés (47,4%), elektrokardiogramon dokumentált QT-megnyúlás (28,9%), korai cardiotoxicitás (definíció szerint az LVEF > 10%-os csökkenése, amivel a végső LVEF 50% alá esik; 21,0%), súlyos hypokalaemia (13,2%), hyperglycaemia (7,9%) és GPT-szintemelkedés (7,9%). Hypertenziót ezen gyermekek és serdülők 18,2%-ánál figyeltek meg.

A vizsgálat időtartamán (26 hónap) túli hosszú távú biztonságossági adatok a gyermekgyógyászati populációra nézve nem állnak rendelkezésre. Nem állnak tehát rendelkezésre gyermekgyógyászati biztonságossági adatok a Vyxeos liposomal-lal összefüggő hosszú távú cardiotoxicitást illetően – ideértve többek között az ajánlott maximális kumulatív antraciklin-dózist meghaladó dózisban történő alkalmazás melletti hosszú távú cardiotoxicitást. Nem áll rendelkezésre adat a Vyxeos liposomal-kezelés növekedésre és fejlődésre kifejtett hatására vonatkozóan.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetére nincs specifikus tapasztalat a kezelési mód tekintetében. Túlادagolás előfordulása esetén a Vyxeos liposomal-lal összefüggésbe hozható mellékhatások rosszabbodására lehet számítani, és támogató kezelést kell alkalmazni (ideértve a fertőzésellenes gyógyszereket, a vér- és thrombocytranszfúziókat, a kolóniastimuláló faktorokat és a szükség szerinti intenzív ellátást), amíg a beteg fel nem épül. A betegnél gondosan obszerválni kell a cardiotoxicitási jeleket, és megfelelő támogató kezelésben kell részesíteni a klinikai indikáció szerint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb daganatellenes szerek, daganatellenes szerek kombinációi, citarabin és daunorubicin, ATC-kód: L01XY01.

Hatásmechanizmus

A Vyxeos liposomal a daunorubicin és citarabin 1 : 5 moláris arányú fix kombinációja liposzomális gyógyszerformában. *In vitro* és *in vivo* körülmények között kimutatták, hogy az 1 : 5 moláris arány maximálisra növeli a szinergikus daganatellenes aktivitást akut myeloid leukaemiában.

A daunorubicin antimitotikus és citotoxikus aktivitással rendelkezik, amit DNS-komplexek képzésével, a topoizomeráz II aktivitásának gátlásával, a DNS-polimeráz aktivitásának gátlásával, a génexpresszió szabályozásának befolyásolásával és a DNS-károsító szabad gyökök képzésével ér el.

A citarabin sejtciklusfázis-specifikus daganatellenes szer, amely a kizárólag a sejtosztódás S-fázisában hat a sejtekre. Intracellularisan a citarabin az aktív metabolitjává, citarabin-5-trifoszfáttá (ara-CTP) alakul át. A hatásmechanizmus nem pontosan ismert, de úgy tűnik, hogy az ara-CTP elsődlegesen a DNS-szintézis gátlása révén hat. A citarabin citotoxicitásához hozzájárulhat a DNS-be és az RNS-be való beépülése is. Sejtkultúrákban a citarabin citotoxikusan hat a proliferáló emlős sejtekre.

A Vyxeos liposomal liposzómák intravénás infúziót követően elhúzódó plazma felezési időt mutatnak, mivel a daunorubicin és citarabin több mint 99%-a liposzóma tokba zárt formában marad a plazmában. A Vyxeos liposomal-ban található daunorubicin és citarabin szinergikus kombinációja hosszabb ideig hat a leukémiás sejtekre. Az állatkísérleti adatok alapján a Vyxeos liposomal liposzómák magas koncentrációban halmozódnak fel a csontvelőben, és ez a koncentráció tartósan fennáll. A csontvelőben az ép liposzómákat elsősorban a leukémiás sejtek veszik fel aktív „bekebelezési” folyamat révén. Leukémiás egereknél a leukémiás sejtek a normál csontvelősejtekhez képest nagyobb mértékben veszik fel a liposzómákat. Az internalizációt követően a Vyxeos liposomal-liposzómák degradáción esnek át, a daunorubicint és citarabint az intracellularis környezetbe szabadítva fel, ami lehetővé teszi, hogy a gyógyszerek kifejtsék szinergikus daganatellenes hatásukat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Vyxeos liposomal hatásosságát felnőtteknél az újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemia kezelésében egy egyszeresen kontrollált klinikai vizsgálatban (301-es számú vizsgálat) értékelték, és a Vyxeos liposomal hatásosságát gyermek és serdülő korú betegeknek relabált AML-ben egy egykarú klinikai vizsgálatban (AAML 1421) értékelték.

Kezeletlen, nagy kockázatú akut myeloid leukaemiában szenvedő betegekkel végzett 301-es számú klinikai vizsgálat

A 301-es vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, többközpontú, nyílt elrendezésű, párhuzamos karos, szuperioritási vizsgálat, amelyben a Vyxeos liposomal-t a citarabin és daunorubicin standard kombinációjával (7+3) hasonlították össze 60 és 75 év közötti életkorú, kezeletlen, nagy kockázatú akut myeloid leukaemiában szenvedő 309 betegnél. A vizsgálatba az alábbi AML altípusokban szenvedő betegeket vonták be: kezeléssel összefüggő AML (t-AML), myelodysplasiás szindrómás AML (MDS AML) és krónikus myelomonocytás leukémiás AML (CMML AML) az akut myeloid leukaemiába történő átalakulást megelőzően dokumentált MDS vagy CMML betegségekkel a kórelőzményben, és *de novo* AML, myelodysplasiára jellemző kariotípusváltozással (a 2008-as WHO kritériumok szerint).

