1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 44 mg даунорубицин (daunorubicin) и 100 mg цитарабин (cytarabine).

След реконституиране разтворът съдържа 2,2 mg/ml даунорубицин и 5 mg/ml цитарабин, включени в липозоми, в комбинация с фиксирани дози в моларно съотношение 1:5.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Лилава, лиофилизирана компактна маса

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vyxeos liposomal е показан за лечение на възрастни с новодиагностицирана, свързана с лечение остра миелоидна левкемия (t-AML) или AML с промени, свързани с миелодисплазия (AML-MRC).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vyxeos liposomal трябва да се започне и провежда под наблюдението на лекар с опит в употребата на химиотерапевтични лекарствени продукти.

Дозировката на Vyxeos liposomal е различна от тази на инжекционните форми на даунорубицин и цитарабин и не трябва да се заменя с други лекарствени продукти, съдържащи даунорубицин и/или цитарабин (вж. точка 4.4).

<u>Дозировка</u>

Дозирането на Vyxeos liposomal се основава на телесната повърхност на пациента (BSA) съгласно следната схема:

Таблица 1: Доза и схема на прилагане на Vyxeos liposomal

Лечение	Схема на прилагане
Първа индукция	даунорубицин 44 mg/m^2 и цитарабин 100 mg/m^2 в дните 1, 3 и 5
Втора индукция	даунорубицин 44 mg/m^2 и цитарабин 100 mg/m^2 в дните 1 и 3
Консолидация	даунорубицин 29 mg/m^2 и цитарабин 65 mg/m^2 в дните 1 и 3

Препоръчителна схема на прилагане за индуциране на ремисия
Препоръчителната схема на прилагане на Vyxeos liposomal е 44 mg/100 mg/m^2, приложени интравенозно в продължение на 90 минути:

- в дните 1, 3 и 5 като първи курс на индукционна терапия;
- в дните 1 и 3 като следващ курс на индукционна терапия, ако е необходимо.

Следващ индукционен курс може да се приложи при пациенти, които не показват прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. За постигане на нормален вид на костния мозък може да е необходим повече от един индукционен курс. Оценката на костния мозък след възстановяване от предходния курс на индукционна терапия определя дали е необходим допълнителен индукционен курс. Лечението трябва да продължи докато пациентът продължава да има полза от него или до прогресия на заболяването, до максимум 2 индукционни курса.

Препоръчителна схема на прилагане е за консолидация
Първият цикъл на консолидация трябва да се прилага 5 до 8 седмици след началото на последната индукция.

Препоръчителната схема на приложение на Vyxeos liposomal е 29 mg/65 mg/m^2, приложени интравенозно в продължение на 90 минути:

- в дните 1 и 3 като следващи курсове на консолидационна терапия, ако е необходимо.

Консолидационна терапия се препоръчва при пациенти, постигнали ремисия, при които е настъпило възстановяване до абсолютен брой на неутрофилите (ANC) >500/µl и броят на тромбоцитите се е възстановил до над 50 000/µl при отсъствие на неприемлива токсичност. Следващ курс на консолидация може да се приложи при пациенти, които не показват прогресия на заболяването или неприемлива токсичност в интервала от 5 до 8 седмици след началото на първата консолидация. Лечението трябва да продължи докато пациентът продължава да има полза от него или до прогресия на заболяването, до максимум 2 курса на консолидация.

Препоръчителни корекции на дозата по време на лечението
Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за хематологичен отговор и прояви на токсичност.

При необходимост приложението трябва да се отложи или окончателно да се спре, както е описано по-долу.

На пациентите може да бъде проведена премедикация за профилактика на гадене и повръщане. Трябва да се обмисли провеждане на антихиперурикемична терапия (напр. алопуринол) преди започване на лечение с Vyxeos liposomal.

Свръхчувствителност
При леки симптоми на свръхчувствителност (напр. леко зачервяване, обрив, сърбеж), лечението трябва да бъде спряно и пациентът трябва да бъде наблюдаван, включително наблюдение на жизнените показатели. Лечението трябва да се възобнови бавно, след

отшумяване на симптомите, като се намали наполовина скоростта на инфузията, и трябва да се прилага интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg) и дексаметазон (10 mg).

При симптоми на умерена свръхчувствителност (напр. умерено изразен обрив, зачервяване, лека диспнея, дискомфорт в гърдите) лечението трябва да бъде спряно. Трябва да се приложи интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg или еквивалент) и дексаметазон (10 mg). Инфузията не трябва да се възобновява. При повторно лечение на пациента, Vyxeos liposomal трябва да се прилага при същата доза и скорост на инфузия и с премедикация.

При симптоми на тежка/животозастрашаваща свръхчувствителност (напр. хипотония, изискваща вазопресорна терапия, ангиоедем, респираторен дистрес, изискващ терапия с бронходилататори, генерализирана уртикария), лечението трябва да бъде спряно. Трябва да се приложи интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg) и дексаметазон (10 mg) и ако е показано, да се добави епинефрин (адреналин) или бронходилататори. Да не се започва отново инфузията и да не извършва повторно лечение. Лечението с Vyxeos liposomal трябва да се прекрати окончателно. Пациентите трябва да се наблюдават до отзвучаване на симптомите (вж. точки 4.4 и 4.8).

Пропусната доза
Ако се пропусне планирана доза Vyxeos liposomal, тя трябва да се приложи възможно най-скоро и схемата на дозиране да се коригира съответно, като се поддържа интервалът на лечение.

Кардиотоксичност
Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението, особено при пациенти с висок риск от сърдечна токсичност. Лечението с Vyxeos liposomal трябва да се прекрати при пациенти, които развиват признаци или симптоми на кардиомиопатия, освен ако ползите не надвишават рисковете (вж. точка 4.4).

<u>*Специални популации*</u>

Бъбречно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко (креатининов клирънс [CrCL] 60 ml/min до 89 ml/min въз основа на формулата на Cockcroft Gault [C-G]), умерено (CrCL 30 ml/min до 59 ml/min) или тежко (CrCL <30 ml/min) бъбречно увреждане. Няма опит с Vyxeos liposomal при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест, лекувана с диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с ниво на билирубина, по-малко или равно на 50 µmol/l. Няма опит с Vyxeos liposomal при пациенти с чернодробно увреждане, което води до ниво на билирубина, по-голямо от 50 µmol/l. Vyxeos liposomal трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане само ако ползите надвишават рисковете (вж. точка 4.4).

Популация в старческа възраст
Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
Проведени са проучвания с Vyxeos liposomal за показания, различни от разрешените, при педиатрични и млади възрастни пациенти на възраст 1 – 21 години с рецидивираща AML. Поради ограничения размер на тези изпитвания не е възможно да се направи заключение, че ползите от употребата надвишават рисковете.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение
Vyxeos liposomal е само за интравенозна употреба. Не трябва да се прилага интрамускулно, интратекално или подкожно.

