

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyxeos 44 mg/100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje daunorubicinum 44 mg a cytarabinum 100 mg.

Roztok obsahuje po rekonstituci daunorubicinum 2,2 mg/ml a cytarabinum 5 mg/ml enkapsulované v lipozomech ve fixní kombinaci v molárním poměru 1:5.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Fialový, lyofilizovaný koláč.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vyxeos je indikován k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií související s léčbou (t-AML) nebo AML se změnami souvisejícími s myelodysplazií (AML-MRC).

### 4.2 Dávkování a způsob podávání

Léčba přípravkem Vyxeos má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s užíváním chemoterapeutických léčivých přípravků.

Přípravek Vyxeos má odlišné dávkování než injekce daunorubicinu a cytarabinu a nesmí se zaměňovat za jiné přípravky obsahující daunorubicin anebo cytarabin (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Dávkování přípravku Vyxeos je založeno na tělesném povrchu (BSA) dle následujícího plánu:

Terapie	Schéma dávkování
<b>První indukce</b>	daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> a cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> ve dnech 1, 3 a 5
<b>Druhá indukce</b>	daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> a cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> ve dnech 1 a 3
<b>Konsolidace</b>	daunorubicin 29 mg/m <sup>2</sup> a cytarabin 65 mg/m <sup>2</sup> ve dnech 1 a 3

### Doporučený plán dávkování pro indukci remise

Doporučený plán dávkování přípravku Vyxeos 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, podaný nitrožilně během 90 minut:

- ve dnech 1, 3 a 5 jako první série indukční terapie.
- ve dnech 1 a 3 jako následná série indukční terapie, pokud je třeba.

Následná série indukce může být podávána u pacientů, kteří nevykazují známky progresu choroby nebo nepřijatelnou toxicitu. Dosažení kostní dřeně normálního vzhledu může vyžadovat více než jednu sérii indukční léčby. Hodnocení kostní dřeně po zotavení z předchozí série indukční terapie určí, zda je potřebná další série indukční terapie. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud z ní má pacient přínos nebo do progresu choroby, až do maximálně 2 indukčních sérií.

### Doporučený plán dávkování pro konsolidaci

První konsolidační cyklus by se měl podat 5 až 8 týdnů po zahájení poslední indukce.

Doporučený plán dávkování přípravku Vyxeos je 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, podaný intravenózně během 90 minut:

- ve dnech 1 a 3 jako následná série konsolidační terapie, pokud je třeba.

Konsolidační terapie se doporučuje pro pacienty dosahující remise, kteří se zotavili na absolutní počet neutrofilů (ANC) > 500/μl a počet trombocytů se obnovil na více než 50000/μl při absenci nepřijatelné toxicity. Následující série konsolidace se může podat u pacientů, kteří nevykazují progresi choroby nebo nepřijatelnou toxicitu během 5 až 8 týdnů po zahájení první konsolidace. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud má pacient přínos nebo do progresu choroby až do maximálně 2 konsolidačních sérií.

### Doporučená úpravy dávky v průběhu léčby

Pacienti je třeba monitorovat na přítomnost hematologické odpovědi a toxicitu.

Dávkování musí být dle potřeby odsunuto nebo trvale ukončeno, jak je popsáno níže.

Pacienti mohou dostat premedikaci pro nauzeu a zvracení. Před zahájením podávání přípravku Vyxeos je třeba zvážit podávání anti-hyperurikemické terapie (např. allopurinol).

### *Hypersenzitivita*

V případě mírných příznaků hypersenzitivity (například mírné návaly horka, vyrážka, pruritus) se má léčba zastavit a pacienta je třeba sledovat, včetně monitorování vitálních funkcí. Léčba se má obnovit pomalu, jakmile příznaky ustoupí s nastavením rychlosti infuze na polovinu a s podáváním intravenózního difenhydraminu (20 – 25 mg) a intravenózního dexametazonu (10 mg).

Při středně závažných příznacích z hypersenzitivity (např. střední vyrážka, návaly horka, mírná dušnost, nepohodlí na hrudi) je třeba léčbu zastavit. Má se podat intravenózní difenhydramin (20 – 25 mg nebo ekvivalent) a intravenózní dexametazon (10 mg). Infuze by se neměla znovu zahajovat. Pokud pacient podstupuje opakovanou léčbu, měl by se přípravek Vyxeos podávat ve stejné dávce a rychlosti a s premedikací.

Pro závažné/život ohrožující příznaky z hypersenzitivity (např. hypotenze vyžadující léčbu vazopresory, angioedém, respirační tíseň vyžadující bronchodilatační terapii, generalizovanou kopřivku) se musí léčba zastavit. Má se podat intravenózní difenhydramin (20 – 25 mg) a dexametazon (10 mg) a v případě indikace se má přidat epinefrin (adrenalin) nebo bronchodilatátory. Infuzi nezahajujte znovu a neprovádějte opakovanou léčbu. Léčba přípravkem Vyxeos se má trvale ukončit. Pacienty je třeba monitorovat, dokud příznaky neustoupí (viz body 4.4 a 4.8).

### *Vynechaná dávka*

Pokud se vynechá plánovaná dávka přípravku Vyxeos, dávka se má podat co nejdříve to bude možné a plán dávkování odpovídajícím způsobem upravit se zachováním léčebného intervalu.

### *Kardiotoxicita*

Před zahájením léčby se doporučuje provedení vyšetření funkce srdce, zejména u pacientů s vysokým rizikem srdeční toxicity. Léčba přípravkem Vyxeos se má ukončit u pacientů, u nichž se vyvinou příznaky kardiomyopatie, pokud přínosy nepřevýší rizika (viz bod 4.4).

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou poruchou ledvin (clearance kreatininu [ $Cl_{Cr}$ ] 60 ml/min až 89 ml/min dle rovnice Cockcroft Gault [C-G]) nebo středně těžkou poruchou ledvin ( $Cl_{Cr}$  30 ml/min až 59 ml/min). Nejsou zkušenosti s použitím přípravku Vyxeos u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{Cr}$  15 ml/min až 29 ml/min) nebo terminálním onemocněním ledvin. Přípravek Vyxeos se má používat pouze u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, pokud přínosy převyšují rizika (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Úprava dávky není nutná u pacientů s hladinou bilirubinu menší nebo rovnou 50  $\mu$ mol/l. Nejsou zkušenosti s použitím přípravku Vyxeos u pacientů s poruchou funkce jater, která způsobuje hladiny bilirubinu vyšší než 50  $\mu$ mol/l. Přípravek Vyxeos by se má používat pouze u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, pokud přínosy převyšují rizika (viz bod 4.4).

