

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 44 mg daunorubicina in 100 mg citarabina.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 2,2 mg/ml daunorubicina in 5 mg/ml citarabina; obe učinkovini sta inkapsulirani v liposome v fiksni kombinaciji z molskim razmerjem 1 : 5.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Vijoličast, liofiliziran stisnjen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vyxeos liposomal je indicirano za zdravljenje odraslih z novo diagnosticirano akutno mieloično levkemijo, povezano z zdravljenjem (t-AML, therapy-related acute myeloid leukaemia), ali akutno mieloično levkemijo s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo (AML-MRC, AML with myelodysplasia-related changes).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Vyxeos liposomal mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtskih zdravil.

Odmerjanje zdravila Vyxeos liposomal je drugačno kot pri injiciranju daunorubicina in citarabina, zato se ne sme uporabljati kot zamenjava za druga zdravila, ki vsebujejo daunorubicin in/ali citarabin (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo Vyxeos liposomal se odmerja glede na telesno površino bolnika po naslednjem časovnem razporedu:

Preglednica 1: Odmerki in razpored za zdravilo Vyxeos liposomal

Zdravljenje	Razpored odmerjanja
Prva indukcija	daunorubicin 44 mg/m ² in citarabin 100 mg/m ² na 1., 3. in 5. dan
Druga indukcija	daunorubicin 44 mg/m ² in citarabin 100 mg/m ² na 1. in 3. dan
Konsolidacija	daunorubicin 29 mg/m ² in citarabin 65 mg/m ² na 1. in 3. dan

Priporočeni razpored odmerjanja za indukcijo remisije

Priporočeni razpored odmerjanja zdravila Vyxeos liposomal v odmerku 44 mg/100 mg/m², danem intravensko v času 90 minut:

- na 1., 3. in 5. dan kot prvi krog indukcijskega zdravljenja,
- na 1. in 3. dan kot dodaten krog indukcijskega zdravljenja, če je potrebno.

Dodaten krog indukcijskega zdravljenja se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo znakov napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Za doseg normalnega videza kostnega mozga bo morda potreben več kot en krog indukcijskega zdravljenja. Ali je dodaten krog potreben, se ugotovi z oceno stanja kostnega mozga po okrevanju od prejšnjega kroga indukcijskega zdravljenja. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolniku koristi ali dokler bolezen ne napreduje, vendar lahko obsega največ 2 kroga indukcijskega zdravljenja.

Priporočeni razpored odmerjanja za konsolidacijo

Prvi konsolidacijski krog je treba dati od 5 do 8 tednov po začetku zadnje indukcije.

Priporočeni razpored odmerjanja zdravila Vyxeos liposomal v odmerku 29 mg/65 mg/m², danem intravensko v času 90 minut:

- na 1. in 3. dan kot dodatni krogi konsolidacijskega zdravljenja, če je potrebno.

Konsolidacijsko zdravljenje je priporočljivo za bolnike, ki so dosegli remisijo, z absolutnim številom nevtrofilcev > 500/μl in številom trombocitov, večjim od 50.000/μl, brez nesprejemljivih toksičnih učinkov. Dodaten konsolidacijski krog pride v poštev pri bolnikih, ki v obdobju od 5 do 8 tednov po začetku prve konsolidacije nimajo znakov napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolniku koristi ali dokler bolezen ne napreduje, vendar lahko obsega največ 2 kroga konsolidacijskega zdravljenja.

Priporočeno prilagajanje odmerkov med zdravljenjem

Pri bolnikih je treba preverjati hematološki odziv in toksične učinke.

Po potrebi se odmerjanje preloži na poznejši čas ali trajno opusti, kot je opisano spodaj.

Bolniki lahko dobijo predhodna zdravila proti navzei in bruhanju. Pred uvedbo zdravila Vyxeos liposomal je treba razmisliti o zdravljenju za zmanjšanje hiperurikemičnega učinka (npr. z alopurinolom).

Preobčutljivost

Pri blagih simptomih preobčutljivosti (npr. blaga pordelost, izpuščaj, pruritus) je treba ustaviti zdravljenje in bolnika nadzorovati, vključno s spremljanjem vitalnih znakov. Ko so simptomi odpravljeni, je treba počasi ponovno začeti zdravljenje, pri čemer se hitrost infundiranja prepolovi, bolnik pa prejme intravenski difenhidramin (20–25 mg) in intravenski deksametazon (10 mg).

Če se pojavijo zmerni simptomi preobčutljivosti (npr. zmeren izpuščaj, rdečica, blaga dispneja, neprijeten občutek v prsnem košu), je treba zdravljenje ustaviti. Bolnik mora dobiti intravenski difenhidramin (20–25 mg ali enakovredno zdravilo) in intravenski deksametazon (10 mg). Infundiranje se ne sme ponovno začeti. Če pride v poštev ponovno zdravljenje, mora bolnik dobivati zdravilo Vyxeos liposomal v enakem odmerku in z enako hitrostjo ob premedikaciji.

Če se pojavijo hudi/življenjsko nevarni simptomi preobčutljivosti (npr. hipotenzija, ki jo je treba zdraviti z vazopresornimi učinkovinami, angioedem, dihalna stiska, ki jo je treba zdraviti z bronhodilatatorji, generalizirana urtikarija), je treba zdravljenje ustaviti. Bolnik mora dobiti intravenski difenhidramin (20–25 mg) in deksametazon (10 mg). Če je indicirano, se zdravljenje dopolni z adrenalinom ali bronhodilatatorji. Ponovno infundiranje in ponovno zdravljenje ne prideta v poštev. Zdravljenje z zdravilom Vyxeos liposomal je treba trajno opustiti. Bolnike je treba spremljati, dokler simptomi ne izginejo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Kardiotoksičnost

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo oceniti delovanje srca, zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem za kardiotoksične učinke. Zdravljenje z zdravilom Vyxeos liposomal je treba opustiti pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi kardiomiopatije, razen če koristi zdravljenja prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.4).

Izpuščen odmerek

Če se načrtovan odmerek zdravila Vyxeos liposomal izpusti, je treba odmerek čim prej aplicirati in ustrezno prilagoditi časovni raspored odmerjanja, da se ohrani interval med posameznimi krogi zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL] od 60 ml/min do 89 ml/min po Cockcroft-Gaultovi enačbi [C-G]), zmerno okvaro ledvic (CrCL od 30 ml/min do 59 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (CrCL < 30 ml/min) ni treba prilagoditi odmerka. Z zdravilom Vyxeos liposomal ni nobenih izkušenj pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki se zdravi z dializo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom, pri katerih je raven bilirubina 50 µmol/l ali nižja, ni treba prilagoditi odmerka. Z zdravilom Vyxeos liposomal ni nobenih izkušenj pri bolnikih, ki imajo zaradi okvare jeter povišano raven bilirubina na več od 50 µmol/l. Zdravilo Vyxeos liposomal se sme pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabljati samo, če koristi zdravljenja prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Vyxeos liposomal so izven odobrenih indikacij preučevali pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih, starih od 1 do 21 let, z recidivno AML. Zaradi omejene velikosti teh študij ni mogoče zaključiti, da koristi uporabe prevladajo nad tveganji. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Vyxeos liposomal je namenjeno samo za intravensko uporabo. Ne sme se dajati po intramuskularni, intratekalni ali subkutani poti.

Zdravilo Vyxeos liposomal se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja 90 minut. Paziti je treba, da ne pride do ekstravazacije, ki bi lahko povzročila nekrozo tkiva.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza resne preobčutljivosti na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Druga zdravila, ki vsebujejo daunorubicin in/ali citarabin

Zdravila Vyxeos liposomal se ne sme nadomestiti ali zamenjati z drugimi zdravili, ki vsebujejo daunorubicin in/ali citarabin. Zaradi pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih se priporočila za velikost odmerka in časovni razpored odmerjanja zdravila Vyxeos liposomal razlikujejo od priporočil za injiciranje daunorubicinijevega klorida, injiciranje citarabina, injiciranje liposomske formulacije daunorubicinijevega citrata in injiciranje liposomske formulacije citarabina. Pred uporabo je treba preveriti ime zdravila in odmere, da ne pride do napak pri odmerjanju.

Huda mielosupresija

Po uporabi terapevtskega odmerka zdravila Vyxeos liposomal pri bolnikih so poročali o hudi mielosupresiji (vključno s smrtnimi okužbami in krvavitvami). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vyxeos liposomal, je prišlo do resnih ali smrtnih krvavitev, vključno s smrtnimi krvavitvami v osrednjem živčevju, povezanih s hudo trombocitopenijo. Ob izhodišču je treba preveriti krvno sliko in bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos liposomal natančno spremljati zaradi možnosti kliničnih zapletov kot posledice mielosupresije. Ker ima zdravilo Vyxeos liposomal dolg razpolovni čas v plazmi, se lahko absolutno število nevtrofilcev in trombocitov povrne na normalno raven šele po daljšem času. Zato je potrebno dodatno spremljanje.