Vyxeos liposomal се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 90 минути. За предотвратяване на риска от тъканна некроза е необходимо да се подхожда с внимание, за да се гарантира, че няма да настъпи екстравазация.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Анамнеза за сериозна свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Други продукти, съдържащи даунорубицин и/или цитарабин
Vyxeos liposomal не трябва да се замества или заменя с други продукти, съдържащи даунорубицин и/или цитарабин. Поради значителни разлики във фармакокинетичните параметри препоръките за дозата и схемата на приложение на Vyxeos liposomal са различни от тези за инжекционната форма на даунорубицин хидрохлорид, инжекционната форма на цитарабин, липозомната инжекционна форма на даунорубицин цитрат и липозомната инжекционна форма на цитарабин. Преди приложение наименованието и дозата на лекарствения продукт трябва да бъдат проверени, за да се избегнат грешки при дозирането.

Тежка миелосупресия
Тежка миелосупресия (включително фатални инфекции и хеморагични събития) се съобщава при пациенти след приложение на терапевтична доза Vyxeos liposomal. Сериозни или фатални хеморагични събития, включително хеморагии в централната нервна система (ЦНС) с летален изход, свързани с тежка тромбоцитопения, са настъпили при пациенти, лекувани с Vyxeos liposomal. Трябва да се направи оценка на кръвната картина на изходно ниво и пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с Vyxeos liposomal за възможни клинични усложнения, дължащи се на миелосупресия. Поради дългия плазмен полуживот на Vyxeos liposomal времето за възстановяване на ANC и тромбоцитите може да бъде удължено и да изисква допълнително наблюдение.

Профилактични антиинфекциозни (включително антибактериални, антивирусни, противогъбични) средства могат да се прилагат през периода на абсолютна неутропения до възстановяване на ANC до 500/µl или повече. Ако възникнат миелосупресивни усложнения, трябва да се използват подходящи поддържащи мерки, напр. антиинфекциозни средства, колониостимулиращи фактори, трансфузии. Кръвните показатели трябва редовно да се мониторират до възстановяването (вж. точка 4.8).

Кардиотоксичност
Кардиотоксичността е известен риск на лечението с антрациклини. Предходно лечение с антрациклини (включително пациенти, които преди това са получили препоръчителните максимални кумулативни дози доксорубицин или даунорубицин хидрохлорид), предшестващо сърдечно заболяване (включително нарушена сърдечна функция), предходна лъчетерапия на медиастинума или съпътстващо приложение на кардиотоксични продукти може да увеличат риска от даунорубицин-индуцирана сърдечна токсичност.

В две проучвания с едно рамо при 65 деца с рецидивираща или рефрактерна AML, предварително лекувани с антрациклини и лекувани по време на проучванията с един индукционен цикъл (цикъл 1) с Vyxeos liposomal, са наблюдавани сърдечни нарушения (включително синусова тахикардия), удължаване на QT-интервала и намалена

фракция на изтласкване. В няколко други дългосрочни проучвания за лечение с антрациклин/антрацендион при деца е показано, че след лечение с антрациклин/антрацендион могат да настъпят конгестивни кардиомиопатии с латентност от много години (вж. точка 4.8).

Общите кумулативни дози на нелипозомен даунорубицин над 550 mg/m^2 са свързани с повишена честота на конгестивна сърдечна недостатъчност вследствие на лечението. Тази граница изглежда е по-ниска (400 mg/m^2) при пациенти, получавали лъчетерапия в областта на медиастинума. Не е определена връзката между кумулативната доза Vyxeos liposomal и риска от сърдечна токсичност. Общата кумулативна експозиция на даунорубицин е описана в таблицата по-долу.

Таблица 2: Кумулативна експозиция на даунорубицин на курс с Vyxeos liposomal

Лечение	Даунорубицин на доза	Брой дози на курс	Даунорубицин на курс
Първа индукция	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Втора индукция	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Всяка консолидация	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

Препоръчва се кардиологична оценка на изходно ниво с електрокардиограма (ЕКГ) и радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA) или ехокардиография (ЕСНО), особено при пациенти с рискови фактори за повишена сърдечна токсичност. Сърдечната функция трябва да се следи внимателно.

Лечението с Vyxeos liposomal трябва да се прекрати при пациенти с нарушена сърдечна функция, освен ако ползата от започване или продължаване на лечението превишава риска (вж. точки 4.5 и 4.8).

Предупреждение по отношение на бременност/жени с детероден потенциал
Пациентките трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават Vyxeos liposomal. Пациентите от мъжки пол и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и 6 месеца след последната приложена доза Vyxeos liposomal (вж. точка 4.6).

Реакции на свръхчувствителност
Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, след приложение на даунорубицин и цитарабин.

При симптоми на умерена свръхчувствителност (напр. умерено изразен обрив, зачервяване, лека диспнея, дискомфорт в гърдите) лечението трябва да бъде спряно. Трябва да се приложи интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg или еквивалент) и дексаметазон (10 mg). Инфузията не трябва да се възобновява. При повторно лечение на пациента Vyxeos liposomal трябва да се прилага при същата доза и скорост на инфузия и с премедикация.

При симптоми на тежка/животозастрашаваща свръхчувствителност (напр. хипотония, изискваща вазопресорна терапия, ангиоедем, респираторен дистрес, изискващ терапия с бронходилататори, генерализирана уртикария) лечението трябва да бъде спряно. Трябва да се приложи интравенозно дифенхидрамин (20-25 mg) и дексаметазон (10 mg), и ако е показано, да се добави епинефрин (адреналин) или бронходилататори. Да не се започва отново инфузията и да не се извършва повторно лечение. Лечението с Vyxeos liposomal трябва да се прекрати окончателно. Пациентите трябва да се наблюдават до отзвучаване на симптомите (вж. точки 4.2 и 4.8).

Тъканна некроза
Даунорубицин е свързан с локална тъканна некроза на мястото на екстравазация на лекарствения продукт. В клинични проучвания с Vyxeos liposomal е настъпило едно събитие на екстравазация, но не е наблюдавана некроза. Необходимо е да се подхожда с внимание, за да се

гарантира, че няма да настъпи екстравазация на лекарствения продукт, когато се прилага Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal трябва да се прилага само интравенозно. Да не се прилага интрамускулно, интратекално или подкожно (вж. точка 4.2).