#### *Starší populace*

U starších pacientů ( $\geq 65$  let) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Vyxeos u dětí ve věku 0 až 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Vyxeos je určen pouze k intravenóznímu použití. Nesmí se podávat intramuskulárně, intratekálně nebo subkutánně.

Přípravek Vyxeos se podává intravenózní infuzí po dobu 90 minut. Je třeba dávat pozor na to, aby nedošlo k extravazaci, aby se předešlo riziku tkáňové nekrózy.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Anamnéza závažné hypersenzitivity na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Jiné přípravky obsahující daunorubicin anebo cytarabin

Přípravek Vyxeos nesmí být nahrazen nebo zaměněn s jinými přípravky obsahujícími daunorubicin a / nebo cytarabin. V důsledku významných rozdílů ve farmakokinetických parametrech jsou doporučení ohledně dávky a plánu pro přípravek Vyxeos odlišné od doporučení pro injekce daunorubicin-hydrochloridu, injekcí cytarabinu, injekcí daunorubicin citrátu v lipozomu a injekcí cytarabinu v lipozomu. Název a dávka léčivého přípravku se má ověřit před podáním, aby se předešlo chybám v dávkování.

### Těžká myelosuprese

Po podání terapeutické dávky přípravku Vyxeos byla hlášena těžká myelosuprese (včetně fatálních infekcí a hemoragických příhod). U pacientů léčených přípravkem Vyxeos se objevily těžké nebo fatální hemoragické příhody zahrnující fatální krvácení do centrálního nervového systému (CNS) spojené s těžkou trombocytopenií. Je třeba vyšetřit výchozí krevní obraz a pacienty je třeba pozorně

během léčby přípravkem Vyxeos monitorovat z hlediska možných klinických komplikací v důsledku myelosuprese. Vzhledem k dlouhému plazmatickému poločasu přípravku Vyxeos může být čas do zotavení ANC a počtu trombocytů prodloužený a může vyžadovat další monitorování.

Profylaktické podávání anti-infekčních léků (zahrnujících antibakteriální, antivirové a antimykotické léky) je možné během období těžké neutropenie, dokud se ANC nevrátí na úroveň 500/ $\mu$ l nebo vyšší. Pokud se objeví komplikace myelosuprese, je třeba použít odpovídající podpůrná opatření, například anti-infekční léky, kolonie stimulující faktory a transfúze. Krevní obraz se má až do zotavení pravidelně monitorovat (viz bod 4.8).

#### Kardiotoxicita

Kardiotoxicita je známé riziko léčby antracyklinem. Předchozí terapie antracykliny (včetně pacientů, kteří dříve dostávali doporučené maximální kumulativní dávky doxorubicinu nebo daunorubicin-hydrochloridu), preexistující srdeční onemocnění (zahrnující poruchu funkce srdce), předchozí radioterapie mediastina nebo souběžné použití kardiotoxických produktů mohou zvyšovat riziko daunorubicinem indukované srdeční toxicity.

Celkové kumulativní dávky neliposomálního daunorubicinu vyšší než 550 mg/m<sup>2</sup> byly spojovány se zvýšenou incidencí srdečního městnavého selhání indukovaného léčbou. Tato mez se zdá nižší (400 mg/m<sup>2</sup>) u pacientů, kteří dostávají radioterapii na oblast mediastina. Vztah mezi kumulativní dávkou přípravku Vyxeos a rizikem kardiotoxicity nebyl stanoven. Celková kumulativní expozice daunorubicinu je popsána v tabulce níže.

**Tabulka 1: Kumulativní expozice daunorubicinu na léčebnou sérii přípravkem Vyxeos**

Terapie	Daunorubicin na jednu dávku	Počet dávek na jednu sérii	Daunorubicin na jednu sérii
<b>První indukce</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
<b>Druhá indukce</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
<b>Každá konsolidace</b>	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

Doporučuje se výchozí vyšetření srdce pomocí elektrokardiogramu (EKG) a buď sken MUGA (multi-gated radionuclide angiography) nebo echokardiografické (ECHO) vyšetření, zejména u pacientů s rizikovými faktory pro zvýšenou kardiotoxicitu. Je třeba důkladně monitorovat srdeční funkce.

Léčba přípravkem Vyxeos se má ukončit u pacientů s poruchou funkce srdce, pokud přínos zahájení nebo pokračování v léčbě nepřevyšuje riziko (viz body 4.5 a 4.8).

#### Varování ohledně těhotenství a pro ženy v plodném věku

Pacientky je třeba informovat, aby předcházely otěhotnění v době, kdy jim je podáván přípravek Vyxeos. Pacienti mužského pohlaví a ženy v plodném věku musí používat efektivní metodu antikoncepce během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce přípravku Vyxeos (viz bod 4.6).

#### Reakce z hypersenzitivity

U daunorubicinu a cytarabinu byly hlášené závažné reakce z hypersenzitivity zahrnující anafylaktické reakce.

V případě středně těžkých příznaků z hypersenzitivity (například středně těžká vyrážka, návaly horka, mírná dušnost, bolesti na hrudi) je třeba léčbu zastavit. Je třeba podat nitrožilní difenhydramin (20 – 25 mg nebo ekvivalent) a intravenózní dexametazon (10 mg). Infuze se nemá znovu zahajovat. Pokud pacient podstupuje opakovanou léčbu, má se přípravek Vyxeos podat se stejnou dávkou a rychlostí podávání a s premedikací.

V případě závažných/život ohrožujících příznaků z přecitlivělosti (například hypotenze vyžadující léčbu vasopresory, angioedém, respirační tíseň vyžadující bronchodilatační terapii, generalizovaná

kopřivka) se má léčba zastavit. Má se podat intravenózní difenhydramin (20 – 25 mg) a dexamethason (10 mg) a pokud je to indikováno, má se přidat epinefrin (adrenalin) nebo bronchodilatátory. Nezahajujte infuzi znovu a neprovádějte opakovanou léčbu. Léčbu přípravkem Vyxeos je třeba natrvalo ukončit. Pacienty je třeba monitorovat, dokud příznaky neustoupí (viz body 4.2 a 4.8).