V obdobju zelo izrazite nevtropenije se lahko dajejo profilaktična zdravila proti okužbam (vključno s protibakterijskimi in protivirusnimi zdravili ter antimikotiki), dokler se absolutno število nevtrofilcev spet ne poveča na 500/ μ l ali več. Če pride do mielosupresivnih zapletov, je treba uporabiti primerne podporne ukrepe, npr. zdravila proti okužbam, kolonije stimulirajoče faktorje in transfuzije. Vse do okrevanja je treba redno preverjati krvno sliko (glejte poglavje 4.8).

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost je znano tveganje pri zdravljenju z antraciklini. Predhodno zdravljenje z antraciklini (vključno z bolniki, ki so že dobivali največje priporočene kumulativne odmerke doksorubicina ali daunorubicinijevega klorida), že obstoječa bolezen srca (vključno s poslabšanim delovanjem srca), predhodno zdravljenje z obsevanjem mediastinuma ali sočasna uporaba kardiotoksičnih zdravil lahko poveča tveganje za kardiotoksične učinke daunorubicina.

V dveh študijah z eno skupino, v katerih je sodelovalo 65 otrok z recidivno ali neodzivno AML, ki so bili predhodno zdravljeni z antraciklini in so prejeli enojen indukcijski krog (1. krog) zdravljenja z zdravilom Vyxeos liposomal, so opazili srčne bolezni (vključno s sinusno tahikardijo, podaljšanjem intervala QT in zmanjšanim iztisnim deležem). Več drugih dolgotrajnih študij zdravljenja otrok z antraciklini/antracenedioni prav tako kaže, da lahko po zdravljenju z antraciklini/antracenedioni po več letih pride do kongestivnih kardiomiopatij (glejte poglavje 4.8).

Skupni kumulativni odmerki neliposomskega daunorubicina, večji od 550 mg/m², so povezani s povečano incidenco kongestivnega srčnega popuščanja, povzročenega z zdravljenjem. Videti je, da je ta meja nižja (400 mg/m²) pri bolnikih, ki so se zdravili z obsevanjem mediastinuma. V kakšnem

razmerju sta kumulativni odmerek zdravila Vyxeos liposomal in tveganje za kardiotsičnost, še ni ugotovljeno. Skupna kumulativna izpostavljenost daunorubicinu je opisana v spodnji preglednici.

Preglednica 2: Kumulativna izpostavljenost daunorubicinu na krog zdravljenja z zdravilom Vyxeos liposomal

Zdravljenje	Daunorubicin na odmerke	Število odmerkov na krog zdravljenja	Daunorubicin na krog zdravljenja
Prva indukcija	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Druga indukcija	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Vsaka konsolidacija	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Priporočena je izhodiščna ocena delovanja srca z elektrokardiografom (EKG) in večvhodno radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo (ECHO), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za povečano kardiotsičnost. Delovanje srca je treba natančno spremljati.

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem srca je treba opustiti zdravljenje z zdravilom Vyxeos liposomal, razen če koristi uvedbe ali nadaljevanja zdravljenja prevladajo nad tveganji (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Kontracepcija in nosečnost

Bolnicam se svetuje, naj v obdobju zdravljenja z zdravilom Vyxeos liposomal ne zanosijo. Bolniki in bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Vyxeos liposomal uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi daunorubicina in citarabina so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami.

Če se pojavijo zmerni simptomi preobčutljivosti (npr. zmeren izpuščaj, rdečica, blaga dispneja, neprijeten občutek v prsnem košu), je treba zdravljenje ustaviti. Simptome je treba zdraviti z intravenskim difenhidraminom (20–25 mg ali enakovrednim zdravilom) in intravenskim deksametazonom (10 mg). Infundiranje se ne sme spet začeti. Če pride v poštev ponovno zdravljenje, mora bolnik dobivati zdravilo Vyxeos liposomal v enakem odmerku in z enako hitrostjo ob premedikaciji.

Če se pojavijo hudi/življenjsko nevarni simptomi preobčutljivosti (npr. hipotenzija, ki jo je treba zdraviti z vazopresornimi učinkovinami, angioedem, dihalna stiska, ki jo je treba zdraviti z bronhodilatatorji, generalizirana urtikarija), je treba zdravljenje ustaviti. Bolnik mora dobiti intravenski difenhidramin (20–25 mg) in deksametazon (10 mg). Če je indicirano, se zdravljenje dopolni z adrenalinom ali bronhodilatatorji. Infundiranje se ne sme spet začeti in ne sme se poskusiti s ponovnim zdravljenjem. Zdravljenje z zdravilom Vyxeos liposomal je treba trajno opustiti. Bolnike je treba spremljati, dokler simptomi ne izginejo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Nekroza tkiva

Daunorubicin je povezan z lokalno nekrozo tkiva na mestu ekstravazacije zdravila. V kliničnih študijah zdravila Vyxeos liposomal je prišlo do enega dogodka ekstravazacije, vendar brez posledične nekroze. Zdravilo Vyxeos liposomal je treba dajati previdno, da se prepreči ekstravazacija. Zdravilo Vyxeos liposomal se sme dajati samo intravensko. Ne dajajte ga po intramuskularni, intratekalni ali subkutani poti (glejte poglavje 4.2).

Ocena delovanja jeter in ledvic

Okvara jeter lahko poveča tveganje za toksičnost, povezano z daunorubicinom in citarabinom. Pred uporabo zdravila Vyxeos liposomal in občasno med zdravljenjem se priporoča ocenjevanje delovanja jeter z običajnimi kliničnimi laboratorijskimi testi. Z zdravilom Vyxeos liposomal ni nobenih izkušenj pri bolnikih z izhodiščnimi serumskimi ravnmi bilirubina, višjimi od 50 µmol/l, ali končno odpovedjo

ledvic, ki se zdravi z dializo. Zdravilo Vyxeos liposomal se sme pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabljati samo, če koristi prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijski testi

Zdravilo Vyxeos liposomal lahko povzroči hiperurikemijo, ki je posledica hitre lize levkemičnih celic. Če se razvije hiperurikemija, je treba spremljati ravni sečne kisline v krvi in uvesti ustrezno zdravljenje.

Anamneza Wilsonove bolezni ali druge bolezni, povezane z bakrom

Ena viala vsebuje 100 mg bakrovega glukonata, kar ustreza 14 mg elementarnega bakra. Zdravilo Vyxeos liposomal se sme pri bolnikih z anamnezo Wilsonove bolezni ali druge bolezni, povezane z bakrom, uporabljati samo, če koristi prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 6.1). Bolniki, ki imajo znake ali simptome akutne toksičnosti bakra, se morajo prenehati zdraviti z zdravilom Vyxeos liposomal.

Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe

Dajanje živih ali oslabljenih cepiv bolnikom, ki imajo zaradi zdravljenja s kemoterapevtskimi učinkovinami poslabšan imunski sistem, lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Vyxeos liposomal, se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi. Lahko se uporabijo mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar bo odziv nanje morda zmanjšan.

Gastrointestinalni mukozitis in driska

Upoštevati je treba, da lahko gastrointestinalni mukozitis in/ali driska, ki se pogosto pojavita med intenzivno kemoterapijo, močno vplivata na absorpcijo sočasnih peroralnih zdravil.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Vyxeos liposomal niso izvedli. Dajanje daunorubicina in citarabina v Vyxeos liposomal naj bi zmanjšalo možnosti medsebojnega delovanja, ker so sistemske koncentracije prostega daunorubicina in citarabina pri dajanju v tej obliki bistveno nižje kot pri dajanju neliposomske formulacije.

Kardiotoksične učinkovine

Ob sočasni uporabi kardiotoksičnih učinkovin se lahko poveča tveganje za kardiotoksične učinke. Če se zdravilo Vyxeos liposomal uporablja pri bolnikih, ki so prej dobivali doksorubicin, je tveganje za kardiotoksičnost večje (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Vyxeos liposomal se sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi zdravili samo ob natančnem spremljanju delovanja bolnikovega srca.

Hepatotoksične učinkovine

Hepatotoksična zdravila lahko poslabšajo delovanje jeter in povečajo toksičnost. Ker se daunorubicin presnavlja v jetrih, lahko spremembe v delovanju jeter, ki jih povzročijo sočasna zdravila, vplivajo na presnovo, farmakokinetiko, terapevtsko učinkovitost in/ali toksičnost zdravila Vyxeos liposomal (glejte poglavje 5.2). Kadar se zdravilo Vyxeos liposomal uporablja sočasno s hepatotoksičnimi zdravili, je treba spremljati delovanje jeter.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Da se izključi nosečnost, morajo ženske v rodni dobi pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Vyxeos liposomal opraviti test nosečnosti. Bolniki, katerih spolne partnerke so v rodni dobi, in bolnice morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Vyxeos liposomal uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Vyxeos liposomal pri nosečnicah ni. Na podlagi rezultatov študij pri živalih in mehanizma delovanja se zdravilo Vyxeos liposomal med nosečnostjo ne sme uporabljati,

razen če je zdravljenje zaradi kliničnega stanja bolnice nujno in upravičuje morebitno tveganje za plod (glejte poglavje 5.3).

Če se zdravilo Vyxeos liposomal uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo je treba obvestiti o potencialnem tveganju za plod. Vsekakor je priporočeno, da se pri plodovih in novorojenčkih, rojenih materam, ki so se zdravile med nosečnostjo, opravijo kardiološki pregled in preiskave krvne slike.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Vyxeos liposomal izloča v materino mleko. Ker bi lahko zdravilo Vyxeos liposomal povzročilo resne neželene učinke pri dojenem otroku, je treba ženskam svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos liposomal ne dojijo.