Оценка на чернодробната и бъбречната функция
Чернодробно увреждане може да увеличи риска от токсичност, свързана с приложението на даунорубицин и цитарабин. Препоръчва се оценка на чернодробната функция, чрез провеждане на конвенционални клинични лабораторни изследвания, преди приложение на Vyxeos liposomal и периодично по време на лечението. Няма опит с Vyxeos liposomal при пациенти със серумен билирубин на изходно ниво над 50 µmol/l или с бъбречно заболяване в краен стадий, лекувано с диализа. Vyxeos liposomal трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане само ако ползите надвишават рисковете (вж. точка 4.2).

Лабораторни изследвания
Vyxeos liposomal може да индуцира вторична хиперурикемия вследствие на бързото лизиране на левкемичните клетки. Нивата на пикочната киселина в кръвта трябва да се мониторират и в случай на развитие на хиперурикемия да се започне подходящо лечение.

Анамнеза за болест на Wilson или друго свързано с медта нарушение
Всеки флакон съдържа 100 mg меден глюконат, което съответства на 14 mg елементарна мед. Vyxeos liposomal трябва да се използва при пациенти с анамнеза за болест на Wilson или друго свързано с медта нарушение само ако ползите от приложението на Vyxeos liposomal надвишават рисковете (вж. точка 6.1). Прекратете приложението на Vyxeos liposomal при пациенти с признаци или симптоми на остра медна токсичност.

Имуносупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции
Прилагането на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, които са имунокомпрометирани вследствие на лечение с химиотерапевтични средства, може да доведе до сериозни или летални инфекции. Ваксинация с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, получаващи Vyxeos liposomal. Може да се прилагат убити или инактивирани ваксини, но отговорът към такива ваксини може да бъде намален.

Гастроинтестинален мукозит и диария
Трябва да се има предвид, че резорбцията на съпътстващите лекарствени продукти за перорално приложение може да бъде значително повлияна от гастроинтестинален мукозит и/или диария, които често настъпват вследствие на интензивната химиотерапия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Vyxeos liposomal. Очаква се доставянето на даунорубицин и цитарабин от Vyxeos liposomal в липозомна форма да намали възможността за взаимодействия, тъй като системните концентрации на несвързан даунорубицин и цитарабин са много по-ниски, отколкото когато се прилагат като нелипозомна форма.

Кардиотоксични средства
Едновременната употреба на кардиотоксични средства може да повиши риска от кардиотоксичност. Употребата на Vyxeos liposomal при пациенти, които преди това са получавали доксорубицин, повишава риска от кардиотоксичност (вж. точка 4.4). Не прилагайте Vyxeos liposomal в комбинация с други кардиотоксични средства, освен ако сърдечната функция на пациента се наблюдава внимателно.

Хепатотоксични средства
Хепатотоксичните лекарствени продукти могат да увредят чернодробната функция и да увеличат токсичността. Тъй като даунорубицин се метаболизира чрез черния дроб, промените в чернодробната функция, предизвикани от съпътстващите терапии, могат да повлияят върху метаболизма, фармакокинетиката, терапевтичната ефикасност и/или токсичността на Vyxeos

liposomal (вж. точка 5.2). Чернодробната функция трябва да се проследява по-често, когато Vyxeos liposomal се прилага едновременно с хепатоксични средства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени
Жените с детероден потенциал трябва да избягват забременяване, докато получават Vyxeos liposomal. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато те или партньорът им са подложени на лечение. На жените с детероден потенциал не трябва да се прилага лечение, докато не бъде изключена бременност.

Преди започване на лечение с Vyxeos liposomal на жените с детероден потенциал трябва да бъде направен тест за бременност. Мъжете със сексуални партньорки с репродуктивен потенциал и жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Vyxeos liposomal и 6 месеца след получаване на последната доза.

Бременност
Липсват данни от употребата на Vyxeos liposomal при бременни жени. Въз основа на резултатите от проучванията върху животни и механизма на действие, Vyxeos liposomal не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с Vyxeos liposomal и оправдава потенциалния риск за плода (вж. точка 5.3).

Ако лекарственият продукт се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема Vyxeos liposomal, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Кардиологично изследване и кръвна картина се препоръчват във всеки случай при фетуси и новородени, родени от майки, които са лекувани по време на бременност.

Кърмене
Не е известно дали Vyxeos liposomal се екскретира в кърмата. Поради възможността за сериозни нежелани реакции на Vyxeos liposomal при кърмените деца, майките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечение с Vyxeos liposomal.

Фертилитет
Въз основа на находките при животни мъжкият фертилитет може да бъде компрометиран по време на лечение с Vyxeos liposomal (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vyxeos liposomal повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за умора и замаяност при употреба на Vyxeos liposomal. Поради това се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Най-често срещаните нежелани реакции (НР) са свръхчувствителност, включително обрив (66,9%), фебрилна неутропения (63,5%), оток (52,3%), диария/колит (49,9%), мукозит (49,9%), умора (46,4%), мускулно-скелетна болка (44,5%), болка в корема (36,3%), намален апетит (33,9%), кашлица (33,9%), главоболие (32,3%), студени тръпки (31,2%), аритмия (30,4%), пирексия (29,6%), нарушения на съня (25,1%) и хипотония (25,1%).

Най-сериозните и често срещани НЛР са инфекция (58,7%), кардиотоксичност (18,7%) и кръвоизлив (13,1%).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции
НЛР са включени в съответната категория в таблицата по-долу според най-високата честота, наблюдавана в някое от основните клинични проучвания.

Категориите по честота са определени както следва: много чести: (≥1/10); чести: (≥1/100 до <1/10); нечести: (≥1/1 000 до <1/100); редки: (≥1/10 000 до <1/1 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. За класифицирането на НР, които се срещат в степени от 3 до 5, е налице изчерпателно изброяване според NCI на NCI CTCAE. Токсичността се класифицира като лека (степен 1), умерена (степен 2), тежка (степен 3) или животозастрашаваща (степен 4), със специфични параметри според засегнатата органна система. Смъртен случай (степен 5) се използва за някои от критериите за обозначаване на летален изход.