A vizsgálat 2 fázisból állt: 1) kezelési fázis, amely során a betegek legfeljebb 2 indukciós és 2 konszolidációs kezelési kúrán estek át, és 2) követési fázis, amely az utolsó indukciós vagy konszolidációs kúrát követően 30 nappal kezdődött, és a randomizációtól számított legfeljebb 5 évig folytatódott. A kapott indukciós és konszolidációs kezelések száma a csontvelővizsgálattal igazolt teljes válasz (CR), illetve teljes válasz részleges felépüléssel (CRi) függvénye volt. Kizárólag a klinikai vizsgálatokban 100 egység/m²/nap (amely 44 mg/100 mg/m² dózisnak felelt meg) Vyxeos liposomal-t intravénásan adtak be 90 perc alatt az 1., 3. és 5. napon az első indukció során, illetve az 1. és 3. napon a második indukciót igénylő betegeknek. Az olyan betegeknek, akiknél nem alakult ki CR vagy CRi az első indukciós kúra alatt a második indukció feltétlenül ajánlott volt, az 50%-nál nagyobb mértékű százalékos blasztszámcsökkenést elérő betegeknek pedig kötelező volt. A konszolidációs kemoterápia helyett vagy után engedélyezett volt a posztremissziós kezelésként alkalmazott haemopoeticus őssejtátültetés (HSCT). A konszolidációs kúrák során, kizárólag a klinikai vizsgálatokban, a Vyxeos liposomal dózisát 65 egység/m²/nap mennyiségre (amely 29 mg/65 mg/m²

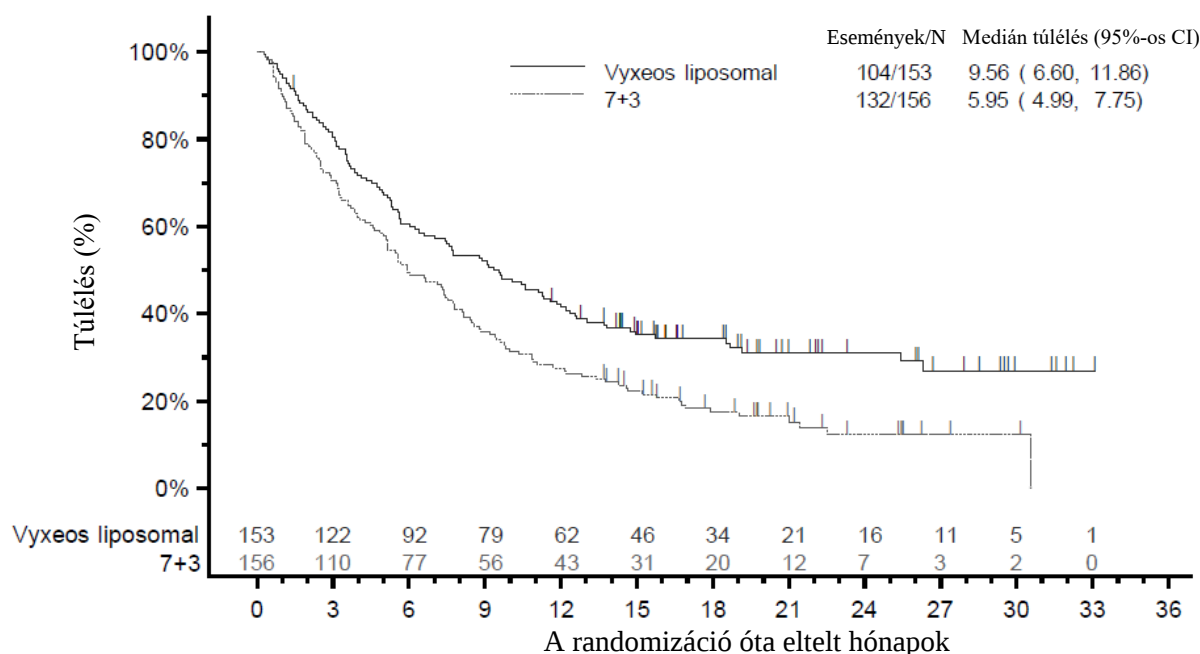
dózisnak felelt meg) csökkentették az 1. és 3. napon. A 7+3 karban az első indukció során 100 mg/m²/nap citarabint alkalmaztak az 1–7. napon folyamatos infúzióban, valamint 60 mg/m²/nap daunorubicint az 1., 2. és 3. napon. A második indukciós és konszolidációs kezelés során pedig a citarabint az 1–5. napon, a daunorubicint pedig az 1. és 2. napon alkalmazták.

A randomizálás során 153 beteget a Vyxeos liposomal karba, 156 beteget pedig a 7+3 kontrollkarba soroltak. A randomizált betegek medián életkora 68 év volt (60–75 éves tartomány), 61%-uk férfi volt, a betegek 88%-ának pedig 0 és 1 közötti volt az ECOG-teljesítményszám. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 20%-a t-AML-ben szenvedett, 54%-uknak előzetes hematológiai rendellenesség talaján kialakult akut myeloid leukaemiájuk volt, a betegek 25%-ánál pedig, *de novo* AML alakult ki, myelodysplasiával kapcsolatos citogenetikai rendellenességekkel. A betegek 34%-át korábban hipometilációs szerrel kezelték a myelodysplasia (MDS) miatt. A betegek 54%-ánál kóros kariotípus volt jelen. A demográfiai és kiindulási betegségjellemzők általában egyensúlyban voltak a vizsgálati karok között. FLT3 mutációt a vizsgált betegek 15%-ában (43/279), NPM1 mutációt pedig a vizsgált betegek 9%-ában (25/283) mutattak ki.

Az elsődleges végpont a randomizálás dátumától a bármely okból bekövetkezett halál dátumáig mért teljes túlélés volt. A Vyxeos liposomal hatásosabbnak bizonyult az ITT populációban a teljes túlélés tekintetében a komparátor 7+3 kezelési sémához viszonyítva (1. ábra). A Vyxeos liposomal kezelési csoport medián túlélési ideje 9,56 hónap volt szemben a 7+3 kezelési csoportnál tapasztalt 5,95 hónappal (kockázati arány, 0,69, 95%-os CI = 0,52-0,90, kétoldali logaritmikus rangpróba $p = 0,005$).