Plodnost

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko zdravljenje z zdravilom Vyxeos liposomal vpliva na plodnost moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vyxeos liposomal ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi zdravila Vyxeos liposomal so poročali o utrujenosti in omotici. Zato je pri vožnji in upravljanju strojev priporočena previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili preobčutljivost, vključno z izpuščajem (66,9 %), febrilna nevtropenija (63,5 %), edem (52,3%), diareja/kolitis (49,9 %), mukozitis (49,9 %), utrujenost (46,4 %), mišično-skeletne bolečine (44,5 %), bolečine v trebuhu (36,3 %), zmanjšan apetit (33,9 %) kašelj (33,9 %), glavobol (32,3 %), mrzlica (31,2 %), aritmija (30,4 %), pireksija (29,6 %), motnje spanja (25,1 %) in hipotenzija (23,7 %).

Najresnejši pogosti neželeni učinki so bili okužba (58,7 %), kardiotsičnost (18,7 %) in krvavitev (13,1 %).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni v ustrezne kategorije v spodnji preglednici glede na največjo pogostnost, opaženo v kateri koli od glavnih kliničnih študij.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Ameriški onkološki inštitut (NCI) ponuja izčrpen seznam (NCI CTCAE) z razvrstitvijo neželenih učinkov, ki se pojavljajo s stopnjami 3–5. Toksičnost je ocenjena kot blaga (1. stopnja), zmerna (2. stopnja), huda (3. stopnja) ali življenjsko nevarna (4. stopnja), s specifičnimi parametri glede na prizadeti organski sistem. Smrtna toksičnost (5. stopnja) se uporablja pri nekaterih merilih za označevanje smrtnih primerov.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vyxeos liposomal (n = 375)

Organski sistem	Neželeni učinki/pogostnost (%)	Neželeni učinki stopnje 3–5/pogostnost (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Zelo pogosti</u> Okužba (78,1)	<u>Zelo pogosti</u> Okužba (58,7)

Organski sistem	Neželeni učinki/pogostnost (%)	Neželeni učinki stopnje 3–5/pogostnost (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Zelo pogosti</u> Febrilna nevtropenija (63,5) <u>Pogosti</u> Trombocitopenija (4,5) Nevtropenija (3,7) Anemija (3,2)	<u>Zelo pogosti</u> Febrilna nevtropenija (62,4) <u>Pogosti</u> Trombocitopenija (3,7) Nevtropenija (3,5) Anemija (2,1)
Bolezni imunskega sistema	<u>Zelo pogosti</u> Preobčutljivost (vključno z izpuščajem) (66,9)	<u>Pogosti</u> Preobčutljivost (vključno z izpuščajem) (9,1)
Presnovne in prehranske motnje	<u>Pogosti</u> Sindrom tumorske lize (7,5)	<u>Pogosti</u> Sindrom tumorske lize (2,7)
Psihiatrične motnje	<u>Zelo pogosti</u> Motnje spanja (25,1) Anksioznost (17,3) Delirij (15,5)	<u>Pogosti</u> Delirij (2,4) <u>Občasni</u> Motnje spanja (0,5)
Bolezni živčevja	<u>Zelo pogosti</u> Glavobol (32,3) Omotica (23,2)	<u>Pogosti</u> Glavobol (1,1) <u>Občasni</u> Omotica (0,8)
Očesne bolezni	<u>Zelo pogosti</u> Poslabšanje vida (10,4)	<u>Občasni</u> Poslabšanje vida (0,3)
Srčne bolezni	<u>Zelo pogosti</u> Kardiotoksičnost (72) Aritmija ^a (30,4) Bolečine v prsnem košu (17,6)	<u>Zelo pogosti</u> Kardiotoksičnost (18,7) <u>Pogosti</u> Aritmija ^a (4,3) Bolečine v prsnem košu (1,9)
Žilne bolezni	<u>Zelo pogosti</u> Krvavitev (69,1) Hipotenzija (23,7) Hipertenzija (17,3)	<u>Zelo pogosti</u> Krvavitev (13,1) <u>Pogosti</u> Hipertenzija (6,9) Hipotenzija (4,5)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Zelo pogosti</u> Dispneja (36,5) Kašelj (33,9) Plevralni izliv (13,9)	<u>Zelo pogosti</u> Dispneja (13,1) <u>Občasni</u> Plevralni izliv (0,8)
Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti</u> Navzea (51,7) Diareja/kolitis (49,9) Mukozitis (49,9) Zaprtoost (42,7) Bolečine v trebuhu (36,3) Zmanjšan apetit (33,9) Bruhanje (27,7) <u>Pogosti</u> Dispepsija (9,6)	<u>Pogosti</u> Diareja/kolitis (6,1) Bolečine v trebuhu (2,9) Mukozitis (2,1) Zmanjšan apetit (1,6) Zaprtoost (1,1) Navzea (1,1) <u>Občasni</u> Dispepsija (0,5) Bruhanje (0,3)

Organski sistem	Neželeni učinki/pogostnost (%)	Neželeni učinki stopnje 3–5/pogostnost (%)
Bolezni kože in podkožja	<u>Zelo pogosti</u> Pruritus (17,3) Hiperhidroza (10,1) <u>Pogosti</u> Nočno znojenje (8,3) Alopecija (3,2) <u>Občasni</u> Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (0,8)	<u>Občasni</u> Hiperhidroza (0,3)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Zelo pogosti</u> Mišično-skeletne bolečine (44,5)	<u>Pogosti</u> Mišično-skeletne bolečine (5,1)
Bolezni sečil	<u>Zelo pogosti</u> Oslabljen delovanje ledvic (10,4)	<u>Pogosti</u> Oslabljen delovanje ledvic (6,4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti</u> Edem (52,3) Utrujenost (46,4) Mrzlica (31,2) Pireksija (29,6)	<u>Zelo pogosti</u> Utrujenost (10,4) <u>Pogosti</u> Pireksija (3,2) Edem (2,7) <u>Občasni</u> Mrzlica (0,3)

^a Skupni izraz »aritmija« vključuje atrijsko fibrilacijo, bradikardijo in tahikardijo, ki je bila najpogostejše opažena oblika aritmije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Zaradi nevtropenije, ki se je pojavljala med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos liposomal, so bile okužbe različnih vrst zelo pogosti neželeni učinki. Pljučnica, sepsa in bakteriemija so bile najpogostejše opažene resne okužbe v okviru neželenih učinkov pri populaciji v kliničnih študijah. Incidenca okužb je bila 78,1 %; incidenca ne-resnih okužb je bila 73,1 %, incidenca resnih okužb je bila 28,5 %; incidenca okužb, zaradi katerih je prišlo do prenehanja zdravljenja, je bila 0,5 %. Incidenca smrtnih okužb je bila 6,9 %. Te smrtne okužbe so bile sepsa in pljučnica (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

V kliničnih študijah so opazili različne krvavitve kot posledico trombocitopenije, ki se pojavlja med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos liposomal. Najpogostejša vrsta krvavitve je bila epistaksa, večine teh dogodkov niso opredelili kot resnih (29,1 %). Incidenca krvavitev je bila 69,1 %; incidenca ne-resnih krvavitev je bila 67,2 %; incidenca resnih krvavitev je bila 5,6 %; incidenca krvavitev, zaradi katerih je prišlo do prenehanja zdravljenja, je bila 0. Incidenca krvavitev s smrtnim izidom je bila 2,1 %. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vyxeos liposomal, je prišlo do resnih ali smrtnih krvavitev, vključno s smrtnimi krvavitvami v osrednjem živčevju, povezanih s hudo trombocitopenijo (glejte poglavje 4.4).

Kardiotoksičnost

V kliničnih študijah zdravila Vyxeos liposomal so opazili kardiotoksične učinke. Resna neželena učinka, o katerih so najpogostejše poročali, sta bila zmanjšan iztisni delež in kongestivno srčno popuščanje. Kardiotoksičnost je znano tveganje pri zdravljenju z antraciklini. Incidenca vseh kardiotoksičnih učinkov je bila 72,0 %; incidenca neresnih kardiotoksičnih učinkov je bila 68,5 %; incidenca resnih kardiotoksičnih učinkov je bila 9,1 %; incidenca kardiotoksičnih učinkov, zaradi