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания при пациенти, лекувани с Vyxeos liposomal (n=375)

Системо-органен клас	НР/Честота (%)	НР степен 3-5/Честота (%)
Инфекции и инфестации	**Много чести** Инфекция (78,1)	**Много чести** Инфекция (58,7)
Нарушения на кръвта и лимфната система	**Много чести** Фебрилна неутропения (63,5) **Чести** Тромбоцитопения (4,5) Неутропения (3,7) Анемия (3,2)	**Много чести** Фебрилна неутропения (62,4) **Чести** Тромбоцитопения (3,7) Неутропения (3,5) Анемия (2,1)
Нарушения на имунната система	**Много чести** Свръхчувствителност (включително обрив) (66,9)	**Чести** Свръхчувствителност (включително обрив) (9,1)
Нарушения на метаболизма и храненето	**Чести** Синдром на туморен лизис (7,5)	**Чести** Синдром на туморен лизис (2,7)
Психични нарушения	**Много чести** Нарушения на съня (25,1) Тревожност (17,3) Делириум (15,5)	**Чести** Делириум (2,4) **Нечести** Нарушения на съня (0,5)
Нарушения на нервната система	**Много чести** Главоболие (32,3) Замаяност (23,2)	**Чести** Главоболие (1,1) **Нечести** Замаяност (0,8)
Нарушения на очите	**Много чести** Зрително увреждане (10,4)	**Нечести** Зрително увреждане (0,3)

Системо-органен клас	НР/Честота (%)	НР степен 3-5/Честота (%)
Сърдечни нарушения	**<u>Много чести</u>** Кардиотоксичност (72) Аритмия[a] (30,4) Болка в гърдите (17,6)	**<u>Много чести</u>** Кардиотоксичност (18,7) **<u>Чести</u>** Аритмия[a] (4,3) Болка в гърдите (1,9)
Съдови нарушения	**<u>Много чести</u>** Хеморагия (69,1) Хипотония (23,7) Хипертония (17,3)	**<u>Много чести</u>** Хеморагия (13,1) **<u>Чести</u>** Хипертония (6,9) Хипотония (4,5)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	**<u>Много чести</u>** Диспнея (36,5) Кашлица (33,9) Плеврален излив (13,9)	**<u>Много чести</u>** Диспнея (13,1) **<u>Нечести</u>** Плеврален излив (0,8)
Стомашно-чревни нарушения	**<u>Много чести</u>** Гадене (51,7) Диария/колит (49,9) Мукозит (49,9) Запек (42,7) Коремна болка (36,3) Намален апетит (33,9) Повръщане (27,7) **<u>Чести</u>** Диспепсия (9,6)	**<u>Чести</u>** Диария/колит (6,1) Коремна болка (2,9) Мукозит (2,1) Намален апетит (1,6) Запек (1,1) Гадене (1,1) **<u>Нечести</u>** Диспепсия (0,5) Повръщане (0,3)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	**<u>Много чести</u>** Пруритус (17,3) Хиперхидроза (10,1) **<u>Чести</u>** Нощни изпотявания (8,3) Алопеция (3,2) **<u>Нечести</u>** Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (0,8)	**<u>Нечести</u>** Хиперхидроза (0,3)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	**<u>Много чести</u>** Мускулно-скелетна болка (44,5)	**<u>Чести</u>** Мускулно-скелетна болка (5,1)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	**<u>Много чести</u>** Бъбречна недостатъчност (10,4)	**<u>Чести</u>** Бъбречна недостатъчност (6,4)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	**<u>Много чести</u>** Оток (52,3) Умора (46,4) Студени тръпки (31,2) Пирексия (29,6)	**<u>Много чести</u>** Умора (10,4) **<u>Чести</u>** Пирексия (3,2) Оток (2,7) **<u>Нечести</u>** Студени тръпки (0,3)

[a] Груповите термини за аритмия включват предсърдно мъждене, брадикардия и най-често съобщаваната аритмия е тахикардия.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции
Поради неутропенията, която възниква при лечение с Vyxeos liposomal, много чести нежелани реакции са инфекции от различен тип. Пневмония, сепсис и бактериемия са най-често наблюдаваните сериозни инфекции (НЛР) в популацията в клиничните проучвания. Честотата на случаите на инфекции е 78,1%; честотата на несериозните случаи на инфекции е 73,1%, а честотата на сериозни случаи на инфекции е 28,5%; честотата на инфекциите, довели до прекратяване на лечението, е 0,5%. Честотата на леталните инфекции е 6,9%. Възникналите летални инфекции са сепсис и пневмония (вж. точка 4.4).

Кръвоизлив
Поради тромбоцитопенията, която възниква при лечение с Vyxeos liposomal, в клинични проучвания са наблюдавани различни хеморагични събития. Най-често срещаното хеморагично събитие е епистаксис и по-голямата част от тези събития са считани за несериозни (29,1%). Честотата на хеморагичните събития е 69,1%; честотата на несериозните хеморагични събития е 67,2%; честотата на сериозните хеморагични събития е 5,6%; честотата на кръвоизливите, довели до прекратяване на лечението, е 0. Честотата на кръвоизливите с летален изход е 2,1%. Сериозни или летални хеморагични събития, включително хеморагии в ЦНС с летален изход, свързани с тежка тромбоцитопения, са наблюдавани при пациенти, лекувани с Vyxeos liposomal (вж. точка 4.4).

Кардиотоксичност
Кардиотоксични ефекти са наблюдавани при клиничните проучвания на Vyxeos liposomal. Най-често съобщаваните сериозни нежелани лекарствени реакции са намалена фракция на изтласкване и застойна сърдечна недостатъчност. Кардиотоксичността е известен риск на лечението с антрациклини. Честотата на всички кардиотоксични събития е 72,0%; честотата на несериозните кардиотоксични събития е 68,5%; честотата на сериозните кардиотоксични събития е 9,1%; честотата на кардиотоксичност, довела до прекратяване на лечението, е 0,5%. Честотата на кардиотоксичните събития с летален изход е 0,5%. Сърдечен арест е съобщен като летално събитие; пациентът е развил тромбоцитопения и неутропения, които са допринесли за сърдечен арест (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност
Реакциите на свръхчувствителност са много чести нежелани реакции в клиничните проучвания на Vyxeos liposomal. Най-често съобщаваните нежелани реакции на свръхчувствителност са обриви и по-голямата част от тях не са сериозни (38,9%). Честотата на всички събития на свръхчувствителност е 66,9%; честотата на несериозните събития на свръхчувствителност е 66,4%, от които 38,9% са обриви; честотата на сериозните събития на свръхчувствителност е 1,1%; честотата на свръхчувствителност, довела до прекратяване на лечението е 0. Честотата на събитията на свръхчувствителност с летален изход е 0 (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Профилът на безопасност на Vyxeos liposomal при 38 педиатрични пациенти с рецидивираща AML в проучване AAML1421 изглежда като цяло е подобен на този, наблюдаван при одобреното показание при възрастни с лекувана за първи път AML с Vyxeos liposomal (вж. точка 4.2). Въпреки това нежеланите събития в проучване AAML 1421, наблюдавани при педиатрични пациенти, които се различават или са по-тежки от наблюдаваните при възрастни (като се признават ограниченията на кръстосаните сравнения на проучванията), включват макулопапулозен обрив (47,4%), удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата (28,9%), ранно настъпване на кардиотоксичност (дефинирано като > 10% намаляване на LVEF до крайна LVEF <50% LVEF; 21,0%), тежка хипокалиемия (13,2%), хипергликемия (7,9%) и повишена ALT (7,9%). Хипертония е наблюдавана при 18,2% от тези педиатрични пациенти.