#### Tkáňová nekróza

Daunorubicin je dáván do souvislosti s lokální tkáňovou nekrózou v místě extravazace léčivého přípravku. V klinických studiích s přípravkem Vyxeos došlo k jedné příhodě extravazace, ale nebyla pozorována žádná nekróza. Je třeba opatrnosti, aby nedošlo k extravazaci léčivého přípravku, pokud se podává přípravek Vyxeos. Přípravek Vyxeos se má podávat pouze intravenózně. Nepodávejte intramuskulárně, intratekálně nebo subkutánně (viz bod 4.2).

#### Vyšetření funkce jater a ledvin

Porucha funkce jater nebo ledvin může zvyšovat riziko toxicity spojené s daunorubicinem a cytarabinem. Vyšetření funkce jater a ledvin pomocí konvenčních klinických laboratorních testů se doporučuje před podáním přípravku Vyxeos a pravidelně během léčby. Nejsou zkušenosti s použitím přípravku Vyxeos u pacientů s výchozí hodnotou sérového bilirubinu větší než 50  $\mu\text{mol/l}$ , závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 30 ml/min) nebo s terminálním stádiem onemocnění ledvin. Přípravek Vyxeos se má používat pouze u pacientů s těžkou poruchou funkce jater anebo ledvin pouze v případě, kdy přínosy převyšují rizika (viz bod 4.2).

#### Laboratorní testy

Přípravek Vyxeos může indukovat hyperurikémii v důsledku rychlé lýzy leukemických buněk. Hladiny kyseliny močové v krvi se mají monitorovat a v případě, že dojde k hyperurikémii, má se zahájit odpovídající terapie.

#### Anamnéza Wilsonovy choroby nebo jiné poruchy související s mědí

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg glukonátu mědi, což odpovídá 14 mg elementární mědi. Přípravek Vyxeos se má používat pouze u pacientů s anamnézou Wilsonovy choroby nebo jiných poruch souvisejících s mědí, pokud přínosy převyšují rizika (viz bod 6.1). Ukončete podávání přípravku Vyxeos u pacientů s příznaky akutní toxicity mědi.

#### Imunosupresivní účinek/Zvýšení citlivosti na infekce

Podávání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům, kteří jsou imunokompromitováni vlivem chemoterapeutických přípravků, může způsobit závažné nebo fatální infekce. Vakcinaci živou vakcínou je třeba předcházet u pacientů, kteří dostávají přípravek Vyxeos. Mrtvé nebo inaktivované vakcíny se podávat mohou, nicméně odpověď na takové vakcíny může být snížena.

#### Gastrointestinální mukozitida a průjem

Je třeba zohlednit, že vstřebávání perorálních doprovodných léčivých přípravků může být významně narušeno vlivem gastrointestinální mukozitidy anebo průjmu, které se často objevují v souvislosti s intenzivní chemoterapií.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U přípravku Vyxeos nebyly provedeny žádné interakční studie. Od dodávky daunorubicinu a cytarabinu v lipozomální lékové formě přípravku Vyxeos se očekává, že bude snižovat možné interakce, protože systémové koncentrace volného daunorubicinu a cytarabinu jsou mnohem menší než při podání jako nelipozomální léková forma.

#### Kardiotoxické léky

Souběžné použití kardiotoxických léků může zvyšovat riziko kardiotoxicity. Použití přípravku Vyxeos u pacientů, kteří dříve dostávali doxorubicin, zvyšuje riziko kardiotoxicity (viz bod 4.4). Nepodávejte přípravek Vyxeos v kombinaci s jinými kardiotoxickými léky, pokud nebude srdeční funkce pacienta důkladně monitorována.

### Hepatotoxické léky

Hepatotoxické léčivé přípravky mohou narušovat funkci jater a zvyšovat toxicitu. Vzhledem k tomu, že je daunorubicin metabolizován v játrech, změny funkce jater indukované souběžnou léčbou mohou ovlivnit metabolismus, farmakokinetiku, terapeutickou účinnost anebo toxicitu přípravku Vyxeos (viz bod 5.2). Funkci jater je třeba monitorovat častěji, pokud se přípravek Vyxeos podává současně s hepatotoxickými látkami.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku se mají při podávání přípravku Vyxeos vyhnout otěhotnění. Ženy v plodném věku mají používat účinnou antikoncepci v době, kdy samy nebo jejich partner mužského pohlaví podstupují léčbu. Ženy v plodném věku nemají dostávat léčbu, dokud se nevyloučí těhotenství.

Ženy v plodném věku musí před zahájením léčby přípravkem Vyxeos podstoupit těhotenský test. Muži se sexuálními partnery v reprodukčním věku a ženy mají používat účinnou antikoncepci během léčby a 6 měsíců po poslední dávce přípravku Vyxeos.

### Těhotenství

Nejsou k dispozici informace o použití přípravku Vyxeos u těhotných žen. Na základě výsledků studií na zvířatech a jeho mechanismu účinku lze přípravek Vyxeos v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu a ospravedlňuje potenciální riziko pro plod (viz bod 5.3).

Pokud je léčivý přípravek podáván v průběhu těhotenství či pokud pacientka během léčby přípravkem Vyxeos otěhotní, je nutno ženu informovat o potenciálním nebezpečí pro plod. V každém případě se doporučuje kardiologické vyšetření a vyšetření krevního obrazu u plodů a novorozenců narozených matkám, které během těhotenství dostávaly léčbu.

### Kojení

Není známo, zda je přípravek Vyxeos vylučován do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálu závažných nežádoucích reakcí u kojených dětí v důsledku přípravku Vyxeos, je třeba matky poučit, aby během používání přípravku Vyxeos kojení ukončily.

### Plodnost

Na základě nálezů od zvířat může být mužská plodnost léčbou přípravkem Vyxeos narušena (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Vyxeos má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při použití přípravku Vyxeos byly hlášeny případy únavy a závratí. Proto se při řízení a obsluze strojů doporučuje opatrnost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji vznikající nežádoucí účinky (NÚ) byly hypersenzitivita zahrnující vyrážku (66,9 %), febrilní neutropenie (63,5 %), edém (52,3 %), průjem/kolitida (49,9 %), mukositida (49,9 %), únava (46,4 %), muskuloskeletální bolesti (44,5 %), bolesti břicha (36,3 %), snížení chuti k jídlu (33,9 %), kašel (33,9 %), bolesti hlavy (32,3 %), zimnice (31,2 %), arytmie (30,4 %), horečka (29,6 %), poruchy spánku (25,1 %) a hypotenze (23,7 %).