katerih je prišlo do prenehanja zdravljenja, je bila 0,5 %. Incidenca kardiotsičnih učinkov s smrtnim izidom je bila 0,5 %. Eden od dogodkov s smrtnim izidom je bil srčni zastoj; pri zadevnem bolniku sta k srčnemu zastoju prispevali trombocitopenija in nevtropenija (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so bile zelo pogosti neželeni učinki v kliničnih študijah zdravila Vyxeos liposomal. Najpogostejše opisani preobčutljivostni neželeni učinek je bil izpuščaj, vendar ti dogodki večinoma niso bili resni (38,9 %). Incidenca vseh preobčutljivostnih dogodkov je bila 66,9 %; incidenca preobčutljivostnih dogodkov, ki niso bili resni, je bila 66,4 %, od katerih je pri 38,9 % šlo za izpuščaj; incidenca resnih preobčutljivostnih dogodkov je bila 1,1 %; pogostnost preobčutljivostnih dogodkov s posledičnim prenehanjem zdravljenja je bila 0. Pogostnost preobčutljivostnih dogodkov s smrtnim izidom je bila 0 (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnostni profil zdravila Vyxeos liposomal pri 38 pediatričnih bolnikih z recidivno AML v študiji AAML 1421 je bil na splošno videti podoben varnostnemu profilu, opaženemu pri odobreni indikaciji za odrasle z novo zdravljeno AML, ki so se zdravili z zdravilom Vyxeos liposomal (glejte poglavje 4.2). Vendar pa so neželeni učinki v študiji AAML 1421, ki so bili opaženi pri pediatričnih bolnikih in so se razlikovali ali bili hujši od neželenih dogodkov, opaženih pri odraslih (pri čemer so se upoštevale omejitve primerjav med študijami), vključevali makulopapulozni izpuščaj (47,4 %), podaljšanje intervala QT na elektrokardiografu (28,9 %), zgodnji nastop kardiotsičnosti (opredeljene kot > 10 % zmanjšanje vrednosti LVEF do končne vrednosti LVEF < 50 % vrednosti LVEF; 21,0 %), hudo hipokaliemijo (13,2 %), hiperglikemijo (7,9 %) in zvišano vrednost ALT (7,9 %). Hipertenzijo so pri teh pediatričnih bolnikih opazili pri 18,2 %.

Ni podatkov o dolgoročni varnosti pri pediatričnih bolnikih po koncu študije (26 mesecev). Pri pediatrični populaciji ni podatkov o varnosti za obravnavo dolgoročne kardiotsičnosti zdravila Vyxeos liposomal, vključno z dolgoročno kardiotsičnostjo, ko se uporablja v odmerkih, ki presegajo največji življenjski kumulativni odmerek antraciklinov. Ni podatkov o učinkih zdravljenja z zdravilom Vyxeos liposomal na rast in dozorevanje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih izkušenj z zdravljenjem prevelikega odmerjanja pri bolnikih ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, se pričakuje poslabšanje neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Vyxeos liposomal, in zagotoviti je treba podporno zdravljenje (vključno z zdravlili proti okužbam, transfuzijami krvi in trombocitov, kolonije stimulirajočimi faktorji in po potrebi intenzivno nego), dokler bolnik ne okreva. Bolnika dovolj dolgo natančno spremljajte; posebej pozorni bodite na znake kardiotsičnosti in zagotovite ustrezno podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, kombinacije zdravil z delovanjem na novotvorbe, citarabin in daunorubicin; oznaka ATC: L01XY01.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vyxeos liposomal je liposomska formulacija s fiksno kombinacijo daunorubicina in citarabina v molskem razmerju 1 : 5. Za molsko razmerje 1 : 5 je *in vitro* in *in vivo* dokazano, da v največji meri poveča sinergično protitumorsko delovanje pri akutni mieloični levkemiji (AML).

Daunorubicin deluje antimitotično in citotoksično, kar doseže z oblikovanjem kompleksov z DNK, zaviranjem aktivnosti topoizomerase II, zaviranjem aktivnosti DNK-polimeraze, vplivom na uravnavanje izražanja genov in z ustvarjanjem prostih radikalov, ki poškodujejo DNK.

Citarabin je zdravilo z delovanjem na novotvorbe, specifično za fazo celičnega ciklusa, ki vpliva samo na celice v fazi S celične delitve. Znotraj celic se citarabin pretvori v aktivni presnovek citarabin-5-trifosfat (ara-CTP). Način delovanja še ni popolnoma razjasnjen, vendar se zdi, da ara-CTP deluje predvsem z zaviranjem sinteze DNK. K citotoksičnosti citarabina verjetno prispeva tudi vgrajevanje v DNK in RNK. V celičnih kulturah je citarabin citotoksičen za deleče se celice sesalcev.

Liposomi v zdravilu Vyxeos liposomal kažejo podaljšan razpolovni čas v plazmi po intravenski infuziji, pri čemer več kot 99 % daunorubicina in citarabina v plazmi ostane inkapsuliranih v liposome. Zdravilo Vyxeos liposomal omogoča dolgotrajno dovajanje sinergistične kombinacije daunorubicina in citarabina v levkemične celice. Na podlagi podatkov iz študij pri živalih se liposomi iz zdravila Vyxeos liposomal kopičijo in ohranjajo v visoki koncentraciji v kostnem mozgu, kjer jih levkemične celice prednostno privzamejo v intaktni obliki z aktivno endocitizo. Pri miših z levkemijo levkemične celice privzamejo liposome v večji meri kot normalne celice kostnega mozga. Po vstopu v celice se liposomi iz zdravila Vyxeos liposomal začnejo razgrajati. Pri tem se v notranjosti celic sproščata daunorubicin in citarabin, kar zdravilu omogoča sinergistično delovanje proti novotvorbam.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Vyxeos liposomal pri odraslih za zdravljenje novo diagnosticirane AML so ocenili v enojni nadzorovani klinični študiji (študiji 301), pri čemer so učinkovitost zdravila Vyxeos liposomal za zdravljenje recidivne AML pri pediatričnih bolnikih ocenili v enojni klinični študiji AAML 1421.

Študija 301 pri bolnikih z nezdravljeno AML z visokim tveganjem

Študija 301 je bila randomizirana, večcentrična, odprta študija superiornosti z vzporednimi skupinami, zasnovana za oceno delovanja zdravila Vyxeos liposomal v primerjavi s standardno kombinacijo citarabina in daunorubicina (7 + 3) pri 309 bolnikih med 60. in 75. letom starosti z nezdravljeno AML z visokim tveganjem. V študijo so bili vključeni bolniki z naslednjimi podvrstami AML: AML, povezana z zdravljenjem (t-AML), AML z mielodisplastičnim sindromom (MDS AML) in kronična mielomonocitna AML (CMML AML, *chronic myelomonocytic leukaemia AML*) z dokumentirano anamnezo MDS ali CMML pred transformacijo v AML in *de novo* AML s spremembami kariotipa, ki so značilne za mielodisplazijo (po merilih SZO iz leta 2008).

Študija je vključevala 2 fazi: 1) fazo zdravljenja, v kateri so bolniki prejeli do 2 indukcijska in 2 konsolidacijska kroga zdravljenja, ter 2) fazo spremljanja, ki se je začela 30 dni po zadnjem indukcijskem ali konsolidacijskem krogu in nadaljevala še največ 5 let po randomizaciji. Število indukcij in konsolidacij, ki jih je prejel bolnik, je bilo odvisno od popolnega odziva (CR, complete response) ali popolnega odziva z nepopolnim okrevanjem (CRi, complete response with incomplete recovery), potrjenega z oceno stanja kostnega mozga. Samo v kliničnih študijah so zdravilo Vyxeos liposomal dajali v odmerku 100 enot/m²/dan (kar ustreza odmerku 44 mg/100 mg/m²) v obliki 90-minutne intravenske infuzije na 1., 3. in 5. dan, če je šlo za prvo indukcijo, oziroma na 1. in 3. dan pri bolnikih, ki so potrebovali še drugo indukcijo. Druga indukcija je bila zelo priporočljiva za bolnike, ki v prvem indukcijskem krogu niso dosegli CR ali CRi, in obvezna za bolnike, ki so dosegli več kot 50-odstotno zmanjšanje odstotka blastov. Zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (HSCT, haematopoietic stem cell transplantation) po remisiji je bilo dovoljeno bodisi namesto konsolidacijske kemoterapije bodisi po njej. V konsolidacijskih krogih so samo v kliničnih študijah zmanjšali odmerek zdravila Vyxeos liposomal na 65 enot/m²/dan (kar ustreza odmerku 29 mg/65 mg/m²) na 1. in 3. dan. V skupini 7 + 3 je bila prva indukcija sestavljena iz citarabina v odmerku 100 mg/m²/dan od 1. do 7. dne v obliki neprekinjene infuzije in iz daunorubicina

v odmerku 60 mg/m²/dan na 1., 2. in 3. dan, medtem ko so pri drugi indukciji in konsolidaciji dajali citarabin od 1. do 5. dne ter daunorubicin na 1. in 2. dan.