Няма налични педиатрични данни за дългосрочна безопасност след времетраенето на проучването (26 месеца). Поради това няма педиатрични данни за безопасност за справяне с дългосрочната кардиотоксичност на Vyxeos liposomal, включително дългосрочната кардиотоксичност, когато се използва в дози над максималната кумулативна доза антрациклини за целия живот. Няма данни за ефектите на лечението с Vyxeos liposomal върху растежа и съзряването.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма конкретен опит при лечение на предозиране при пациенти. В случай на предозиране се очаква обостряне на нежеланите реакции, свързани с Vyxeos liposomal, и трябва да се осигури поддържащо лечение (включително антиинфекциозни средства, кръвопреливане и преливане на тромбоцитна маса, колониостимулиращи фактори и интензивно лечение, ако е необходимо), докато пациентът се възстанови. Наблюдавайте внимателно пациента в течение на времето за признаци на кардиотоксичност и осигурете подходяща поддържаща терапия, ако е клинично показано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антинеопластични средства, комбинации от антинеопластични средства, цитарабин и даунорубицин, АТС код: L01XY01.

Механизъм на действие
Vyxeos liposomal е комбинация с фиксирани дози даунорубицин и цитарабин в моларно съотношение 1:5 в липозомна форма. Доказано е *in vitro* и *in vivo*, че моларно съотношение 1:5 води до максимално синергично антитуморно действие при AML.

Даунорубицин има антимитотично и цитотоксично действие, което се постига чрез образуване на комплекси с ДНК, инхибиране на активността на топоизомераза II, инхибиране на активността на ДНК полимеразата, което засяга регулацията на генната експресия и образуването на свободни радикали, увреждащи ДНК.

Цитарабин е специфично за определена фаза на клетъчния цикъл антинеопластично средство, влияещо само на клетки в S-фазата на клетъчното делене. Вътреклетъчно цитарабинът се превръща в цитарабин-5-трифосфат (ara-CTP), който е активният му метаболит. Механизмът на действие не е напълно изяснен, но изглежда, че ara-CTP действа основно чрез инхибиране на синтеза на ДНК. Включването в ДНК и РНК може също да допринесе за цитотоксичността на цитарабин. Цитарабинът е цитотоксичен за пролифериращи клетки от бозайник в клетъчна култура.

Vyxeos liposomal липозомите проявяват удължен плазмен полуживот след интравенозна инфузия, като повече от 99% от даунорубицина и цитарабина в плазмата остават включени в липозомите. Vyxeos liposomal доставя синергична комбинация от даунорубицин и цитарабин до левкемичните клетки за продължителен период от време. Въз основа на данни от изпитвания върху животни, Vyxeos liposomal липозомите кумулират и персистират във висока концентрация в костния мозък, където преференциално се поемат интактни от левкемичните клетки при активен процес на поглъщане. При левкемия-носещи мишки, липозомите се поемат

в по-голяма степен от левкемичните клетки, отколкото от нормалните клетки на костния мозък. След интернализация Vyxeos liposomal липозомите се разграждат, освобождават даунорубицин и цитарабин във вътреклетъчната среда, което позволява на лекарствените продукти да упражняват синергично антинеопластично действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Vyxeos liposomal за лечението на новодиагностицирана AML при възрастни е оценена в едно контролирано клинично проучване (проучване 301), а ефикасността на Vyxeos liposomal за лечението на рецидивираща AML при педиатрични пациенти е оценена в едно клинично проучване AAML 1421.

Проучване 301 при пациенти с нелекувана високорискова AML

Проучване 301 е рандомизирано, многоцентрово, отворено, с паралелно рамо проучване за превъзходство фаза 3, което оценява Vyxeos liposomal спрямо стандартна комбинация от цитарабин и даунорубицин (7+3) при 309 пациенти на възраст от 60 до 75 години с нелекувана високорискова AML. В проучването са включени пациентите със следните подтипове AML: AML, свързана с лечението (t-AML), AML с предшестващ миелодиспластичен синдром (MDS AML) и AML с предшестваща хронична миеломоноцитна левкемия (CMMoL AML) с документирана анамнеза за MDS или CMMoL преди трансформация в AML, и *de novo* AML с кариотипни промени, характерни за миелодисплазия (според критериите на СЗО за 2008 г.).

Проучването включва 2 фази: 1) фаза на лечение, през която пациентите са получили до 2 индукционни курса и 2 курса на консолидация, и 2) фаза на проследяване, която започва 30 дни след последния индукционен курс или курс на консолидация и продължава до 5 години от рандомизирането. Броят на индукциите и консолидациите, които пациентът получава, зависи от пълния отговор (CR) или от пълния отговор с непълно възстановяване (CRi), което е потвърдено чрез оценка на костния мозък. Само в клинични проучвания Vyxeos liposomal 100 единици/m^2/ден (еквивалентно на 44 mg/100 mg/m^2) се прилага интравенозно в продължение на 90 минути в дните 1, 3 и 5 за първата индукция и в дните 1 и 3 за пациенти, при които е необходима втора индукция. Втората индукция е силно препоръчителна за пациенти, които не са постигнали CR или CRi в първия индукционен курс и е задължителна за пациентите, постигнали повече от 50% намаление на процента на бластите. Постремисионно лечение с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT) е разрешено или вместо, или след консолидационна химиотерапия. При курсове на консолидация само в клинични проучвания дозата Vyxeos liposomal е намалена до 65 единици/m^2/ден (еквивалентно на 29 mg/65 mg/m^2) в дните 1 и 3. В рамото, получавало 7+3, първата индукция се състои от цитарабин 100 mg/m^2/ден в дните от 1 до 7 чрез непрекъсната инфузия и даунорубицин 60 mg/m^2/ден в дните 1, 2 и 3, а при втората индукция и консолидацията цитарабин се прилага в дните от 1 до 5 и даунорубицин в дните 1 и 2.

Има 153 пациенти, рандомизирани да получават Vyxeos liposomal, и 156 пациенти, рандомизирани в контролното рамо 7+3. Медианата на възрастта на рандомизираните пациенти е 68 години (диапазон 60-75 години), 61% са мъже, а 88% имат функционално състояние по ECOG 0-1. На изходното ниво 20% имат t-AML, 54% имат AML с предшестващо хематологично заболяване и 25% имат *de novo* AML с цитогенетични аномалии, свързани с миелодисплазия. 34% са лекувани преди това с хипометилиращ агент за MDS. 54% имат неблагоприятен кариотип. Демографските и изходните характеристики на заболяването като цяло са балансирани между изследваните рамена. FLT3 мутация е установена при 15% (43/279) от изследваните пациенти, а при 9% (25/283) от изследваните пациенти е установена NPM1 мутация.