Nejzávažnější a nejčastější NÚ byly infekce (58,7 %), kardiotoxicita (18,7 %) a krvácení (13,1 %).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky byly zařazeny do odpovídající kategorie v tabulce dole dle nejvyšší frekvence pozorované v jakémkoliv hlavních klinických studiích.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Pro klasifikaci NÚ, které se objevují ve stupních 3-5, je k dispozici kompletní seznam od NCI na NCI CTCAE. Toxicita je stupňována jako mírná (stupeň 1), střední (stupeň 2), těžká (stupeň 3) nebo život ohrožující (stupeň 4) se specifickými parametry dle postiženého orgánového systému. Smrt (stupeň 5) se používá pro některá kritéria k označení smrtelnosti.

**Tabulka 2: NÚ hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Vyxeos (n=375)**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>NÚ/frekvence (%)</b>	<b>Stupeň 3-5 NÚ/frekvence (%)</b>
<b>Infekce a infestace</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Infekce (78,1)	<b><u>Velmi časté</u></b> Infekce (58,7)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Febrilní neutropenie (63,5)  <b><u>Časté</u></b> Trombocytopenie (4,5) Neutropenie (3,7) Anemie (3,2)	<b><u>Velmi časté</u></b> Febrilní neutropenie (62,4)  <b><u>Časté</u></b> Trombocytopenie (3,7) Neutropenie (3,5) Anemie (2,1)
<b>Poruchy imunitního systému</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Hypersenzitivita (včetně vyrážky) (66,9)	<b><u>Časté</u></b> Hypersenzitivita (včetně vyrážky) (9,1)
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	<b><u>Časté</u></b> Syndrom nádorového rozpadu (7,5)	<b><u>Časté</u></b> Syndrom nádorového rozpadu (2,7)
<b>Psychiatrické poruchy</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Poruchy spánku (25,1) Úzkost (17,3) Delirium (15,5)	<b><u>Časté</u></b> Delirium (2,4)  <b><u>Méně časté</u></b> Poruchy spánku (0,5)
<b>Poruchy nervového systému</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Bolesti hlavy (32,3) Závratě (23,3)	<b><u>Časté</u></b> Bolesti hlavy (1,1)  <b><u>Méně časté</u></b> Závratě (0,8)
<b>Poruchy oka</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Poruchy zraku (10,4)	<b><u>Méně časté</u></b> Poruchy zraku (0,3)
<b>Srdeční poruchy</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Kardiotoxicita (72) Arytmie <sup>a</sup> (30,4) Bolesti na hrudi (17,6)	<b><u>Velmi časté</u></b> Kardiotoxicita (18,7)  <b><u>Časté</u></b> Arytmie <sup>a</sup> (4,3) Bolesti na hrudi (1,9)
<b>Cévní poruchy</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Hemoragie (69,1) Hypotenze (23,7) Hypertenze (17,3)	<b><u>Velmi časté</u></b> Hemoragie (13,1)  <b><u>Časté</u></b> Hypertenze (6,9) Hypotenze (4,5)



<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>NÚ/frekvence (%)</b>	<b>Stupeň 3-5 NÚ/frekvence (%)</b>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Dušnost (36,5) Kašel (33,9) Pleurální výpotek (13,9)	<b><u>Velmi časté</u></b> Dušnost (13,1)  <b><u>Méně časté</u></b> Pleurální výpotek (0,8)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Nauzea (51,7) Průjem / kolitida (49,9) Mukozitida (49,9) Zácpa (42,7) Bolesti břicha (36,3) Snížená chuť k jídlu (33,9) Zvracení (27,7)  <b><u>Časté</u></b> Dyspepsie (9,6)	<b><u>Časté</u></b> Průjem / kolitida (6,1) Bolesti břicha (2,9) Mukozitida (2,1) Snížená chuť k jídlu (1,6) Zácpa (1,1) Nauzea (1,1)  <b><u>Méně časté</u></b> Dyspepsie (0,5) Zvracení (0,3)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Pruritus (17,3) Hyperhidróza (10,1)  <b><u>Časté</u></b> Noční pocení (8,3) Alopecie (3,2)  <b><u>Méně časté</u></b> Syndrom palmo-plantární erytrodysestezie (0,8)	<b><u>Méně časté</u></b> Hyperhidróza (0,3)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Muskuoskeletální bolesti (44,5)	<b><u>Časté</u></b> Muskuoskeletální bolesti (5,1)
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Renální insuficience (10,4)	<b><u>Časté</u></b> Renální insuficience (6,4)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	<b><u>Velmi časté</u></b> Edém (52,3) Únava (46,4) Zimnice (31,2) Pyrexie (29,6)	<b><u>Velmi časté</u></b> Únava (10,4)  <b><u>Časté</u></b> Pyrexie (3,2) Edém (2,7)  <b><u>Méně časté</u></b> Zimnice (0,3)

<sup>a</sup> Termíny ze skupiny arytmií zahrnují fibrilaci síní, bradykardii a nejčastěji udávaná arytmie byla tachykardie.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Infekce*

V důsledku neutropenie, která se objevuje u přípravku Vyxeos, byly velmi častými nežádoucími účinky infekce různých typů. Pneumonie, sepse a bakteriémie byly nejčastější závažné infekční nežádoucí účinky v populaci klinického hodnocení. Incidence infekčních příhod byla 78,1 %, incidence nezávažných infekčních příhod byla 73,1 %, incidence závažných infekčních příhod byla 28,5 %; incidence infekcí, které vedly k ukončení je 0,5 %. Incidence fatálních infekcí byla 6,9 %. Fatální infekce, které se objevily, zahrnovaly sepsi a pneumonii (viz bod 4.4).

### *Krvácení*

V důsledku trombocytopenie, která se vyskytla při podávání přípravku Vyxeos, byly v klinických studiích zaznamenány různé hemoragické příhody. Nejčastější hemoragická příhoda byla epistaxe a

většina z nich byla považována za nezávažné (29,1 %). Incidence krvácivých příhod je 69,1 %, incidence nezávažných krvácivých příhod je 67,2 %, incidence závažných krvácivých příhod byla 5,6 %; incidence krvácení, které vedlo k ukončení je 0. Incidence fatálního krvácení byla 2,1 %. Těžké fatální hemoragické příhody zahrnující fatální krvácení do centrálního nervového systému (CNS) spojené s těžkou trombocytopenií, se objevily u pacientů léčených přípravkem Vyxeos (viz bod 4.4).

#### *Kardiotoxicita*

V klinických studiích s přípravkem Vyxeos byla pozorována kardiotoxicita. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly sníženou ejekční frakci a městnavé srdeční selhání. Kardiotoxicita je známé riziko léčby antracyklinem. Incidence všech příhod kardiotoxicity byla 72,0 %, incidence nezávažných příhod kardiotoxicity byla 68,5 %, incidence závažných příhod kardiotoxicity byla 9,1 %; incidence kardiotoxicity, která vedla k ukončení je 0,5 %. Incidence fatálních příhod kardiotoxicity je 0,5 %. Srdeční zástava byla hlášena jako fatální příhoda. U pacienta se objevila trombocytopenie a neutropenie, které přispívaly k srdeční zástavě (viz bod 4.4).

#### *Hypersenzitivita*

Reakce z hypersenzitivity byly velmi časté NÚ, které se objevily v klinických studiích s přípravkem Vyxeos. Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce z hypersenzitivity byly vyrážka a většina nebyla závažných (38,9 %). Incidence všech reakcí z hypersenzitivity byla 66,9 %. Incidence nezávažných příhod z hypersenzitivity byla 66,4 %, z nichž 38,9 % byla vyrážka, incidence závažných příhod z hypersenzitivity je 1,1 %. Frekvence hypersenzitivity, která vedla k ukončení byla 0. Frekvence smrtelných příhod byla 0 (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Neexistují specifické zkušenosti z léčby pacientů po předávkování. Pokud dojde k předávkování, očekává se exacerbace nežádoucích reakcí spojených s přípravkem Vyxeos a měla by se podat podpůrná léčba (zahrnující protinfekční léky, transfúze krve a destiček, kolonie stimulující faktory a dle potřeby intenzivní péči), dokud se pacient nezotaví. Sledujte pozorně pacienta v čase z hlediska příznaků kardiotoxicity a poskytněte odpovídající podpůrnou terapii tak, jak je klinicky indikováno.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná antineoplastika, kombinované antineoplastické léky, ATC kód: L01XY01.

#### Mechanismus účinku

Přípravek Vyxeos je lipozomální léková forma s fixní kombinací daunorubicinu a cytarabinu v molárním poměru 1:5. Bylo prokázáno, že molární poměr 1:5 maximalizuje *in vitro* a *in vivo* synergistickou protinádorovou aktivitu u AML.

Daunorubicin má antimitotickou a cytotoxickou aktivitu, která je dosažena tvorbou komplexů s DNA, inhibicí aktivity topoizomerázy II, inhibicí aktivity DNA polymerázy, ovlivněním regulace genové exprese a produkcí volných radikálů postihujících DNA.

Cytarabin je fázově specifická protinádorová látka působící na buněčný cyklus a ovlivňující pouze buňky v S fázi buněčného dělení. Intracelulárně je cytarabin konvertován na cytarabin-5-trifosfát (ara-CTP), který je aktivním metabolitem. Mechanismus účinku není zcela pochopen, ale zdá se, že ara-

CTP působí primárně prostřednictvím inhibice syntézy DNA. Inkorporace do DNA a RNA může také přispívat k cytotoxicitě cytarabinu. Cytarabin je cytotoxický vůči proliferujícím savčím buňkám v kultuře.

Lipozomy přípravku Vyxeos vykazují prodloužený poločas v plazmě po intravenózní infuzi s tím, že více než 99 % daunorubicinu a cytarabinu setrvává v plazmě enkapsulovaných v lipozomech. Přípravek Vyxeos vykazuje synergistickou kombinaci daunorubicinu a cytarabinu na buňky leukémie po delší časové období. Na základě údajů od zvířat se lipozomy přípravku Vyxeos akumulují a setrvávají ve vysoké koncentraci v kostní dřeni, kde jsou preferenčně vychytávány intaktní buňkami leukémie v aktivním pohlcovacím procesu. U myší s leukémií jsou lipozomy vychytávány buňkami leukémie ve větší míře než normálními buňkami kostní dřene. Po internalizaci podstupují lipozomy přípravku Vyxeos degradaci, uvolňují daunorubicin a cytarabin v intracelulárním prostředí a umožňují, aby léčivý přípravek působil svou synergistickou protinádorovou aktivitu.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Vyxeos při léčbě AML s vysokým rizikem byla hodnocena v 1 kontrolované studii.

#### *Studie 301 u pacientů s neléčenou AML s vysokým rizikem*

Studie 301 byla fáze 3 randomizované multicentrické nezaslepené studie superiority s paralelními rameny, která hodnotila přípravek Vyxeos proti standardní kombinaci cytarabinu a daunorubicinu (7+3) u 309 pacientů ve věku mezi 60 až 75 lety s neléčenou AML s vysokým rizikem. Do studie byli zařazeni pacienti s následujícími podtypy AML: AML související s léčbou (t-AML), AML při myelodysplastickém syndromu (MDS AML) a AML při chronické myelomonocytární leukémii (CMML AML) s dokumentovanou anamnézou MDS nebo CMML před transformací v AML a *de novo* AML se změnami karyotypu charakteristickém pro myelodysplazii (dle kritérií WHO z roku 2008).

Studie zahrnovala 2 fáze – 1) léčebnou fázi během níž pacienti dostávali až 2 indukční a 2 konsolidační fáze a 2) kontrolní fázi, která začínala 30 dnů po poslední indukční nebo konsolidační sérii a pokračovala až 5 let od randomizace. Počet indukčních a konsolidačních sérií, které pacient dostal, závisela na kompletní odpovědi (complete response, CR) nebo kompletní odpovědi s nekompletním zotavením (Complete Response with incomplete recovery (CRi), která byla potvrzena vyšetřením kostní dřene. Pouze v klinických studiích byl přípravek Vyxeos 100 jednotek/m<sup>2</sup>/den (odpovídající 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) podáván intravenózně po dobu 90 minut ve dnech 1, 3 a 5 pro první indukci a ve dnech 1 a 3 pro pacienty vyžadující druhou indukci. Druhá indukce byla velmi doporučena pro pacienty, kteří nedosáhli CR nebo CRi v první indukční sérii a byla povinná pro pacienty, kteří dosahovali více než 50% redukce v procentu blastů. Léčba po remisi pomocí transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) byla povolena buď místo nebo po konsolidační chemoterapii. Pro konsolidační sérii byla pouze v klinických studiích dávka přípravku Vyxeos snížena na 65 jednotek/m<sup>2</sup>/den (odpovídá 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) v dnech 1 a 3. V rameni 7+3 byla první indukce tvořena cytarabinem 100 mg/m<sup>2</sup>/den v dnech 1 až 7 kontinuální infuzí a daunorubicinem 60 mg/m<sup>2</sup>/den v dnech 1, 2 a 3, zatímco druhá indukce a konsolidace cytarabinem byla podávána ve dnech 1 až 5 a daunorubicinem ve dnech 1 a 2.

153 pacientů bylo randomizováno pro přípravek Vyxeos a 156 pacientů bylo randomizováno pro kontrolní rameno 7+3. Randomizovaní pacienti měli střední věk 68 let (rozmezí 60-75 let), 61 % bylo mužů a 88 % mělo výkonnostní stav ECOG 0-1. Na začátku mělo 20 % t-AML, 54 % mělo AML s předcházející hematologickou poruchou a 25 % mělo *de novo* AML s cytogenetickými abnormalitami souvisejícími s myelodysplazií. 34 % bylo dříve léčeno hypometylační látkou pro MDS. 54 % mělo nežádoucí karyotyp.

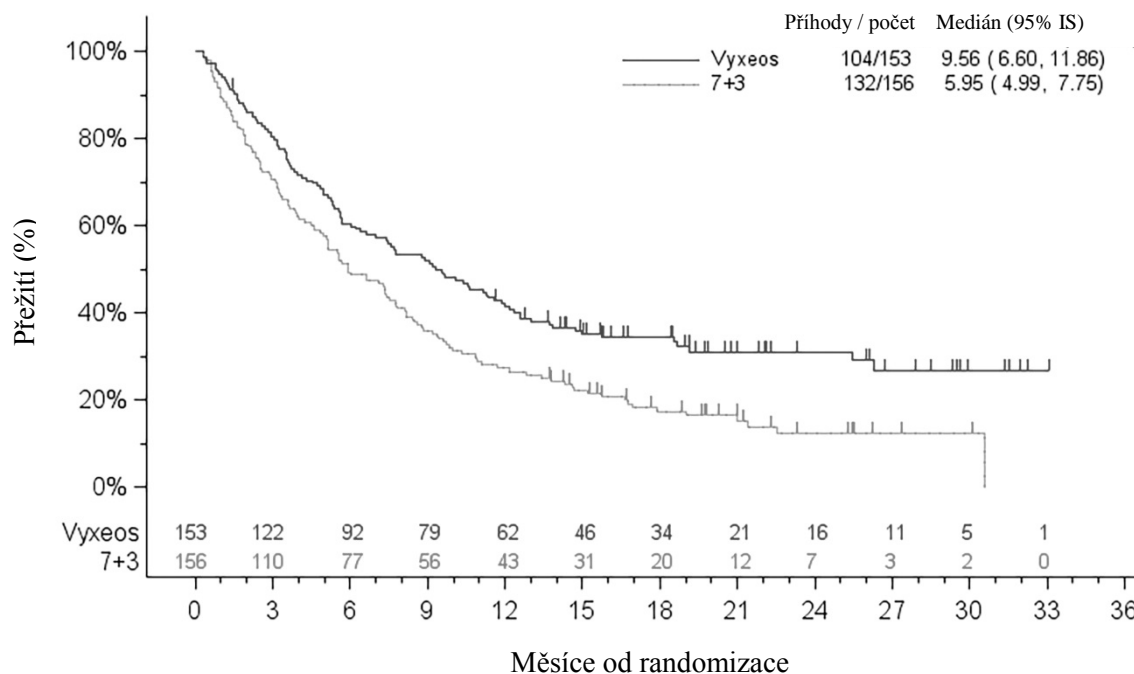
Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění byly všeobecně mezi studijními rameny v rovnováze. Mutace FLT3 byla identifikována u 15 % (43/279) hodnocených pacientů a mutace NPM1 byla identifikována u 9 % (25/283) hodnocených pacientů.

Primární cílový parametr bylo celkové přežití měřené od data randomizace do úmrtí v důsledku jakékoli příčiny. Přípravek Vyxeos vykazoval superioritu v celkovém přežití u populace ITT ve

srovnání se srovnávacím 7+3 léčebným režimem (obrázek 1). Medián přežití pro skupinu léčenou přípravkem Vyxeos bylo 9,56 měsíců ve srovnání s 5,95 měsíci pro léčebnou skupinu 7+3 (poměr rizika = 0,69; 95% IS = 0,52; 0,90, dvoustranný log-rank test p = 0,005).

Celkový počet HSCT byl 34 % (52/153) v rameni s přípravkem Vyxeos a 25 % (39/156) v kontrolním rameni.

**Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka pro celkové přežití, populace ITT**



**Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii 301**

	<b>Vyxeos n=153</b>	<b>7+3 n=156</b>
<b>Celkové přežití</b>		
Medián přežití v měsících (95% IS)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Poměr rizika (95% IS)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-hodnota (2-stranná) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Přežití bez příhody</b>		
Medián přežití v měsících (95% IS)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Poměr rizika (95% IS)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-hodnota (2-stranná) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Kompletní odpověď</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Poměr šancí (95% IS)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-hodnota (2-stranná) <sup>b</sup>	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)

	<b>Vyxeos n=153</b>	<b>7+3 n=156</b>
Poměr šancí (95% IS)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-hodnota (2-stranná) <sup>b</sup>	0,016	

Zkratky: IS = interval spolehlivosti; CR= kompletní odpověď; CRi= kompletní odpověď s nekompletním zotavením

<sup>a</sup> p-hodnota ze stratifikovaného log rank testu se stratifikací dle věku a podtypu AML

<sup>b</sup> p-hodnota ze stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszel testu se stratifikací dle věku a podtypu AML

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vyxeos u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s AML (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daunorubicinu a cytarabinu podaného jako přípravek Vyxeos byla hodnocena u dospělých pacientů, kteří dostávali dávku daunorubicinu 44 mg/m<sup>2</sup> a cytarabinu 100 mg/m<sup>2</sup> podaného jako 90 minutová intravenózní infuze ve dnech 1, 3 a 5. Farmakokinetika každého léčivého přípravku byla založena na celkových plazmatických koncentracích (tzn. léčivý přípravek v kapslích nebo bez kapslí). Po dávce podané v dnu 5 byla průměrná (% variační koeficient [VK]) maximální plazmatická koncentrace (C<sub>max</sub>) pro daunorubicin 26,0 (32,7 %) mcg/ml a pro cytarabin 62,2 (33,7 %) mcg/ml. Průměrná (%VK) plocha pod křivkou (AUC) během jednoho dávkovacího intervalu pro daunorubicin byla 637 (38,4 %) mcg.h/ml a pro cytarabin 1900 (44,3 %) mcg.h/ml.

Pokud byli daunorubicin a cytarabin podáni jako komponenty přípravku Vyxeos, zdá se, že lipozomy kontrolují jejich tkáňovou distribuci a rychlost eliminace. Proto přípravek Vyxeos ve srovnání s nelipozomálními léčivými přípravky, které mají výrazně odlišnou clearance (Cl), distribuční objem (V) a terminální poločas (t<sub>1/2</sub>), způsobuje, že se jejich farmakokinetické parametry rozcházejí.

Poměr akumulace byl 1,3 pro daunorubicin a 1,4 pro cytarabin. Nebyly důkazy o časově závislé kinetice nebo větších odchylkách od proporcionality dávky v rámci rozmezí od 1,3 mg/3 mg na m<sup>2</sup> do 59 mg/134 mg na m<sup>2</sup> (0,03 až 1,3krát schválená doporučená dávka).

### Distribuce

Distribuční objem (%VK) pro daunorubicin je 6,6 l (36,8 %) a pro cytarabin je 7,1 l (49,2 %). Vazba na plazmatické proteiny nebyla hodnocena.

### Metabolismus a biotransformace

Podobně, jako nelipozomální daunorubicin a cytarabin jsou daunorubicin a cytarabin po uvolnění z lipozomů přípravku Vyxeos rozsáhle metabolizovány v těle. Daunorubicin je katalyzován převážně jaterní a nejaterní aldoketoreduktázou a karbonyl reduktázou na aktivní metabolit daunorubicinol. Cytarabin je metabolizován prostřednictvím cytidin deaminázy na neaktivní metabolit 1-β (beta)-D arabinofuranosyluracin (AraU). Na rozdíl od nelipozomálního daunorubicinu a cytarabinu, které jsou rychle metabolizovány na odpovídající metabolity, jsou daunorubicin a cytarabin po podání přípravku Vyxeos volné baze enkapsulované v lipozomech. Profily plazmatické koncentrace a času získané od 13-26 pacientů, kteří dostávali přípravek Vyxeos v dávce 100 jednotek/m<sup>2</sup> (odpovídá 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubicinu a 100 mg/m<sup>2</sup> cytarabinu) ve dnech 1, 3 a 5 vykazují průměrnou AUC<sub>last</sub> poměru metabolit:mateřské látky pro daunorubicinol a AraU 1,79 % a 3,22 % pro daunorubicin resp. cytarabin. Tyto hodnoty jsou nižší než ty, které jsou typicky hlášeny pro nelipozomální produkty, tedy cca 40-60 % pro daunorubicinol:daunorubicin a cca 80 % pro AraU:cytarabin. Nižší procento poměru metabolit:mateřská látka po podání přípravku Vyxeos ukazuje, že většina celkového daunorubicinu a cytarabinu v cirkulaci je zachycena uvnitř lipozomů přípravku Vyxeos, kde jsou nepřístupné pro enzymy metabolizující léčivé přípravky.

### Eliminace

Přípravek Vyxeos vykazuje prodloužený poločas (%VK) 31,5 hodiny (28,5%) pro daunorubicin a 40,4 hodin (24,2 %) pro cytarabin s více než 99 % daunorubicinu a cytarabinu v plazmě setrvávajících enkapsulovaných v liposomech. Clearance (%VK) je 0,16 l/hod (53,3 %) pro daunorubicin a 0,13 l/hod (60,2 %) pro cytarabin.

Vylučování daunorubicinu a daunorubicinolu v moči představuje 9 % podané dávky daunorubicinu a vylučování cytarabinu a AraU v moči představuje 71 % podané dávky cytarabinu.

### Zvláštní populace

Věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost, index tělesné hmotnosti a počet bílých krvinek nemají klinicky významný vliv na expozici celkovému daunorubicinu nebo cytarabinu po úpravě dávky dle tělesného povrchu.

### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů byly shromážděny nedostatečné farmakokinetické údaje, aby bylo možné vyslovit nějaké závěry.

### Starší populace

Farmakokinetika přípravku Vyxeos u pacientů ve věku > 85 let nebyla dosud hodnocena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

### Porucha funkce jater

Farmakokinetika celkového daunorubicinu a cytarabinu nebyla změněna u pacientů s hladinou bilirubinu  $\leq 50 \mu\text{mol/l}$ . Farmakokinetika u pacientů s hladinou bilirubinu vyšší než  $50 \mu\text{mol/l}$  je neznámá.

### Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy používající údaje z klinických studií u pacientů nebyl pozorován významný rozdíl v clearance daunorubicinu nebo cytarabinu u pacientů s preexistující lehkou až středně těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu [ $\text{Cl}_{\text{Cr}}$ ]  $60 \text{ ml/min} \geq$  až  $\leq 89 \text{ ml/min}$  pro lehké a clearance kreatininu [ $\text{Cl}_{\text{Cr}}$ ]  $30 \text{ ml/min} \geq$  až  $\leq 59 \text{ ml/min}$  pro střední) ve srovnání s pacienty s výchozí normální funkcí ledvin ( $\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). Potenciální účinky těžké poruchy ledvin ( $\text{Cl}_{\text{Cr}}$   $15 \text{ ml/min}$  až  $29 \text{ ml/min}$ , C-G) a terminálního onemocnění ledvin na farmakokinetiku daunorubicinu a cytarabinu podaných jako přípravek Vyxeos nejsou známy (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxicita opakované dávky přípravku Vyxeos byla testována ve studiích toxicity se dvěma cykly intravenózní infuze s 28denními obdobími zotavení provedenými na krysách a psech. Nežádoucí účinky přípravku Vyxeos se objevovaly při všech testovaných úrovních dávky (nízká až nulová bezpečnostní mez na základě systémových expozic) a byly obecně konzistentní s účinky, které jsou známy pro nelipozomální daunorubicin anebo cytarabin, a zahrnovaly hlavně nálezy gastrointestinální a hematologické toxicity. I když byly parametry centrálního nervového (CNS) a kardiovaskulárního systému zahrnuty do těchto studií, nebyl vzhledem k pozorované morbiditě a mortalitě dostatek informací k dosažení integrovaného hodnocení bezpečnostní farmakologie přípravku Vyxeos. Přípravek Vyxeos obsahuje daunorubicin, o němž je známo, že má hluboký kardiotoxický potenciál a cytarabin, o němž je známo, že souvisí s CNS toxicitou.

Studie karcinogeneze, mutageneze a reprodukční toxicity nebyly u přípravku Vyxeos provedeny.

Zatímco cytarabin není karcinogen, daunorubicin možný karcinogen je a proto může být přípravek Vyxeos spojen s karcinogenním potenciálem. Daunorubicin a cytarabin jsou genotoxické, a proto může být přípravek Vyxeos spojen s genotoxickým rizikem.

Vysoká incidence nádorů prsu byla pozorována asi 120 dnů po jedné intravenózní dávce daunorubicinu u potkanů (při asi 1,7násobku dávky u člověka na základě  $\text{mg/m}^2$ ). Daunorubicin byl

mutagenní v testech *in vitro* (Amesův test, test na buňkách křečka V79) a klastogenní v testech *in vitro* (CCRF-CEM lidské lymfoblasty) a *in vivo* (SCE test na myši kostní dřeni).

Cytarabin byl mutagenní v testech *in vitro* a klastogenní v testech *in vitro* (chromozomální aberace a SCE v lidských leukocytech) a *in vivo* (chromozomální aberace a SCE test v kostní dřeni hlodavců, myši mikronukleární test). Cytarabin způsoboval transformaci embryonálních buněk křečička a potkaních H43 buněk *in vitro*.

Cytarabin byl klastogenní vůči meiotickým buňkám.

Cytarabin i daunorubicin testované samostatně vykazovaly teratogenní a embryotoxické účinky ve studiích na zvířatech. Daunorubicin dále způsoboval testikulární atrofii a celkovou aplazii spermatocytů v semenných kanálcích u psů a cytarabin abnormality hlavičky spermií u myši. Cytarabin v jedné dávce u potkanů podaný ve 14. dnu gestace snížil prenatalní a postnatalní velikost mozku a způsobil permanentní poruchu schopnosti učení.

#### Posouzení rizika pro životní prostředí

Posouzení rizika pro životní prostředí ukázalo, že se u přípravku Vyxeos neočekává potenciál persistence, bioakumulace a toxicity pro životní prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kolfosceryl-stearát  
Distearoylfosfatidylglycerol  
Cholesterol  
Kuprum(II)-glukonát  
Trolamin (pro úpravu pH)  
Sacharóza

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v části 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřené injekční lahvičky

2 roky

#### Stabilita rekonstituované suspenze v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 4 hodiny při teplotě 2 až 8 °C při uchovávání ve svislé poloze.

Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda otevírání/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání při použití jsou odpovědností uživatele.

#### Stabilita ředěného infuzního roztoku

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 4 hodiny při teplotě 2 až 8°C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda otevírání/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání při použití jsou odpovědností uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem. Uchovávejte ve svislé poloze.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) a víčkem (aluminium) obsahující 44 mg daunorubicinu a 100 mg cytarabinu.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku, 2 injekční lahvičky nebo 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Vyxeos je cytotoxický léčivý přípravek. Je třeba dodržovat platné zvláštní postupy pro manipulaci a likvidaci. Přípravek je určen pouze pro jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické přípravky.

### Pokyny pro přípravu

- Určete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Vyxeos na základě individuálního BSA pacienta, dle pokynů v bodě 4.2.
- Vyjměte odpovídající počet injekčních lahviček přípravku Vyxeos z chladničky a nechejte temperovat na pokojovou teplotu (15 až 30 °C) po dobu 30 minut.
- Potom rekonstituujte každou injekční lahvičku s 19 ml sterilní vody pro injekci pomocí 20ml injekční stříkačky a okamžitě poté spusťte 5minutové stopky.
- Opatrně promíchejte obsah injekční lahvičky po dobu 5 minut a přitom jemně obračejte injekční lahvičku dnem vzhůru každých 30 sekund.
- Nepoužívejte zahřívání, víření nebo silné třepání.
- Po rekonstituci nechejte v klidu po dobu 15 minut.
- Rekonstituovaný přípravek by měl být neprůhledná, fialová, homogenní disperze, prakticky prostá viditelných částic.
- Pokud se rekonstituovaný produkt nerozředí okamžitě v infuzním vaku, uchovávejte v chladničce (2 až 8°C) po dobu až 4 hodiny.
- Vypočítejte potřebný objem rekonstituovaného přípravku Vyxeos pomocí následující rovnice: [požadovaný objem (ml) = dávka daunorubicinu (mg/m<sup>2</sup>) x BSA pacienta (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)]. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicinu a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabinu.
- Před odběrem koncentrátu pro ředění obraťte 5krát opatrně každou injekční lahvičku.
- Asepticky odeberte vypočtený objem rekonstituovaného přípravku Vyxeos z injekční lahvičky (injekčních lahviček) sterilní injekční stříkačkou a přeneste do infuzního vaku obsahujícího 500 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce nebo 5% glukózu. V injekční lahvičce může zůstat zbytek přípravku. Nepoužitá množství zlikvidujte.
- Jemně vak obračejte, abyste roztok promíchali. Ředění rekonstituovaného produktu vede k tmavě fialové, průhledné, homogenní disperzi.
- Pokud se ředěný infuzní roztok nepoužije okamžitě, uchovávejte v chladničce (2 až 8°C) po dobu až 4 hodiny.
- Jemně vak obračejte, abyste roztok po zchlazení promíchali.

### Pokyny pro podávání

- Nemíchejte přípravek Vyxeos ani nepodávejte jako infuzi s jinými léčivými přípravky.
- Podávejte přípravek Vyxeos konstantní nitrožilní infuzí po dobu 90 minut prostřednictvím infuzní pumpy přes centrální žilní katétr nebo periferně zavedený centrální katétr. **Nepoužívejte sériový filtr.**



- Propláchněte linku po podání roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce.

Tento léčivý přípravek by mohl mít potenciální riziko pro prostředí v důsledku cytotoxických a antimitotických aktivit, které by mohly vyvolat možné reprodukční účinky. Veškerý materiál použitý pro ředění a podávání má být zlikvidován dle místních postupů platných pro likvidaci protinádorových látek. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické látky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1308/001 1 injekční lahvička  
EU/1/18/1308/002 2 injekční lahvičky  
EU/1/18/1308/003 5 injekčních lahviček

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. srpna 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.