A HSCT általános aránya 34% (52/153) volt a Vyxeos liposomal-karban és 25% (39/156) a kontrollkarban.

1. ábra: Teljes túlélés: Kaplan–Meier-féle görbe, ITT populáció



4. táblázat A 301-es számú klinikai vizsgálat hatásossági eredményei

	Vyxeos liposomal N = 153	7+3 N = 156
Teljes túlélés		
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Kockázati arány (95%-os CI)	0,69 (0,52; 0,90)	
<i>p</i> -érték (kétoldali) ^a	0,005.	

	Vyxeos liposomal N = 153	7+3 N = 156
Eseménymentes túlélés		
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Kockázati arány (95%-os CI)	0,74 (0,58; 0,96)	
<i>p</i> -érték (kétoldalú) ^a	0,021.	
Teljes válaszarány		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Esélyhányados (95%-os CI)	1,69 (1,03; 2,78)	
<i>p</i> -érték (kétoldalú) ^b	0,040.	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Esélyhányados (95%-os CI)	1,77 (1,11; 2,81)	
<i>p</i> -érték (kétoldalú) ^b	0,016.	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; CRi = teljes válasz részleges felépüléssel

^a életkor és AML altípus szerint csoportosított sztratifikációs logaritmikus rangpróbából származó *p*-érték

^b életkor és AML altípus szerint csoportosított sztratifikációs Cochran–Mantel–Haenszel-féle próbából származó *p*-érték

60 napos nyomon követés

A 60 napos teljes túlélési arány magasabb volt a Vyxeos liposomal-kezelési csoportban (18%) a 7+3 kezelési csoporthoz (8%) képest; a kockázati arány pedig 0,70 volt (95%-os CI = 0,55; 0,91).

Gyermekek és serdülők

Relabált AML

A Vyxeos liposomal egyetlen hatóanyagként való hatásosságát egy I/II. fázisú, egykaros vizsgálatban (AAML 1421) mérték fel, amelynek célja a Vyxeos liposomal biztonságosságának és hatásosságának értékelése volt 38, gyermek és serdülő korú, valamint fiatal felnőtt (1–21 éves), első relapszusban lévő AML-ben szenvedő beteg körében. A vizsgálati kezelés a Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m² egyetlen indukciós ciklusából állt, amelyet intravénás infúzióban adtak be 90 perc alatt az 1., 3. és 5. napon, majd a 2. ciklusban ezt fludarabin, citarabin és G-CSF (FLAG) követte. A betegek medián életkora 11 év volt (az 1–21 év tartományában); 8 beteg (21%) 18 és 21 év között volt. A > 450 mg/m² daunorubicinnel ekvivalens kezelést kapó betegeket kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges végpont a teljes válaszarány (CR vagy CRp) volt az 1. ciklus Vyxeos liposomal és a 2. ciklus FLAG után. A teljes válaszarány 68% volt (90%-os Clopper–Pearson CI: 53–80%). Az 1. ciklus után 16 beteg (43%) CR + CRp kezelési választ mutatott, ideértve 14 olyan beteget (38%), akik CR-t értek el. Azon 7 betegnél, akiknél rendelkezésre álltak a relapszus adatai, a CR medián időtartama 284 nap volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Vyxeos liposomal formájában alkalmazott daunorubicin és citarabin farmakokinetikáját 44 mg/m² daunorubicint és 100 mg/m² citarabint 90 perces intravénás infúzióban az 1., 3. és 5. napon kapó felnőtt betegeknél vizsgálták. Az egyes gyógyszerek farmakokinetikája a teljes plazmakoncentrációkon (vagyis az enkapszulált plusz nem enkapszulált gyógyszer koncentrációin) alapult. Az 5. napon beadott dózis után az átlagos (%-os variációs együttható [CV]) maximális plazmakoncentráció (*C*_{max}) a daunorubicin esetében 26,0 µg/ml (32,7%), a citarabin esetében pedig 62,2 µg/ml (33,7%) volt. Az átlagos (%CV) görbe alatti terület (AUC) egy dózisintervallum alatt a daunorubicin esetében 637 µg*h/ml (38,4%), a citarabin esetében pedig 1900 µg*h/ml (44,3%) volt.

Amikor a daunorubicint és a citarabint a Vyxeos liposomal komponenseiként alkalmazták úgy tűnt, hogy a liposzómák szabályozták a hatóanyagok szöveti eloszlását és eliminációs rátáját. Ezért miközben a nem liposzomális gyógyszerekénél kifejezetten eltérő volt a clearance (Cl), az eloszlási térfogat (V) és a terminális felezési idő ($t_{1/2}$), a Vyxeos liposomal esetében ezek a farmakokinetikai paraméterek közelítettek egymáshoz.

Az akkumulációs ráta 1,3 volt a daunorubicin és 1,4 a citarabin esetében. Az 1,3 mg/3 mg/m² és 59 mg/134 mg/m² (az engedélyezett ajánlott dózis 0,03-1,3-szorosa) tartományban nem volt kimutatható semmilyen időfüggő kinetika vagy jelentős eltérés a dózisarányosságtól.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat (%CV) 6,6 l (36,8%) a daunorubicin és 7,1 l (49,2%) a citarabin esetében. A plazmafehérje-kötődést nem vizsgálták.