Първичната крайна точка е общата преживяемост, измерена от датата на рандомизация до настъпване на смърт по всякаква причина. Vyxeos liposomal демонстрира превъзходство по отношение на общата преживяемост при ITT популацията в сравнение със сравнителната схема на лечение 7+3 (Фигура 1). Медианата на преживяемостта за групата на лечение с Vyxeos liposomal е 9,56 месеца в сравнение с 5,95 месеца за групата на лечение със 7+3 (коефициент на риск = 0,69, 95% CI = 0,52, 0,90, двустранен log-rank тест p = 0,005).

Общата честота на HSCT е 34% (52/153) в рамото, получавало Vyxeos liposomal, и 25% (39/156) в контролното рамо.

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост, ITT популация

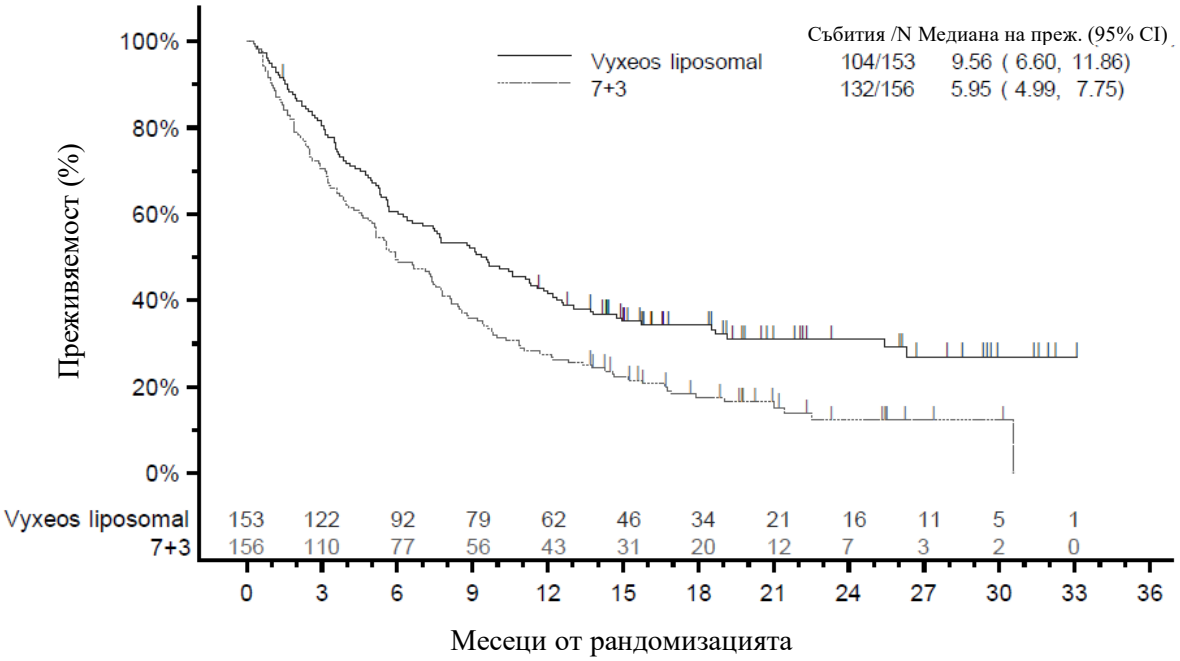

Таблица 4: Резултати за ефикасността от проучване 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Обща преживяемост		
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Коефициент на риск (95% CI)	0,69 (0,52, 0,90)	
p-стойност (2-странна) [а]	0,005	
Преживяемост без събитие		
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Коефициент на риск (95% CI)	0,74 (0,58, 0,96)	
p-стойност (2-странна) [а]	0,021	
Степен на пълен отговор		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Вероятностно съотношение (95% CI)	1,69 (1,03, 2,78)	
p-стойност (2-странна) [б]	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Вероятностно съотношение (95% CI)	1,77 (1,11, 2,81)	
p-стойност (2-странна) [б]	0,016	

Съкращения: CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; CRi = пълен отговор с непълно възстановяване

[а] p-стойност от стратифициран log rank тест, стратифициран по възраст и AML подтип

[б] p-стойност от стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по възраст и AML подтип

60-месечно проследяване
Честотата на общата преживяемост за 60 месеца е по-висока в рамото на лечение с Vyxeos liposomal (18%) в сравнение с рамото на лечение със 7+3 (8%); коефициент на риск = 0,70, 95% CI = 0,55, 0,91.

Педиатрична популация

Рецидивираща AML
Ефикасността на Vyxeos liposomal като единично средство е оценена във фаза 1/2 на проучване с едно рамо (AAML 1421), проведено за оценка на безопасността и ефикасността на Vyxeos liposomal при 38 педиатрични и млади възрастни пациенти на възраст 1 – 21 години с първи рецидив на AML. Лечението по проучването включва един индукционен цикъл с Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m^2, приложен интравенозно в продължение на 90 минути в дните 1, 3 и 5, последван от флударабин, цитарабин и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF (FLAG)) за цикъл 2. Медианата на възрастта на пациентите е 11 години (диапазон 1 – 21 години). Осем (21%) от пациентите са на възраст между 18 и 21 години. Пациенти, които са получавали >450 mg/m^2 еквиваленти на даунорубицин, са изключени от проучването.

Първичната крайна точка е общата степен на отговор (определен като CR или CRp) след Vyxeos liposomal (Цикъл 1), последван от FLAG (Цикъл 2). Общата степен на отговор е 68% (90% Clopper-Pearson CI 53% до 80%). След цикъл 1 16 (43%) от пациентите имат отговор на лечението CR + CRp, включително 14 (38%) от пациентите, които постигат CR, и въз основа на 7-те участници с налични данни за рецидив, медианата на продължителността на CR е 284 дни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на даунорубицин и цитарабин, приложени като Vyxeos liposomal, е проучена при възрастни пациенти, които са получили доза даунорубицин 44 mg/m^2 и цитарабин 100 mg/m^2, приложени като 90-минутна интравенозна инфузия в дните 1, 3 и 5. Фармакокинетиката на всеки лекарствен продукт се основава на общите плазмени концентрации (т.е. включен плюс невключен в липозоми лекарствен продукт). След приложената на 5-ия ден доза средната (коефициент на вариация [CV] в %) максимална плазмена концентрация (C_{max}) е 26,0 µ/ml (32,7%) за даунорубицин и 62,2 µ/ml (33,7%) за цитарабин. Средната (% CV) площ под кривата (AUC) по време на един интервал на прилагане е 637 µ.h/ml (38,4%) за даунорубицин и 1900 µ.h/ml (44,3%) за цитарабин.