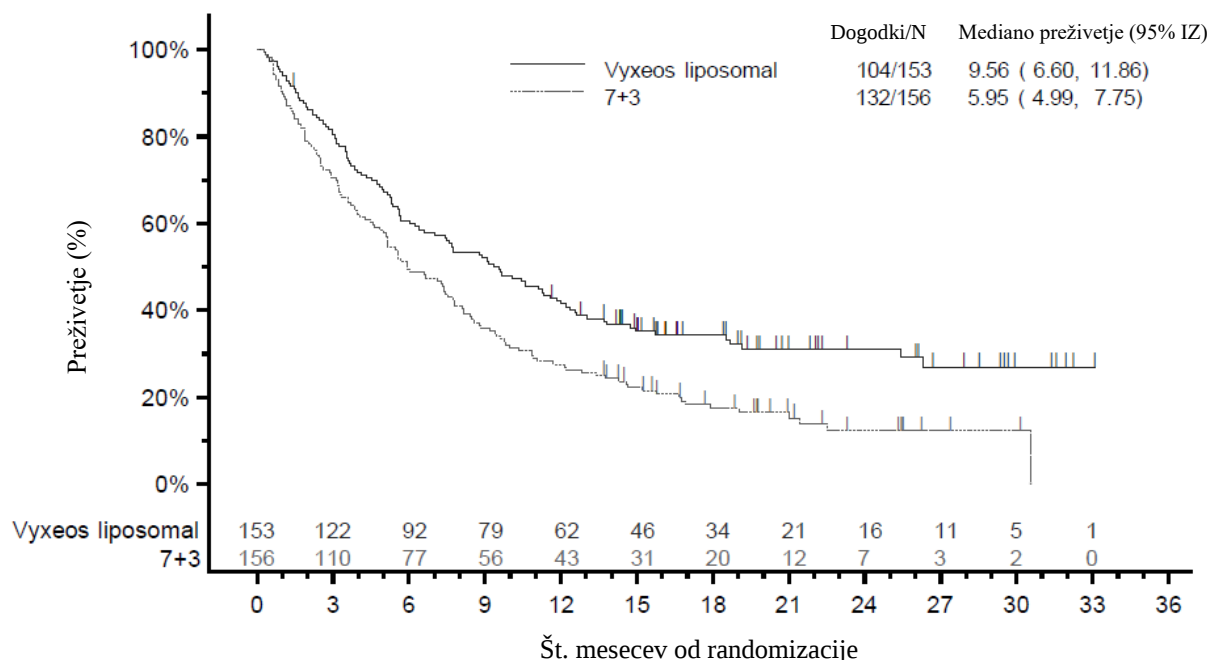
V skupino z zdravilom Vyxeos liposomal je bilo randomiziranih 153 bolnikov in v kontrolno skupino 7 + 3 je bilo randomiziranih 156 bolnikov. Mediana starost randomiziranih bolnikov je bila 68 let (razpon od 60 do 75 let), 61 % je bilo moških in 88 % je imelo telesno zmogljivost (ECOG) 0–1. Ob izhodišču jih je 20 % imelo t-AML, 54 % je imelo AML s predhodno hematološko boleznijo in 25 % je imelo AML *de novo* s citogenetskimi nepravilnostmi, povezanimi z MDS. 34 % bolnikov se je predhodno zdravilo s hipometilacijskim zdravilom zaradi mielodisplazije. 54 % je imelo neugoden kariotip.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni so bile na splošno uravnotežene med študijskima skupinama. Pri 15 % (43/279) testiranih bolnikov so ugotovili mutacijo FLT3 in pri 9 % (25/283) mutacijo NPM1.

Primarni opazovani dogodek je bilo skupno preživetje, merjeno od datuma randomizacije do smrti iz katerega koli vzroka. Zdravilo Vyxeos liposomal je izkazalo superiornost glede skupnega preživetja pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT) v primerjavi s primerjalnim režimom odmerjanja 7 + 3 (slika 1). Mediano preživetje v skupini, zdravljeni z zdravilom Vyxeos liposomal, je bilo 9,56 meseca v primerjavi s 5,95 meseca v skupini 7 + 3 (razmerje tveganja = 0,69; 95 % IZ = 0,52; 0,90; dvostranska vrednost log-rank p = 0,005).

Skupni delež HSCT je bil 34 % (52/153) v skupini z zdravilom Vyxeos liposomal in 25 % (39/156) v kontrolni skupini.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja skupnega preživetja, populacija z namenom zdravljenja (ITT)



Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti iz študije 301

	Vyxeos liposomal N = 153	7 + 3 N = 156
Skupno preživetje		
Mediano preživetje v mesecih (95 % IZ)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,69 (0,52; 0,90)	
vrednost p (dvostranska) ^a	0,005	

	Vyxeos liposomal N = 153	7 + 3 N = 156
Preživetje brez dogodkov		
Mediano preživetje v mesecih (95 % IZ)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,74 (0,58; 0,96)	
vrednost p (dvostranska) ^a	0,021	
Delež popolnega odziva		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Razmerje obetov (95 % IZ)	1,69 (1,03; 2,78)	
vrednost p (dvostranska) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Razmerje obetov (95 % IZ)	1,77 (1,11; 2,81)	
vrednost p (dvostranska) ^b	0.016	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; CR = popoln odziv; CRi = popoln odziv z nepopolnim okrevanjem.

^a Vrednost p iz stratificiranega testa log rank s stratifikacijo po starosti in podvrsti AML

^b Vrednost p iz stratificiranega testa Cochran-Mantel-Haenszel s stratifikacijo po starosti in podvrsti AML

60-mesečno spremljanje

Stopnja skupnega preživetja po 60 mesecih je bila v primerjavi s skupino zdravljenja 7 + 3 (8 %) višja v skupini, zdravljeni z zdravilom Vyxeos liposomal (18 %); razmerje tveganja je znašalo 0,70; 95 % IZ = 0,55; 0,91.

Pediatrična populacija

Recidivna AML

Učinkovitost zdravila Vyxeos liposomal kot samostojnega zdravila so ocenili v študiji z eno skupino faze 1/2 (AAML 1421), izvedeni za oceno varnosti in učinkovitosti zdravila Vyxeos liposomal pri 38 pediatričnih in mladih odraslih bolnikih, starih od 1 do 21 let, s prvo ponovitvijo AML. Zdravljenje v študiji je obsegalo en indukcijski krog zdravljenja z zdravilom Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m², danim intravensko v času 90 minut na 1., 3. in 5. dan, čemur je v 2. krogu sledilo zdravljenje s fludarabinom, citarabinom in G-CSF (FLAG). Mediana starosti bolnikov je bila 11 let (razpon, 1–21 let). Osem (21 %) bolnikov je bilo starih med 18 in 21 let. Bolniki, ki so prejeli več kot 450 mg/m² ekvivalentov daunorubicina, so bili izključeni iz študije.

Primarni opazovani dogodek je bil delež skupnega odziva (opredeljen kot CR ali CRp) po zdravljenju z zdravilom Vyxeos liposomal (1. krog), ki mu je sledilo zdravljenje s FLAG (2. krog). Delež skupnega odziva je znašal 68 % (90 % Clopper-Pearsonov IZ: 53–80 %). Po 1. krogu je pri 16 bolnikih (43 %) prišlo do odziva na zdravljenje CR + CRp, vključno s 14 bolniki (38 %), ki so dosegli CR, pri čemer je na podlagi 7 preiskovancev z razpoložljivimi podatki o ponovitvi mediano trajanje CR znašalo 284 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko daunorubicina in citarabina, apliciranih v obliki zdravila Vyxeos liposomal, so raziskali pri odraslih bolnikih, ki so prejeli odmerke daunorubicina 44 mg/m² in odmerke citarabina 100 mg/m² v 90-minutni intravenski infuziji na 1., 3. in 5. dan. Farmakokinetika obeh učinkovin je temeljila na skupnih koncentracijah v plazmi (tj. koncentracijah inkapsuliranega in neinkapsuliranega zdravila). Po odmerku, danem na 5. dan, je bila povprečna (% koeficient variacije [CV]) najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) za daunorubicin 26,0 (32,7 %) µg/ml in za citarabin 62,2 (33,7 %) µg/ml. Povprečna (% CV) površina pod krivuljo (AUC) med enim odmernim intervalom je bila 637 (38,4 %) µg.h/ml za daunorubicin in 1900 (44,3 %) µg.h/ml za citarabin.

Pri dajanju daunorubicina in citarabina v obliki zdravila Vyxeos liposomal je videti, da liposomi uravnavajo njuno porazdelitev v tkiva in hitrost izločanja. Čeprav se njuni neliposomski različici izrazito razlikujeta po očistku (CL), volumnu porazdelitve (V) in končnem razpolovnem času ($t_{1/2}$), so si v zdravilu Vyxeos liposomal ti farmakokinetični parametri obeh zdravil bolj podobni.

Razmerje kopičenja je bilo 1,3 za daunorubicin in 1,4 za citarabin. V razponu odmerkov od 1,3 mg/3 mg na m² do 59 mg/134 mg na m² (od 0,03- do 1,3-kratni odobreni priporočeni odmerki) ni bilo nobenih dokazov o časovno odvisni kinetiki ali večjih odstopanjih od sorazmernosti z odmerkom.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve (% CV) za daunorubicin je 6,6 l (36,8 %) in za citarabin 7,1 l (49,2 %). Vezava na beljakovine v plazmi ni bila ocenjena.