Metabolizmus és biotranszformáció

A nem liposzomális daunorubicinhez és citarabinhoz hasonlóan, a Vyxeos liposomal-liposzómákból való felszabadulást követően a daunorubicin és a citarabin egyaránt nagymértékben metabolizálódik a szervezetben. A daunorubicin nagyrészt daunorubicinollá (aktív metabolit) alakul át, a reakciót a hepatikus és nem hepatikus aldo-ketoreduktáz és karbonilreduktáz katalizálja. A citarabin a citidin-deamináz hatására 1-β (beta)-D-arabinofuranoziluracil (AraU) elnevezésű inaktív metabolittá alakul át. A nem liposzomális daunorubicintől és citarabintól eltérően, amelyek gyorsan átalakulnak az adott metabolittá, a Vyxeos liposomal alkalmazását követően a daunorubicin és citarabin liposzómákba zárt szabad bázisok. Az 1., 3. és 5. napon 100 egység/m² (amely 44 mg/m² daunorubicinnek és 100 mg/m² citarabinnak felel meg) Vyxeos liposomal-t kapó 13–26 betegnél mért plazmakoncentráció-idő profilok szerint az átlagos AUC_{utolsó} metabolit (daunorubicinol, illetve AraU) / anyavegyület aránya 1,79% volt a daunorubicin és 3,22% a citarabin, esetében. Ezek az értékek alacsonyabbak a nem liposzomális készítmények esetében jelentett értékeknél (~40-60% a daunorubicinol/daunorubicin és ~80% az AraU/citarabin esetében). A Vyxeos liposomal alkalmazása után tapasztalt alacsonyabb százalékos metabolit/anyavegyület arányok arra utalnak, hogy a keringésben található teljes daunorubicin és citarabin mennyiség zöme a Vyxeos liposomal liposzómákba van bezárva, ahol azok nem érhetők el a metabolizáló enzimek számára.

Elimináció

A Vyxeos liposomal felezési ideje (%CV) elhúzódó értékeket mutat: 31,5 óra (28,5%) a daunorubicin és 40,4 óra (24,2%) a citarabin esetében, tekintve, hogy a daunorubicin és a citarabin több, mint 99%-a liposzómákba zárt formában marad a plazmában. A clearance (%CV) 0,16 l/óra (53,3%) a daunorubicin és 0,13 l/óra (60,2%) a citarabin esetében.

A beadott daunorubicin dózis 9%-a daunorubicin és daunorubicinol formájában, a citarabin beadott dózisének 71%-a pedig citarabin és AraU formájában választódik ki a vizeletben.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai analízis keretében a daunorubicin és citarabin clearance- és térfogat-paramétereire az életkor (1–81 év), nem, rassz, testtömeg, testtömegindex és a fehérvérsejtszám alapján nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős hatás.

Gyermekek és serdülők

A teljes daunorubicin és citarabin-mennyiség gyermek és serdülő korú betegeknek megfigyelt, 59 mg/135 mg/m² melletti dózisnormalizált expozíciós átlaga hasonló volt a felnőtteknél 44 mg/100 mg/m² daunorubicin és citarabin esetében megfigyelthez.

Idősek

A Vyxeos liposomal farmakokinetikáját 85 évesnél idősebb betegek esetében még nem vizsgálták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Veseelégtelenség

Egy kifejezetten a közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenség Vyxeos liposomal farmakokinetikájára kifejtett potenciális hatásának értékelésére végzett vizsgálat, valamint az enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatokból származó adatokkal végzett populációs farmakokinetikai analízis alapján a daunorubicin, illetve a citarabin clearance-e az előzetesen fennálló enyhe, közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenség esetében nem tért el jelentősen a normál kiindulási vesefunkcióval rendelkező betegek clearance-étől. A dialízissel kezelt végstádiumú vesebetegség potenciális hatása a Vyxeos liposomal formájában beadott daunorubicin és citarabin farmakokinetikájára nem ismert (lásd 4.2 pont).

Májelégtelenség

A teljes daunorubicin és citarabin mennyiség farmakokinetikája nem módosult a ≤ 50 µmol/l bilirubin szinttel rendelkező betegeknek. A farmakokinetikai adatok nem ismertek 50 µmol/l-nél magasabb bilirubinszint esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Vyxeos liposomal ismételt adagolású toxicitását patkányokon és kutyákon végzett, 28 napos felépülési időszakkal rendelkező, kétciklusos, intravénás infúziós toxicitási vizsgálatokban vizsgálták. A Vyxeos liposomal mellékhatásai minden dózisszintnél jelentkeztek (alacsony vagy akár nulla biztonságossági határértékek a szisztémás expozíció alapján), és általában összhangban voltak a nem liposzomális daunorubicin és/vagy citarabin esetében jelentkező dokumentált mellékhatásokkal, amelyek főként gastrointestinalis és hematológiai tünetek voltak. Bár a központi idegrendszerrel és a cardiovascularis rendszerrel kapcsolatos paramétereket bevonták ezekbe a vizsgálatokba, tekintettel a megfigyelt morbiditási és mortalitási adatokra, nem állt rendelkezésre elegendő információ a Vyxeos liposomal biztonságossági farmakológiájának integrált értékelésének elvégzéséhez.

A Vyxeos liposomal-lal nem végeztek genotoxicitási, karcinogénitási, valamint reprodukív és fejlődéstoxicitási vizsgálatokat. Rendelkezésre állnak azonban a különálló hatóanyagokkal végzett vizsgálatok eredményei.

Genotoxicitás

A citarabin vagy annak aktív metabolitja, az Ara-C mutagén (bakteriális mutagenitási vizsgálat) és klasztogén (kromoszómaaberráció és testvérkromatid-kicserélődés [SCE] humán leukocytákban) hatásának bizonyult *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban (kromoszómaaberráció és SCE-teszt rágszálókban). A citarabin a hím hímiosejtek és a patkány H43-sejtek átalakulását okozta *in vitro* körülmények között, és klasztogén hatású volt meiosisban lévő sejtekben. A daunorubicin mutagén hatásának bizonyult *in vitro* vizsgálatokban (bakteriális mutagenitási vizsgálat, V79 hímiosejt-teszt), illetve klasztogén hatásának *in vitro* (CCRF-CEM humán lymphoblastok) és *in vivo* (egérszövetvel SCE-teszt) vizsgálatok során.

Karcinogénitás

Citarabinnal végzett vizsgálatokat nem azonosítottak. A citarabin aktív metabolitjával, az Ara-C-vel összefüggésben publikált adatok nem tartalmaztak karcinogénitásra utaló bizonyítékokat. A daunorubicinnel kapcsolatban publikált adatok patkányokban előforduló lehetséges daganatkeltő hatásról számoltak be 5 vagy 10 mg/ttkg (a mg/m² testfelületre számított javasolt humán dózis körülbelül 0,68–1,4-szeresének megfelelő) egyszeri dózis után. Az IARC munkacsoport (IARC 2000) a 2B csoportba sorolta a daunorubicint (emberre valószínűleg karcinogén hatású).

Reproduktív és fejlődéstoxicitás

A citarabin az organogenezis fázisában történő alkalmazáskor embriotoxikus hatásúnak bizonyult egerekben, és teratogén hatásúnak egerekben és patkányokban. A citarabin ezen kívül egereknél spermafej-rendellenességeket, patkányoknál pedig hibás spermatogenezist okozott. Patkányoknál a 14. gesztációs napon alkalmazott, egyszeri citarabin-dóziscsökkentette a prenatalis és postnatalis agyméretet, és a tanulási képesség tartós csökkenéséhez vezetett. A daunorubicin patkányoknál az organogenezis fázisában történő alkalmazáskor embriotoxikus hatásúnak bizonyult, és magzati malformációkat okozott. A daunorubicin kutyáknál hereatrófiához, valamint az ondóvezetékekben lévő spermatocyták teljes aplasiájához vezetett.

Környezeti kockázatbecslés

A környezeti kockázatbecslés során kimutatták, hogy a Vyxeos liposomal várhatóan nem rendelkezik potenciálisan perzisztens, bioakkumulatív vagy toxikus hatással a környezetre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

disztearoil-foszfatidil-kolin
disztearoil-foszfatidil-glicerín
koleszterin
réz-glükonát
trolamin (pH-beállításhoz)
szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegek

4 év.

Az elkészített diszperzió stabilitása az injekciós üvegben

Az elkészített diszperzió fizikai és kémiai stabilitásának igazolt időtartama 4 óra, 2-8 °C-on, álló helyzetben tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/feloldás/hígítás módja kizárja a mikrobás kontamináció kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, akkor az alkalmazás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználót terheli a felelősség.

A hígított infúziós oldat stabilitása

Az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitásának igazolt időtartama 4 óra, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/feloldás/hígítás módja kizárja a mikrobás kontamináció kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, akkor az alkalmazás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználót terheli a felelősség.

Az injekciós üvegben lévő feloldott készítmény és az egy infúziós tasakba felhígított feloldott készítmény maximális összesített tárolási ideje 4 óra 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti dobozában. Függőleges helyzetben tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 ml-es injekciós üveg (1-es típusú üveg) klorobutil gumidugóval és alumíniumkupakkal, amely 44 mg daunorubicint és 100 mg citarabint tartalmaz.

A csomag 1, 2 vagy 5 injekciós üveget tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Vyxeos liposomal citotoxikus gyógyszer. Követni kell a vonatkozó speciális kezelési és ártalmatlanítási eljárásokat. A gyógyszer kizárólag egyszer használatos.

Elkészítési útmutató:

- Az adott beteg testfelszín területe alapján határozza meg a dózist és a Vyxeos liposomal injekciós üvegek számát a 4.2 pontban leírtak szerint.
- Vegye ki a hűtőszekrényből a megfelelő számú Vyxeos liposomal injekciós üveget, és hagyja 30 percig, hogy szobahőmérsékletűre (15–30 °C) melegedjenek.
- Ezután az egyes injekciós üvegek tartalmát oldja fel 19 ml injekcióhoz való steril vízzel egy 20 ml-es fecskendő segítségével, majd ezt követően azonnal indítson el egy 5 perces időzítést.
- Körkörös mozdulatokkal forgatva óvatosan keverje össze az injekciós üveg tartalmát 5 percig, és közben 30 másodpercenként finoman fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget.
- Ne melegítse fel, ne centrifugázza és ne rázza fel erőteljesen.
- Feloldás után hagyja állni 15 percig.
- A feloldott gyógyszer átlátszatlan, lila, homogén diszperzió kell legyen, amelyben lényegében nincsenek látható részecskék.
- Ha nem hígítja fel azonnal egy infúziós tasakba, a feloldott készítmény hűtőszekrényben tárolandó (2 °C és 8 °C között) legfeljebb 4 órán át.
- Miután az injekciós üvegben feloldott készítményt legfeljebb 4 órán át 2 °C és 8 °C között álló helyzetben tárolta, azonnal fel kell hígítani infúziós oldattá, és el kell indítani vele a 90 perces infúziót.
 - Az injekciós üvegben lévő feloldott készítmény és az infúziós oldattá hígított feloldott készítmény 2 °C és 8 °C között tárolva összesen legfeljebb 4 órán át stabil. Az injekciós üvegben lévő feloldott készítmény 4 órás stabilitási ideje nem teszi lehetővé egy további 4 órás stabilitási időszakot, miután az injekciós üvegben lévő feloldott készítmény megfelelő dózist infúziós oldattá hígítják.
 - Az infúziós tasakba felhígított, 2 °C és 8 °C között tárolt feloldott készítmény 4 órás stabilitási ideje nem tartalmazza a feloldáshoz szükséges időt és a 90 perces infúziós időt sem.
 - A felhígított infúziós oldatot legfeljebb a 4 órás stabilitási idő lejártá után azonnal be kell adni 90 perces infúziós idővel.
- A szükséges Vyxeos liposomal oldatmennyiséget a következő képlet segítségével számolhatja ki:
[szükséges térfogat (ml) = daunorubicin-dózis (mg/m²) × beteg BSA értéke (m²) / 2,2 (mg/ml)].
Az elkészített oldatban a daunorubicin koncentrációja 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml), a citarabine pedig 100 mg/20 ml (5 mg/ml).

- Finoman fordítsa meg 5-ször az egyes injekciós üvegeket, mielőtt kiszívna belőlük a koncentrátumot a hígításhoz.
- Aszeptikus technikát alkalmazva, steril fecskendő segítségével szívja ki a kiszámított Vyxeos liposomal oldatmennyiséget az injekciós üveg(ek)ből, és fecskendezze át 500 ml, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os glukózt tartalmazó infúziós tasakba. Az injekciós üvegben maradhat gyógyszer. A fel nem használt részt dobja ki.
- Finoman fordítsa meg a tasakot az oldat összekeveréséhez. A feloldott készítmény hígítása után sötétlila, átlátszó, homogén diszperziót kapunk.
- Ha nem használják fel azonnal, a hígított infúziós oldat hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) tárolandó legfeljebb 4 órán át.
- A hűtőből kivett tasakot finoman fordítsa meg az oldat összekeveréséhez.

Alkalmazással kapcsolatos útmutató

- A Vyxeos liposomal-t ne keverje össze, és ne alkalmazza infúzióban más gyógyszerekkel együtt
- A Vyxeos liposomal-t folyamatos intravénás infúzióban kell beadni 90 perc alatt, infúziós pumpával, centrális vénás katéteren vagy perifériásan bevezetett centrális katéteren keresztül. Beépített membránszűrő használható a Vyxeos liposomal intravénás infundálásához, amennyiben a szűrő minimális pórusátmérője legalább 15 mikrométer.
- A gyógyszer beadása után az infúziós vezetékét öblítse át 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Ez a gyógyszer potenciális kockázatot jelenthet a környezet számára citotoxikus és antimetabolikus aktivitása miatt, amely hatással lehet a reprodukciós funkcióra. A hígításhoz és beadáshoz alkalmazott összes anyagot a daganatellenes szerek hulladékkezelésére vonatkozó helyi eljárásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1308/001 1 injekciós üveg
EU/1/18/1308/002 2 injekciós üveg
EU/1/18/1308/003 5 injekciós üveg

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. augusztus 23
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. június 05

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található
<http://www.ema.europa.eu>

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
daunorubicin/citarabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

44 mg daunorubicint és 100 mg citarabint tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldást követően az oldat 2,2 mg/ml daunorubicint és 5 mg/ml citarabint tartalmaz liposzómákba burkolva.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: disztearoil-foszfatidil-kolin, disztearoil-foszfatidil-glicerín, koleszterin, réz-glükonát, trolamin és szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 injekciós üveg

2 injekciós üveg

5 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti külső dobozban tárolandó.

Függőleges helyzetben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1308/001 1 injekciós üveg
EU/1/18/1308/002 2 injekciós üveg
EU/1/18/1308/003 5 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
daunorubicin/citarabin
iv. alkalmazásra feloldás és hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz daunorubicin és citarabin

Mielőtt elkezdni kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vyxeos liposomal, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vyxeos liposomal adása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Vyxeos liposomal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vyxeos liposomal-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vyxeos liposomal, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Vyxeos liposomal

A Vyxeos liposomal a rákos megbetegedések kezelésére alkalmazott, úgynevezett daganatellenes gyógyszerek csoportjába tartozik. Két hatóanyagot, daunorubicint és citarabint tartalmaz, liposzómáknak nevezett apró részecskék formájában.

Ezek a hatóanyagok különböző módon pusztítják el a rákos sejteket, a növekedésük és osztódásuk megakadályozása révén. A liposzómákba történő „becsomagolásuk” következtében a hatóanyagok hosszabb ideig képesek hatni, így be tudnak lépni a rákos sejtekbe, elpusztítva azokat.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vyxeos liposomal?

A Vyxeos liposomal-t az újonnan diagnosztizált akut mieloid leukémia (a fehérvérsejtek daganatos megbetegedésének) kezelésére alkalmazzák. Olyankor adják, amikor a leukémiát előző kezelések okozták (úgynevezett kezeléssel összefüggő akut mieloid leukémia), illetve amikor bizonyos változások lépnek fel a csontvelőben (úgynevezett „mielodiszpláziás változásokkal járó” akut mieloid leukémia).

2. Tudnivalók a Vyxeos liposomal alkalmazása előtt

Tilos Vyxeos liposomal-t kapnia

- ha allergiás a hatóanyagokra (daunorubicin vagy citarabin) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát a kezelés alatt. A Vyxeos liposomal alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha a vérében alacsony a vérlemezke-, vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám (a kezelés elkezdése előtt vérvizsgálatot végeznek). Ha ez érvényes Önre:
 - előfordulhat, hogy kezelőorvosa felír Önnek egy olyan gyógyszert is, amely meggátolja, hogy fertőzést kapjon;
 - kezelőorvosa a kezelés alatt is ellenőrizni fogja, hogy nincs-e valamilyen fertőzése.

- ha valaha szívbetegsége vagy szívrohama volt, vagy korábban antraciklin típusú daganatellenes gyógyszereket szedett. Ha ezek bármelyike érvényes Önre, kezelőorvosa a kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt megvizsgálhatja a szívét.
- ha úgy gondolja, hogy terhes lehet. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, annak elkerülésére, hogy Ön vagy partnere teherbe essen a kezelés alatt, és az utolsó adagot követő 6 hónapon belül.
- ha bármilyen allergiás (túlérzékenységi) reakciója lenne. Bármilyen túlérzékenységi reakció esetén kezelőorvosa szüneteltetheti vagy leállíthatja a kezelést, vagy csökkentheti az infúzió beadásának sebességét.
- ha vese- vagy májproblémái voltak. Kezelőorvosa folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát a kezelés alatt.
- ha valaha kimutatták, hogy Wilson-kórban vagy más rézzel összefüggő rendellenességben szenved, mivel a Vyxeos liposomal tartalmaz egy réz-glükonát elnevezésű anyagot.
- ha védőoltás beadását tervezik Önnél.

A kezelés ideje alatt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön általános egészségi állapotát, és előfordulhat, hogy egyéb gyógyszereket is ad Önnek a kezelése támogatására a Vyxeos liposomal kezelés előtt vagy alatta. Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Vyxeos liposomal alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

A Vyxeos liposomal alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Vyxeos liposomal

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért szükséges, mert a Vyxeos liposomal befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Ugyanakkor néhány más gyógyszer is befolyásolhatja a Vyxeos liposomal hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- daganatellenes gyógyszerek, amelyek hatással lehetnek a szívre, mint például a doxorubicin;
- gyógyszerek, amelyek hatással lehetnek a májra.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt nem kaphat Vyxeos liposomal-t, mert ez ártalmas lehet a magzatra. Alkalmazzon hatékony fogamzásgátló módszert a kezelés alatt és 6 hónapig a kezelést követően. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés ideje alatt teherbe esik.

Ne szoptasson, amíg Vyxeos liposomal-kezelést kap, mert ez ártalmas lehet a csecsemőre.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlás férfiaknál

Alkalmazzon hatékony fogamzásgátló módszert a Vyxeos liposomal-kezelés alatt és 6 hónapig a kezelést követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vyxeos liposomal-kezelés után álmosnak érezheti magát, vagy szédülhet. Ha ez a hatás kialakul, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen veszélyes eszközöket és gépeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Vyxeos liposomal-t?

A Vyxeos liposomal-t akut mieloid leukémia kezelésében jártas orvos vagy egészségügyi szakember adhatja be.

- Cseppinfúzió formájában adják be Önnek az egyik vénájába.
- Az infúziót másfél óra (90 perc) alatt adják be.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az Ön testtömege és testmagassága alapján számolja ki az adagját. A kezelést „kúrákban” fogja kapni. Az egyes kúrákat külön infúzióként kapja meg, akár több hetes különbséggel.

Az első kezelési kúra után a kezelőorvosa eldönti, hogy kapjon-e további kezelési kúrákat, attól függően, hogy Ön miként reagált a kezelésre és hogy jelentkeztek-e Önnél mellékhatások. Kezelőorvosa minden kúra után felméri a kezelésre adott válaszát.

- Az első kezelési kúra alatt az 1., a 3. és az 5. napon kap infúziót.
- A további kúrák során az 1. és 3. napon kap infúziót. Ez szükség szerint megismételhető.

A Vyxeos liposomal-kezelés alatt kezelőorvosa rendszeresen végez vérvizsgálatot, hogy megállapítsa a kezelésre adott válaszát, és hogy ellenőrizze, mennyire jól tolerálja azt. Kezelőorvosa a szívét is megvizsgálhatja, mivel a Vyxeos liposomal hatással lehet a szívre.

Ha az előírtnál több Vyxeos liposomal-t kapott

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek kórházi körülmények között. Nem valószínű, hogy az előírtnál többet kap belőle, ha azonban bármilyen aggálya merülne fel ezzel kapcsolatban, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha kihagyott egy időpontot

Vegye fel mihamarabb a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások, amelyek 10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek (nagyon gyakori)

A Vyxeos liposomal csökkentheti a fertőzések leküzdésében szerepet játszó fehérvérsejtek számát, valamint a véralvadást elősegítő vérsejtek (vérlemezkék) számát is, ami vérzési rendellenességekhez, pl. orrvérzéshez és véraláfutások kialakulásához vezet. A Vyxeos liposomal szívproblémákat is okozhat, és károsíthatja a szívizmot.

Ezért, amennyiben az alábbiak bármelyikét tapasztalja, **haladéktalanul tájékoztassa orvosát:**

- láz, hidegrázás, torokfájás, köhögés, szájüregi fekélyek, illetve a fertőzés bármilyen egyéb tünetei;
- sérülés nélkül jelentkező vérzés vagy véraláfutás;
- mellkasi fájdalom vagy alsó végtagi fájdalom;
- légszomj.

Azonnal tájékoztassa orvosát, ha a fentebb felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

További mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- a vérlemezék (a vér alvadását segítő alakos elemek) számának csökkenése, ami véraláfutásokhoz vagy vérzésekhez vezethet;
- láz, gyakran más fertőzésre utaló jelek kíséretében, a nagyon alacsony fehérvérsejtszám miatt (lázos neutropénia);
- lassú, gyors vagy szabálytalan szívverés, mellkasi fájdalom (ami fertőzés jele lehet);
- látászavarok, homályos látás;
- az emésztőrendszer nyálkahártyáját érintő fájdalom vagy duzzanat (mukozitisz), vagy hasi fájdalom, székrekedés, étvágytalanság, hasmenés, hányinger vagy hányás;
- bőrpír, kiütések, izomfájdalom, fejfájás, csontfájdalom, ízületi fájdalom, fáradtság, generalizált duzzanatok, a karok és a lábak duzzanatát is ideértve;
- fejfájás, szédülés, zavartság, alvászavar, szorongás;
- veseelégtelenség;
- légszomj, köhögés, folyadék a tüdőben;
- viszketés;
- vérzés;
- vérnyomás-emelkedés vagy vérnyomáscsökkenés;
- hidegrázás, alacsony testhőmérséklet vagy magas testhőmérséklet;
- fokozott verejtékezés.

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vörösvértestszám csökkenése (vérszegénység), ami fáradékonysághoz és gyengeséghez vezet;
- veseelégtelenség és rendellenes vizeletvizsgálati eredmények a daganatsejtek nagymértékű pusztulása miatt (tumorlízis szindróma);
- hasi görcsök vagy túlzott mértékű bélgázosodás;
- túlzott mértékű éjszakai izzadás;
- hajhullás.

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a kezek és lábak zsibbadása és kiütése (tenyér-talpi eritrodisszesztézia szindróma).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vyxeos liposomal-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőben (2 °C és 8 °C között) tárolandó.
- A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget az eredeti csomagolásban.
- Függőleges helyzetben tárolandó.
- Feloldás után az injekciós üvegek hűtőben tárolandók (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten) legfeljebb 4 órán át, álló helyzetben.
- Hígítás után az infúziós tasakokban lévő oldat hűtőben tárolandó (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten) legfeljebb 4 órán át. Az álló helyzetben tárolt injekciós üvegben lévő feloldott készítmény és az infúziós tasakba felhígított feloldott készítmény maximális összesített tárolási

ideje nem haladhatja meg a 4 órát. A 90 perces infúziós időt nem kell beleszámolni a 4 órás maximális tárolási időbe.

- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha részecskéket észlel a hígított oldatban.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vyxeos liposomal?

- A készítmény hatóanyagai a daunorubicin és a citarabin. 44 mg daunorubicint és 100 mg citarabint tartalmaz 50 ml-es injekciós üvegenként.
- Feloldást követően az oldat 2,2 mg/ml daunorubicint és 5 mg/ml citarabint tartalmaz liposzómákba zárva.
- Egyéb összetevők: disztearoil-foszfatidil-kolin, disztearoil-foszfatidil-glicerín, koleszterin, réz-glükonát, trolamin és szacharóz.

Milyen a Vyxeos liposomal külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vyxeos liposomal injekciós üvegekbe töltött lila színű por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

A csomag 1, 2 vagy 5 injekciós üveget tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Írország
Tel: +353 1 968 1631
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található: (<http://www.ema.europa.eu/>). Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Vyxeos liposomal citotoxikus gyógyszer. Követni kell a vonatkozó speciális kezelési és ártalmatlanítási eljárásokat. A gyógyszer kizárólag egyszer használatos. Semmilyen tartósítószer nem tartalmaz. A fel nem használt adagot nem szabad későbbi beadás céljából megtartani.

Elkészítési útmutató

- Az adott beteg testfelszín területe alapján határozza meg a dózist és a Vyxeos liposomal injekciós üvegek számát a 4.2 pontban leírtak szerint.
- Vegye ki a hűtőszekrényből a megfelelő számú Vyxeos liposomal injekciós üveget, és hagyja 30 percig, hogy szobahőmérsékletűre (15 °C–30 °C) melegedjenek.
- Ezután az egyes injekciós üvegek tartalmát oldja fel 19 ml injekcióhoz való steril vízzel egy 20 ml-es fecskendő segítségével, majd ezt követően azonnal indítson el egy 5 perces időzítést.
- Körkörös mozdulatokkal forgatva óvatosan keverje össze az injekciós üveg tartalmát 5 percig, és közben 30 másodpercenként finoman fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget.
- Ne melegítse fel, ne centrifugázza és ne rázza fel erősen.
- Feloldás után hagyja állni 15 percig.
- A feloldott gyógyszer átlátszatlan, lila, homogén diszperzió kell legyen, amelyben lényegében nincsenek látható részecskék.
- Ha nem hígítja fel azonnal egy infúziós tasakba, a feloldott készítményt hűtőszekrényben tárolandó (2 °C és 8 °C között) legfeljebb 4 órán át.
- Miután az injekciós üvegben lévő feloldott készítményt legfeljebb 4 órán át 2 °C és 8 °C között álló helyzetben tárolta, azonnal fel kell hígítani infúziós oldattá, és el kell indítani vele a 90 perces infúziót.
 - Az injekciós üvegben lévő feloldott készítmény és az infúziós oldattá hígított feloldott készítmény 2 °C és 8 °C között tárolva összesen legfeljebb 4 órán át stabil. Az injekciós üvegben lévő feloldott készítmény 4 órás stabilitási ideje nem teszi lehetővé egy további 4 órás stabilitási időszakot, miután az injekciós üvegben lévő feloldott készítmény megfelelő dózisát infúziós oldattá hígítják.
 - Az infúziós tasakba felhígított, 2 °C és 8 °C között tárolt feloldott készítmény 4 órás stabilitási ideje nem tartalmazza a feloldáshoz szükséges időt és a 90 perces infúziós időt sem.
 - A felhígított infúziós oldatot legfeljebb a 4 órás stabilitási idő lejártá után azonnal be kell adni 90 perces infúziós idővel.
- A szükséges Vyxeos liposomal oldatmennyiséget a következő képlet segítségével számolhatja ki:
[szükséges térfogat (ml) = daunorubicin-dózis (mg/m²) × beteg BSA-értéke (m²) / 2,2 (mg/ml)].
Az elkészített oldatban a daunorubicin koncentrációja 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml), a citarabiné pedig 100 mg/20 ml (5 mg/ml).
- Finoman fordítsa meg 5-ször az egyes injekciós üvegeket mielőtt kiszívna belőlük a koncentrátumot a hígításhoz.
- Aszeptikus technikát alkalmazva, steril fecskendő segítségével szívja ki a kiszámított Vyxeos liposomal oldatmennyiséget az injekciós üveg(ek)ből és fecskendezze át 500 ml, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os glukózt tartalmazó infúziós tasakba. Az injekciós üvegben maradhat gyógyszer. A fel nem használt részt dobja ki.
- Finoman fordítsa meg a tasakot az oldat összekeveréséhez. A feloldott készítmény hígítása után sötétlila, átlátszó, homogén diszperziót kapunk.
- Ha nem használják fel azonnal, a hígított infúziós oldat hűtőszekrényben (2-8 °C között) tárolandó legfeljebb 4 órán át.
- A hűtőből kivett tasakot finoman fordítsa meg az oldat összekeveréséhez.

Alkalmazással kapcsolatos útmutató

- A Vyxeos liposomal-t ne keverje össze, és ne alkalmazza infúzióban más gyógyszerekkel együtt.
- A Vyxeos liposomal-t folyamatos intravénás infúzióban kell beadni 90 perc alatt infúziós pumpával centrális vénás katéteren vagy perifériásan bevezetett centrális katéteren keresztül. Beépített membránszűrő használható a Vyxeos liposomal intravénás infundálásához, amennyiben a szűrő minimális pórusátmérője legalább 15 mikrométer.
- A gyógyszer beadása után az infúziós vezetékét öblítse át 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Ártalmatlanítás

Ez a gyógyszer potenciális kockázatot jelenthet a környezet számára citotoxikus és antimitotikus aktivitása miatt, amely hatással lehet a reprodukciós funkcióra. A hígításhoz és beadáshoz alkalmazott összes anyagot a daganatellenes szerek hulladékkezelésére vonatkozó helyi eljárásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.