Когато даунорубицин и цитарабин се прилагат като компоненти на Vyxeos liposomal, липозомите изглежда регулират тяхното разпределение в тъканите и степента на елиминиране; поради това, докато нелипозомните лекарствени продукти имат съществено различен клирънс (CL), обем на разпределение (V) и терминален полуживот ($t_{1/2}$), Vyxeos liposomal води до приближаване на тези фармакокинетични параметри.

Коефициентът на кумулиране е 1,3 за даунорубицин и 1,4 за цитарабин. Няма данни за кинетика, зависеща от времето, или големи отклонения от пропорционалността на дозата в диапазона от 1,3 mg/3 mg на m^2 до 59 mg/134 mg на m^2 (0,03 до 1,3 пъти повече от одобрената препоръчителна доза).

Разпределение
Обемът на разпределение (% CV) на даунорубицин е 6,6 l (36,8%) и 7,1 l (49,2%) на цитарабин. Свързването с плазмените протеини не е оценено.

Метаболизъм и биотрансформация
Подобно на нелипозомните даунорубицин и цитарабин, след освобождаването от Vyxeos liposomal липозомите, даунорубицин и цитарабин претърпяват екстензивен метаболизъм в организма. Даунорубицинът се катализира основно чрез чернодробната и нечернодробната алдо-кето редуктаза и карбонил редуктаза до активния метаболит даунорубицинол. Цитарабинът се метаболизира от цитидин деаминазата до неактивния метаболит 1-β

(бета)-D-арабинофуранозилурацил (AraU). За разлика от нелипозомните даунорубицин и цитарабин, които бързо се метаболизират до съответните метаболити, даунорубицин и цитарабин след прилагане на Vyxeos liposomal представляват свободни бази, включени в липозоми. Профилите плазмена концентрация-време, получени от 13 до 26 пациенти, получавали Vyxeos liposomal 100 единици/m^2 (еквивалентно на 44 mg/m² даунорубицин и 100 mg/m² цитарабин) в дните 1, 3 и 5, показват, че средното съотношение на AUC_{last} метаболит/основно вещество за даунорубицинол и AraU е 1,79% и 3,22% спрямо това за даунорубицин и цитарабин, което е по-ниско от това, което обикновено се съобщава за нелипозомни продукти, ~40-60% за даунорубицинол/даунорубицин и ~80% за AraU/цитарабин. По-ниските проценти на съотношението метаболит/основно вещество след прилагане на Vyxeos liposomal показват, че по-голямата част от общия даунорубицин и цитарабин в кръвообращението е задържана във вътрешността на Vyxeos liposomal липозомите, където те са недостъпни за лекарствометаболизиращите ензими.

Елиминиране
Vyxeos liposomal проявява удължен полуживот (% CV) от 31,5 часа (28,5%) за даунорубицин и 40,4 часа (24,2%) за цитарабин, с над 99% даунорубицин и цитарабин в плазмата, оставащи включени в липозомите. Клирънсът (% CV) е 0,16 l/h (53,3%) за даунорубицин и 0,13 l/h (60,2%) за цитарабин.

Екскрецията на даунорубицин и даунорубицинол в урината представлява 9% от приложената доза даунорубицин, а екскрецията на цитарабин и AraU в урината е 71% от приложената доза цитарабин.

Специални популации
В популационен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими ефекти върху клирънса и параметрите във връзка с обема на даунорубицин и цитарабин, които да се основават на възрастта (от 1 до 81 години), пола, расата, телесното тегло, индекса на телесна маса и броя на белите кръвни клетки.

Педиатрична популация
Нормализираните според дозата средни стойности на експозициите на общ даунорубицин и цитарабин, наблюдавани при педиатрични пациенти след прилагане на 59 mg/135 mg/m^2, са сравними със стойностите за даунорубицин и цитарабин след прилагане на 44 mg/100 mg/m^2 при възрастни.

Пациенти в старческа възраст
Фармакокинетиката на Vyxeos liposomal при пациенти на възраст над 85 години все още не е оценена. Няма налични данни.

Бъбречно увреждане
Въз основа на специално проучване за оценка на влиянието на леко до тежко бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на Vyxeos liposomal и популационен фармакокинетичен анализ, използващ данни от клинични проучвания при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане, не е наблюдавана значима разлика в клирънса на даунорубицин или цитарабин при пациенти с предшестващо леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с изходна нормална бъбречна функция. Не са известни потенциалните ефекти на бъбречно заболяване в краен стадий, лекувано с диализа, върху фармакокинетиката на даунорубицин и цитарабин, прилагани под формата на Vyxeos liposomal (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане
Фармакокинетиката на общия даунорубицин и цитарабин не се променя при пациенти със стойности на билирубина ≤ 50 µmol/l. Фармакокинетиката при пациенти със стойности на билирубина над 50 µmol/l не е известна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността при многократно прилагане на Vyxeos liposomal е изследвана в проучвания за токсичност при интравенозна инфузия, прилагана в два цикъла, с 28-дневни периоди на възстановяване, при плъхове и кучета. Нежелани реакции на Vyxeos liposomal се наблюдават при всички дозови нива (ниски до липсващи граници на безопасност, въз основа на системни експозиции) и като цяло са в съответствие с тези, документирани за нелипозомния даунорубицин и/или цитарабин, представляващи предимно гастроинтестинални и хематологични находки. Въпреки че параметрите на централната нервна система (ЦНС) и сърдечносъдовата система са включени в тези проучвания, предвид наблюдаваната заболеваемост и смъртност, няма достатъчно информация, за да се извърши интегрирана оценка от фармакологичните проучвания за безопасност на Vyxeos liposomal.Не са провеждани проучвания за генотоксичност, канцерогенност и токсичност за репродукцията е развитието с Vyxeos liposomal. Съществуват обаче проучвания с отделните средства.

Генотоксичност
Цитарабинът или неговият активен метаболит Ara-C е мутагенен (бактериален тест за мутагенност) и кластогенен *in vitro* (хромозомни аберации и обмен на сестрински хроматиди (SCE) в човешки левкоцити) и *in vivo* (хромозомни аберации и SCE анализ при гризачи). Цитарабин причинява трансформация на ембрионални клетки от хамстер и H43 клетки от плъх *in vitro* и е кластогенен за мейотични клетки. Даунорубицин е мутагенен (бактериален тест за мутагенност, тест V79 клетки от хамстер) и кластогенен *in vitro* (CCRF CEM човешки лимфобласти) и *in vivo* (SCE тест в миши костен мозък).