Presnova in biotransformacija

Daunorubicin in citarabin se po sprostitvi iz liposomov zdravila Vyxeos liposomal obsežno presnovita v telesu, podobno kot njuni neliposomski različici. Jetrna in nejetrna aldo-keto reduktaza ter karbonilna reduktaza katalizirata večino daunorubicina v aktivni presnovek daunorubicinol. Citidin-deaminaza presnovi citarabin v neaktivni presnovek 1- β (beta)-D-arabinofuranoziluracil (AraU). Drugače od neliposomskega daunorubicina in citarabina, ki se hitro presnovita v ustrezne presnovke, ostaneta daunorubicin in citarabin po dajanju zdravila Vyxeos liposomal v obliki proste baze, inkapsulirane v liposome. Profili koncentracije v plazmi po času, ugotovljeni pri 13–26 bolnikih, ki so dobivali zdravilo Vyxeos liposomal v odmerku 100 enot/m² (kar ustreza 44 mg/m² daunorubicina in 100 mg/m² citarabina) na 1., 3. in 5. dan, kažejo, da so povprečne vrednosti razmerja AUC_{last} presnovek : izhodiščna spojina 1,79 % za daunorubicinol glede na daunorubicin in 3,22 % za AraU glede na citarabin, kar je manj od običajno ugotovljenih vrednosti pri neliposomskih zdravilih, ~40–60 % za daunorubicinol : daunorubicin in ~80 % za AraU : citarabin. Nižje razmerje med presnovkom in izhodiščno spojino po uporabi zdravila Vyxeos liposomal kaže, da je večina celotne količine daunorubicina in citarabina v obtoku ujeta v liposomih formulacije Vyxeos liposomal, zato nista dostopna encimom, ki presnavljajo zdravila.

Izločanje

Zdravilo Vyxeos liposomal kaže podaljšan razpolovni čas (% CV) 31,5 ure (28,5 %) za daunorubicin in 40,4 ure (24,2 %) za citarabin, pri čemer več kot 99 % daunorubicina in citarabina v plazmi ostane inkapsuliranih v liposome. Očistek (% CV) je 0,16 l/h (53,3 %) za daunorubicin in 0,13 l/h (60,2 %) za citarabin.

Izločanje daunorubicina in daunorubicinola z urinom ustreza 9 % uporabljenega odmerka daunorubicina, medtem ko izločanje citarabina in AraU z urinom ustreza 71 % uporabljenega odmerka citarabina.

Posebne skupine bolnikov

Populacijska farmakokinetična analiza na podlagi starosti (od 1 do 81 let), spola, rase, telesne mase, indeksa telesne mase in števila belih krvnih celic ni pokazala klinično pomembnih učinkov na parametra očistka in volumna daunorubicina in citarabina.

Pediatrična populacija

Povprečni izpostavljenosti skupnemu daunorubicinu in citarabinu, normalizirani glede na odmerek, sta bili pri pediatričnih bolnikih po odmerku 59 mg/135 mg/m² primerljivi z izpostavljenostma daunorubicinu in citarabinu pri odraslih po odmerku 44 mg/100 mg/m².

Starejša populacija

Farmakokinetika zdravila Vyxeos liposomal pri bolnikih, starih več kot 85 let, še ni bila ocenjena. Podatkov ni na voljo.

Okvara ledvic

Na podlagi namenske študije za vrednotenje vpliva zmerne do hude okvare ledvic na farmakokinetiko zdravila Vyxeos liposomal in populacijske farmakokinetične analize, v kateri so uporabili podatke iz kliničnih študij pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic, ni pomembnih razlik v očistku daunorubicina ali citarabina pri bolnikih z že obstoječo blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim izhodiščnim delovanjem ledvic. Morebitni učinki končne odpovedi ledvic, ki se zdravi z dializo, na farmakokinetiko daunorubicina in citarabina, kadar se dajeta kot zdravilo Vyxeos liposomal, niso znani (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetika skupnega daunorubicina in citarabina se pri bolnikih z ravno bilirubina ≤ 50 $\mu\text{mol/l}$ ni spremenila. Farmakokinetika pri bolnikih z ravno bilirubina, višjo od 50 $\mu\text{mol/l}$, ni znana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost zdravila Vyxeos liposomal pri ponavljajočih odmerkih je bila preskušena v študijah toksičnosti z dvema krogoma intravenske infuzije in 28-dnevnimi obdobji okrevanja pri podganah in psih. Neželeni učinki zdravila Vyxeos liposomal so se pojavili pri vseh ravneh odmerkov (nizke do ničelne varnostne meje na podlagi sistemske izpostavljenosti), so bili na splošno skladni z dokumentiranimi neželenimi učinki neliposomskega daunorubicina in/ali citarabina ter so v glavnem obsegali prebavne in hematološke učinke. Čeprav so bili parametri osrednjega živčevja in srčno-žilnega sistema vključeni v te študije, zaradi ugotovljene obolevnosti in smrtnosti ni bilo na voljo dovolj informacij za izvedbo celostne ocene farmakološke varnosti zdravila Vyxeos liposomal.

Študije genotoksičnosti, karcinogenosti ter škodljivih učinkov na razmnoževanje in razvoj z zdravilom Vyxeos liposomal niso bile izvedene. Vendar pa so na voljo študije samostojnih zdravil.

Genotoksičnost

Citarabin ali njegov aktivni presnovek Ara-C je bil mutagen (test bakterijske mutagenosti) in klastogen *in vitro* (kromosomske aberacije in izmenjave med sestrskimi kromatidami (SCE, sister chromatid exchange) v človeških levkocitih) ter *in vivo* (test kromosomskih aberacij in test SCE pri glodavcih). Citarabin je povzročil transformacijo embrionalnih celic hrčkov in podganjih celic H43 *in vitro* ter je bil klastogen za celice v mejozi. Daunorubicin je bil mutagen (test bakterijske mutagenosti, test na celicah hrčkov V79) in klastogen *in vitro* (človeški limfoblasti CCRF-CEM) ter *in vivo* (test SCE na mišjem kostnem mozgu).

Karcinogenost

Študije citarabina niso bile določene. Objavljeni podatki za Ara-C, aktivni presnovek citarabina, niso podali dokazov o karcinogenosti. Objavljeni podatki za daunorubicin kažejo morebitno tumorigenost pri podganah po enkratnem odmerku 5 ali 10 mg/kg (od 0,68- do 1,4-kratnik RHD na osnovi mg/m²). Delovna skupina mednarodne agencije za raziskave raka (IARC 2000) je daunorubicin razvrstila v skupino 2B (potencialna karcinogenost za ljudi).

Škodljivi učinki na razmnoževanje in razvoj

Citarabin je bil embriotoksičen pri miših ter teratogen pri miših in podganah, ko se je uporabil med organogenezo. Poleg tega je citarabin povzročil anomalije glav spermijev pri miših in okvaril spermatogenezo pri podganah. Enkratni odmerek citarabina pri podganah, ki so ga uporabili na 14. dan brejosti, je zmanjšal prenatalno in postnatalno velikost možganov ter povzročil trajno zmanjšanje učnih sposobnosti. Daunorubicin je bil embriotoksičen in je povzročil malformacije ploda, ko se je uporabil v obdobju organogeneze pri podganah. Daunorubicin je povzročil atrofijo testisov in popolno aplazijo spermatocitov v semenskih tubulih pri psih.

Ocena tveganja za okolje

Glede na oceno tveganja za okolje se ne pričakuje, da bo zdravilo Vyxeos liposomal obstojno, bioakumulativno ali strupeno za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

distearoilfosfatidilholin
distearoilfosfatidilglicerol
holesterol
bakrov glukonat
trolamin (za prilagoditev vrednosti pH)
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

4 leta

Stabilnost rekonstituirane suspenzije v viali

Zdravilo je med uporabo kemično in fizikalno stabilno 4 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, če je shranjeno v pokončnem položaju.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če se metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje nevarnost mikrobiološke kontaminacije.

Če se zdravilo ne porabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika.

Stabilnost razredčene raztopine za infundiranje

Zdravilo je med uporabo kemično in fizikalno stabilno 4 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če se metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje nevarnost mikrobiološke kontaminacije.

Če se zdravilo ne porabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika.

Najdaljši skupni čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila v viali in rekonstituiranega zdravila, razredčenega v infuzijski vrečki, je do 4 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo je treba shraniti v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Vialo shranite v pokončnem položaju.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 ml viala (steklo tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in zaporko (iz aluminija), ki vsebuje 44 mg daunorubicina in 100 mg citarabina.

Vsako pakiranje vsebuje 1, 2 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Vyxeos liposomal je citotoksično zdravilo. Pri ravnanju z njim in odstranjevanju je treba upoštevati posebne postopke. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Navodila za pripravo:

- Izračunajte ustrezeni odmerek in število vial zdravila Vyxeos liposomal na podlagi telesne površine posameznega bolnika, kot je navedeno v poglavju 4.2.
- Vzemite ustrezno število vial z zdravilom Vyxeos liposomal iz hladilnika in počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo (od 15 °C do 30 °C).
- Nato z uporabo 20 ml brizge rekonstituirajte vsako vialo z 19 ml sterilne vode za injekcije in takoj zatem nastavite časovnik na 5 minut.
- 5 minut previdno sukajte vsebino vial in vsakih 30 sekund vialo previdno obrnite na glavo.
- Ne segrevajte, ne vrtnčite in ne stresajte premočno.
- Po rekonstituciji naj raztopina 15 minut počiva.
- Rekonstituirano zdravilo mora biti neprozorna, vijoličasta, homogena disperzija, ki praktično ne vsebuje vidnih delcev.
- Če rekonstituiranega zdravila ne razredčite takoj v infuzijsko vrečko, ga lahko shranite v hladilniku (od 2 do 8 °C) za največ 4 ure.
- Po shranjevanju rekonstituiranega zdravila v viali za največ 4 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C v pokončnem položaju je treba rekonstituirano zdravilo takoj razredčiti v raztopino za infundiranje in ga infundirati 90 minut.
 - Rekonstituirano zdravilo v viali in rekonstituirano zdravilo, ki je bilo razredčeno v raztopino za infundiranje, sta stabilni pri najdaljšem skupnem času shranjevanja največ 4 ur, če se shranita pri temperaturi od 2 do 8 °C. 4-urni čas stabilnosti rekonstituiranega zdravila v viali ne dovoljuje dodatnega 4-urnega časa stabilnosti po tem, ko je ustrezeni odmerek iz rekonstituirane vial razredčen v raztopino za infundiranje.
 - Če se rekonstituirano zdravilo, ki je razredčeno v infuzijsko vrečko, shrani pri temperaturi od 2 do 8 °C, 4-urni čas stabilnosti ne vključuje časa, ki je potreben za rekonstitucijo, ali 90-minutnega časa infundiranja.
 - Po preteku 4-urnega časa stabilnosti je treba razredčeno raztopino za infundiranje takoj infundirati 90 minut.
- Z naslednjo formulo izračunajte, kakšen volumen rekonstituiranega zdravila Vyxeos liposomal potrebujete:
[potrebni volumen (ml) = odmerek daunorubicina (mg/m²) x telesna površina bolnika (m²)/2,2 (mg/ml)]. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicina in 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabina.
- Vialo 5-krat previdno obrnite na glavo, preden odvezmete koncentrat, ki ga boste razredčili.
- Z aseptično tehniko iz vial izvlecite izračunani volumen rekonstituiranega zdravila Vyxeos liposomal s sterilno brizgo in ga prenesite v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne glukoze. Nekaj zdravila bo morda ostalo v viali. Ta preostanek zavrzite.
- Nežno obračajte infuzijsko vrečko, da raztopino zmešate. Z razredčitvijo rekonstituiranega zdravila morate dobiti temno vijoličasto, prosojno, homogeno disperzijo.

- Če razredčene raztopine za infundiranje ne uporabite takoj, jo lahko shranite v hladilniku (od 2 do 8 °C) za največ 4 ure.
- Ko infuzijsko vrečko vzamete iz hladilnika, jo previdno obračajte, da raztopino zmešate.

Navodila za dajanje zdravila

- Zdravila Vyxeos liposomal ne mešajte z drugimi zdravili in ne infundirajte ga skupaj z drugimi zdravili.
- Zdravilo Vyxeos liposomal aplicirajte kot neprekinjeno intravensko infuzijo, ki traja 90 minut, z infuzijsko črpalko skozi kateter, vstavljen v osrednjo ali periferno veno. Linijski membranski filter se za intravensko infuzijo zdravila Vyxeos liposomal lahko uporablja, če je najmanjši premer por filtra večji ali enak 15 µm.
- Po končanem dajanju zdravila sperite infuzijsko linijo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Zaradi citotoksičnega in antimitotičnega delovanja, ki bi lahko vplivalo na sposobnost razmnoževanja, to zdravilo pomeni morebitno tveganje za okolje. Vse materiale, ki jih uporabite za redčenje in dajanje zdravila, morate odstraniti skladno z lokalnimi postopki odstranjevanja učinkovin z delovanjem na novotvorbe. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi, ki veljajo za citotoksične učinkovine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1308/001 1 viala
EU/1/18/1308/002 2 viali
EU/1/18/1308/003 5 vial

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgusta 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 05. junij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
daunorubicin/citarabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 44 mg daunorubicina in 100 mg citarabina.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 2,2 mg/ml daunorubicina in 5 mg/ml citarabina; obe učinkovini sta inkapsulirani v liposome.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi: distearoilfosfatidilholin, distearoilfosfatidilglicerol, holesterol, bakrov glukonat, trolamin in saharozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

2 viali

5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčitvi.

Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1308/001 1 viala
EU/1/18/1308/002 2 viali
EU/1/18/1308/003 5 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

|

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
daunorubicin/citarabin

i.v. uporaba po rekonstituciji in razredčitvi

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje daunorubicin in citarabin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vyxeos liposomal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vyxeos liposomal
3. Kako boste dobili zdravilo Vyxeos liposomal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vyxeos liposomal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vyxeos liposomal in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal spada v skupino zdravil, imenovanih »citostatiki«, ki se uporabljajo za zdravljenje raka. Vsebuje dve učinkovini, »daunorubicin« in »citarabin«, v obliki drobnih delcev, ki se imenujejo »liposomi«. Ti učinkovini na različne načine uničujeta rakave celice tako, da ustavita njihovo rast in delitev. Vključitev učinkovin v liposome podaljša njuno delovanje v telesu ter jima pomaga prodreti v celice in jih uničiti.

Za kaj uporabljamo zdravilo Vyxeos liposomal

Zdravilo Vyxeos liposomal se uporablja za zdravljenje bolnikov z novo diagnosticirano akutno mieloično levkemijo (rakom belih krvnih celic). Zdravilo se uporablja, če je levkemija posledica predhodnih zdravljenj (t. i. akutna mieloična levkemija, povezana z zdravljenjem) ali v prisotnosti določenih sprememb v kostnem mozgu (t. i. akutna mieloična levkemija »s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo«).

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vyxeos liposomal

Zdravila Vyxeos liposomal ne smete dobiti

- če ste alergični na učinkovini (daunorubicin ali citarabin) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik vas bo med zdravljenjem spremljal. Preden dobite zdravilo Vyxeos liposomal, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate v krvi majhno število trombocitov, rdečih ali belih krvnih celic (pred začetkom zdravljenja boste opravili preiskavo krvi). Če to velja za vas:
 - vam bo zdravnik morda predpisal tudi zdravilo za preprečevanje okužb,
 - bo zdravnik med zdravljenjem tudi preverjal, ali imate kakšno okužbo;
- če ste kdaj imeli težave s srcem ali srčni infarkt ali če ste že prejeli zdravila, imenovana »antraciklini«, za zdravljenje raka. Če to velja za vas, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem morda preverjal, kako deluje vaše srce;

- če mislite, da ste morda noseči. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo, da preprečite zanositev. To velja tudi za partnerke moških bolnikov;
- če imate kakršne koli alergijske (preobčutljivostne) reakcije. Če se pri vas pojavi preobčutljivost, bo zdravnik morda prekinil ali ustavil vaše zdravljenje ali upočasnil infundiranje zdravila;
- če ste kdaj imeli težave z delovanjem ledvic ali jeter. Zdravnik bo med zdravljenjem preverjal vaše stanje;
- če ste kdaj imeli bolezen, ki se imenuje Wilsonova bolezen, ali drugo bolezen, povezano z bakrom, saj zdravilo Vyxeos liposomal vsebuje sestavino »bakrov glukonat«;
- če boste prejeli cepivo.

Zdravnik bo med zdravljenjem preverjal vaše splošno zdravstveno stanje in vam pred odmerki zdravila Vyxeos liposomal ali po njih morda dal še druga zdravila za podporo zdravljenju. Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Vyxeos liposomal.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Vyxeos liposomal pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Vyxeos liposomal

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Vyxeos liposomal namreč lahko vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil in nekatera druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Vyxeos liposomal.

Še zlasti morate obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje raka, ki lahko vplivajo na vaše srce, kot je doksorubicin;
- zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje jeter.

Nosečnost in dojenje

Med nosečnostjo zdravila Vyxeos liposomal ne smete uporabljati, ker bi lahko škodovalo otroku. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po njem morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Če med zdravljenjem zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos liposomal ne smete dojiti, saj bi lahko zdravilo škodilo otroku.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

Kontracepcija pri moških

Med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju z zdravilom Vyxeos liposomal uporabljajte učinkovito kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po odmerku zdravila Vyxeos liposomal se lahko počutite zaspano ali omotično. Če se to zgodi, ne vozite avtomobila in ne upravljajte nobenih orodij ali strojev.

3. Kako boste dobili zdravilo Vyxeos liposomal

Zdravilo Vyxeos liposomal vam mora dati zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z zdravljenjem akutne mieloične levkemije.

- Zdravilo vam bodo dali v obliki infuzije v veno.
- Infundiranje traja eno uro in pol (90 minut).

Zdravnik ali medicinska sestra bosta izračunala ustrezní odmerek zdravila glede na vašo telesno maso in višino. Zdravilo boste dobivali v »krogih zdravljenja«. Vsak krog zdravljenja se da v ločenih infuzijah in infuzije lahko prejmete v večtedenskih razmakih.

Po prvem krogu zdravljenja bo vaš zdravnik presodil, ali boste nadaljevali z dodatnimi krogi, odvisno od tega, kako se boste odzvali na zdravljenje in ali boste imeli kakšne neželene učinke. Zdravnik bo po vsakem krogu ocenil, kako se odzivate na zdravljenje.

- V prvem krogu zdravljenja boste dobili infuzijo na 1., 3. in 5. dan.
- V morebitnih nadaljnjih krogih zdravljenja boste dobili infuzijo na 1. in 3. dan. Po potrebi se to lahko ponovi.

Med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos liposomal bo zdravnik z rednimi krvnimi preiskavami preverjal, kako se odzivate na zdravljenje in ali zdravilo dobro prenašate. Morda bo preverjal tudi vaše srce, saj lahko zdravilo Vyxeos liposomal vpliva na delovanje srca.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Vyxeos liposomal, kot bi smeli

To zdravilo boste dobili v bolnišnici; dala vam ga bosta zdravnik ali medicinska sestra. Verjetnost, da dobite preveliko količino zdravila, je zelo majhna, vendar povejte zdravniku ali medicinski sestri, če vas kar koli skrbi.

Če zamudite obisk pri zdravniku

Čim prej se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov (zelo pogosti):

Zdravilo Vyxeos liposomal lahko zmanjša število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam, in število krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitov); to lahko povzroči krvavitve, kot so krvavitve iz nosu in podplutbe. Poleg tega lahko zdravilo Vyxeos liposomal povzroči težave s srcem in poškoduje srčno mišico.

Zato **morate takoj povedati zdravniku**, če imate naslednje težave:

- zvišana telesna temperatura, mrzlica, boleče grlo, kašelj, razjede v ustih ali kateri koli drugi simptomi okužbe;
- krvavitve ali nastanek podplutb, ne da bi se poškodovali;
- bolečine v prsih ali nogah;
- zadihanost.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj naštetih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila krvnih ploščic (celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi), ki lahko povzroči podplutbe ali krvavitve;
- zvišana telesna temperatura, pogosto z drugimi znaki okužbe, zaradi zelo majhnega števila belih krvnih celic (febrilna nevtropenija);
- počasen, hiter ali nereden srčni utrip, bolečine v prsnem košu (to so lahko znaki okužbe);
- težave z vidom, zamegljen vid;

- bolečine ali oteklost sluznice prebavil (mukozitis) ali bolečine v trebuhu, zaprtost, izguba apetita, driska, slabost s siljenjem na bruhanje ali bruhanje;
- pordelost kože, izpuščaj, mišične bolečine, glavobol, bolečine v kosteh, bolečine v sklepih, utrujenost, generalizirano otekanje, vključno z otekanjem rok in nog;
- glavobol, omotica, zmedenost, težave s spanjem, tesnoba;
- odpoved ledvic;
- zadihanost, kašelj, tekočina v pljučih;
- srbenje;
- krvavitev;
- zvišanje ali znižanje krvnega tlaka;
- mrzlica, nizka telesna temperatura ali visoka telesna temperatura;
- močnejše znojenje.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), ki lahko povzroči utrujenost in šibkost;
- odpoved ledvic in nenormalni izvidi krvnih preiskav zaradi množičnega odmiranja rakavih celic (sindrom tumorske lize);
- želodčni krči ali čezmerni vetrovi;
- čezmerno znojenje ponoči;
- izpadanje las.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- odrevenelost dlani ali stopal in izpuščaj na teh predelih (sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vyxeos liposomal

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP:«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 do 8 °C).
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Shranjujte v pokončnem položaju.
- Po rekonstituciji se sme vialo shraniti v pokončnem položaju v hladilniku (pri temperaturi od 2 do 8 °C) za največ 4 ure.
- Po razredčitvi se sme raztopino v infuzijskih vrečkah shraniti v hladilniku (pri temperaturi od 2 do 8 °C) za največ 4 ure. Najdaljši skupni čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila v viali, shranjeni v pokončnem položaju, in rekonstituiranega zdravila po redčenju v infuzijsko vrečko ne sme presegati 4 ur. 90-minutni čas infundiranja ni vključen v najdaljše 4-urno shranjevanje.
- To zdravilo se ne sme uporabiti, če so v razredčeni raztopini vidni kakršni koli delci.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vyxeos liposomal

- Učinkovini sta daunorubicin in citarabin. Ena 50 ml viala vsebuje 44 mg daunorubicina in 100 mg citarabina.
- Po rekonstituciji raztopina vsebuje 2,2 mg/ml daunorubicina in 5 mg/ml citarabina; obe učinkovini sta inkapsulirani v liposome.
- Pomožne snovi so distearoilfosfatidilholin, distearoilfosfatidilglicerol, holesterol, bakrov glukonat, trolamin in saharoza.

Izgled zdravila Vyxeos liposomal in vsebina pakiranja

Zdravilo Vyxeos liposomal je vijoličast prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, ki je na voljo v steklenih vialah.

Vsako pakiranje vsebuje 1, 2 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vyxeos liposomal je citotoksično zdravilo. Pri ravnanju z njim in odstranjevanju je treba upoštevati posebne postopke. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo in ne vsebuje konzervansov. Preostanka zdravila, ki ga niste porabili, ne smete shraniti za poznejšo uporabo.

Navodila za pripravo

- Izračunajte ustrezeni odmerek in število vial zdravila Vyxeos liposomal na podlagi telesne površine posameznega bolnika, kot je navedeno v poglavju 4.2.
- Vzemite ustrezno število vial z zdravilom Vyxeos liposomal iz hladilnika in počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo (od 15 °C do 30 °C).
- Nato z uporabo 20 ml brizge rekonstituirajte vsako vialo z 19 ml sterilne vode za injekcije in takoj zatem nastavite časovnik na 5 minut.
- 5 minut previdno sukajte vsebino vial in vsakih 30 sekund vialo previdno obrnite na glavo.
- Ne segrevajte, ne vrtinčite in ne stresajte premočno.

- Po rekonstituciji naj raztopina 15 minut počiva.
- Rekonstituirano zdravilo mora biti neprozorna, vijoličasta, homogena disperzija, ki praktično ne vsebuje vidnih delcev.
- Če rekonstituiranega zdravila ne razredčite takoj v infuzijsko vrečko, ga lahko shranite v hladilniku (od 2 do 8 °C) za največ 4 ure.
- Po shranjevanju rekonstituiranega zdravila v viali za največ 4 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C v pokončnem položaju je treba rekonstituirano zdravilo takoj razredčiti v raztopino za infundiranje in ga infundirati 90 minut.
 - Rekonstituirano zdravilo v viali in rekonstituirano zdravilo, ki je bilo razredčeno v raztopino za infundiranje, sta stabilni pri najdaljšem skupnem času shranjevanja največ 4 ur, če se shranita pri temperaturi od 2 do 8 °C. 4-urni čas stabilnosti rekonstituiranega zdravila v viali ne dovoljuje dodatnega 4-urnega časa stabilnosti po tem, ko je ustrezni odmerek iz rekonstituirane viala razredčen v raztopino za infundiranje.
 - Če se rekonstituirano zdravilo, ki je razredčeno v infuzijsko vrečko, shrani pri temperaturi od 2 do 8 °C, 4-urni čas stabilnosti ne vključuje časa, ki je potreben za rekonstitucijo, ali 90-minutnega časa infundiranja.
 - Po preteku 4-urnega časa stabilnosti je treba razredčeno raztopino za infundiranje takoj infundirati 90 minut.
- Z naslednjo formulo izračunajte, kakšen volumen rekonstituiranega zdravila Vyxeos liposomal potrebujete:

$$[\text{potrebni volumen (ml)} = \text{odmerek daunorubicina (mg/m}^2\text{)} \times \text{telesna površina bolnika (m}^2\text{)/2,2 (mg/ml)}].$$
 Koncentracija rekonstituirane raztopine je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicina in 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabina.
- Vialo 5-krat previdno obrnite na glavo, preden odvezmete koncentrat, ki ga boste razredčili.
- Z aseptično tehniko iz viala izvlecite izračunani volumen rekonstituiranega zdravila Vyxeos liposomal s sterilno brizgo in ga prenesite v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne glukoze. Nekaj zdravila bo morda ostalo v viali. Ta preostanek zavržite.
- Nežno obračajte infuzijsko vrečko, da raztopino zmešate. Z razredčitvijo rekonstituiranega zdravila morate dobiti temno vijoličasto, prosojno, homogeno disperzijo.
- Če razredčene raztopine za infundiranje ne uporabite takoj, jo lahko shranite v hladilniku (od 2 do 8 °C) za največ 4 ure.
- Ko infuzijsko vrečko vzamete iz hladilnika, jo previdno obračajte, da raztopino zmešate.

Navodila za dajanje zdravila

- Zdravila Vyxeos liposomal ne mešajte z drugimi zdravili in ne infundirajte ga skupaj z drugimi zdravili.
- Zdravilo Vyxeos liposomal aplicirajte kot neprekinjeno intravensko infuzijo, ki traja 90 minut, z infuzijsko črpalko skozi kateter, vstavljen v osrednjo ali periferno veno. Linijski membranski filter se za intravensko infuzijo zdravila Vyxeos liposomal lahko uporablja, če je najmanjši premer por filtra večji ali enak 15 µm.
- Po končanem dajanju zdravila sperite infuzijsko linijo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Odstranjevanje

Zaradi citotoksičnega in antimitotičnega delovanja, ki bi lahko vplivalo na sposobnost razmnoževanja, to zdravilo pomeni morebitno tveganje za okolje. Vse materiale, ki jih uporabite za redčenje in dajanje zdravila, morate odstraniti skladno z lokalnimi postopki odstranjevanja citotoksičnih učinkovin. Neuporabljeno zdravilo ali odpadne snovi zavržite skladno z lokalnimi predpisi, ki veljajo za citotoksične učinkovine.