Канцерогенност
Не са установени проучвания с цитарабин. Публикуваните данни с Ara-C, активният метаболит на цитарабин, не дават доказателства за канцерогенност. От публикуваните данни с даунорубицин се предполага възможна туморогенност при плъхове след единични дози от 5 или 10 mg/kg (0,68 до 1,4 пъти RHD на база mg/m^2). Работната група на IARC (IARC 2000) класифицира даунорубицин в група 2B –възможно канцерогенни за хората.

Токсичност за репродукцията и развитието
Цитарабинът е ембриотоксичен при мишки и тератогенен при мишки и плъхове, когато се прилага по време на органогенезата. Освен това цитарабинът причинява аномалии на главата на сперматозоидите при мишки и нарушава сперматогенезата при плъхове. Единична доза цитарабин при плъхове, приложена на 14-тия ден от бременността, води до намаляване на размера на мозъка преди и след раждане и причинява трайно нарушение на способността за учене. Даунорубицин е ембриотоксичен и причинява малформации на плода, когато се прилага по време на органогенезата при плъхове. Даунорубицин причинява тестикуларна атрофия и тотална аплазия на сперматоцитите в семенните тубули при кучета.

Оценка на риска за околната среда (ERA)
Оценката на риска за околната среда показа, че не се очаква Vyxeos liposomal да има потенциала да бъде устойчив, биокумулативен или токсичен за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Дистеароилфосфатидилхолин
Дистеароилфосфатидилглицерол
Холестерол
Меден глюконат
Троламин (за корекция на pH)
Захароза

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони
30 месеца.

Стабилност на реконституираната суспензия във флакона
Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 4 часа при температура от 2 °C до 8 °C в изправено положение. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Стабилност на разредения инфузионен разтвор
Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 4 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риск от микробно замърсяване.
Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Максималното общо време на съхранение за реконституирания продукт във флакона и реконституирания продукт, разреден в инфузионен сак, е до 4 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Съхранявайте флакона в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в изправено положение.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарственото продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (стъкло тип 1) от 50 ml със запушалка (хлоробутилова гума) и обкатка (алуминий), съдържащ 44 mg даунорубицин и 100 mg цитарабин.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон, 2 флакона или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Vyxeos liposomal е цитотоксичен лекарствен продукт. Трябва да се спазват приложимите специални процедури за работа и унищожаване. Продуктът е предназначен само за еднократна употреба. Неизползваният продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания за цитотоксични средства.

Инструкции за приготвяне:

- Определете дозата и броя на флаконите Vyxeos liposomal въз основа на телесната повърхност на отделния пациент, както е посочено в точка 4.2.
- Извадете подходящия брой флакони Vyxeos liposomal от хладилника и ги темперирайте до стайна температура (15 °C до 30 °C) в продължение на 30 минути.
- След това реконституирайте всеки флакон с 19 ml стерилна вода за инжекции, като използвате 20 ml спринцовка, и веднага след това включете таймера на 5 минути.
- Внимателно въртете флакона в продължение на 5 минути, като на всеки 30 секунди леко го обръщате.
- Недейте да загрявайте или енергично да въртите или тръскате флакона.
- След реконституиране го оставете в покой за 15 минути.
- Реконституираният продукт трябва да е мътен, лилав на цвят, хомогенен, на практика без видими частици.
- Ако реконституираният продукт не се разреди незабавно в инфузионен сак, да се съхранява в хладилник (2 ºC до 8 ºC) в продължение на период до 4 часа.
- След съхранението на реконституирания продукт във флакона в продължение на период до 4 часа при температура между 2 ºC до 8 ºC в изправено положение реконституираният продукт назабавно трябва да бъде разреден в инфузионен разтвор и да бъде направена 90-минутна инфузия.
    - Реконституираният продукт във флакона и реконституираният продукт, разреден в инфузионен разтвор, са стабилни за максимално общо време на съхранение в продължение на период до 4 часа, когато са съхранявани при температура между 2 ºC до 8 ºC. 4-часовият период на стабилност на реконституирания продукт във флакона не позволява допълнителен 4-часов период на стабилност, след като подходящата доза от реконституирания флакон се разреди в инфузионния разтвор.
    - 4-часовият период на стабилност, когато разреденият реконституиран продукт в инфузионен сак се съхранява при температура между 2 ºC до 8 ºC, не включва времето нужно за реконституцията или 90-минутната инфузия.
    - Разреденият инфузионен разтвор незабавно трябва да бъде приложен чрез 90-минутна инфузия след 4-часовия период на стабилност.
- Изчислете обема на реконституирания Vyxeos liposomal, като използвате следната формула:
  [необходим обем (ml) = дозата даунорубицин (mg/m^2) x телесната повърхност на пациента (m^2) /2,2 (mg/ml)]. Концентрацията на реконституирания разтвор е 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) даунорубицин и 100 mg/20 ml (5 mg/ml) цитарабин.
- Преди да изтеглите концентрата за разреждане, внимателно обърнете всеки флакон 5 пъти.
- Чрез асептична техника изтеглете изчисления обем реконституиран Vyxeos liposomal от флакона(ите) със стерилна спринцовка и го прехвърлете в инфузионен сак, съдържащ 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза. Във флакона може да остане остатъчен продукт. Изхвърлете неизползваната част.
- Внимателно обърнете сака, за да смесите разтвора. При разреждането на реконституирания продукт, полученият разтвор е тъмнолилав, полупрозрачен и хомогенен.
- Ако разреденият инфузионен разтвор не се използва незабавно, да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C) в продължение на период до 4 часа.
- Внимателно обърнете сака, за да смесите разтвора след охлаждането.

Инструкции за приложение

- Не смесвайте Vyxeos liposomal и не прилагайте под формата на инфузия с други лекарствени продукти.
- Прилагайте Vyxeos liposomal чрез непрекъсната интравенозна инфузия в продължение на 90 минути чрез инфузионна помпа през централен венозен катетър или периферно въведен централен катетър. Може да се използва вграден мембранен филтър за интравенозната инфузия Vyxeos liposomal, при условие че минималният диаметър на порите на филтъра е по-голям или равен на 15 µm.

- След приложението на лекарствения продукт промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Този лекарствен продукт може да носи потенциален риск за околната среда поради цитотоксичното и антимитотичното си действие, което може да предизвика възможни репродуктивни ефекти. Всички материали, използвани за разреждане и приложение, трябва да се изхвърлят съгласно местните процедури, приложими за изхвърлянето на антинеопластични средства. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични средства.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1308/001 1 флакон
EU/1/18/1308/002 2 флакона
EU/1/18/1308/003 5 флакона

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 август 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2022

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu