

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vyxeos 44 mg/100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 44 mg δαουνορουβικίνης και 100 mg κυταραβίνης.

Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 2,2 mg/mL δαουνορουβικίνης και 5 mg/mL κυταραβίνης ενθυλακωμένων σε λιποσωμάτια σε ένα σταθερό συνδυασμό με μοριακή αναλογία 1:5.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ιώδες, λυοφιλοποιημένο κέικ.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vyxeos ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων με νεοδιαγνωσμένη, σχετιζόμενη με θεραπεία οξεία μυελογενή λευχαιμία (t-AML) ή AML με αλλαγές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία (AML-MRC).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Vyxeos θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη γιατρού πεπειραμένου στη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το Vyxeos έχει διαφορετική δοσολογία από την ένεση δαουνορουβικίνης και την ένεση κυταραβίνης και δεν πρέπει να εναλλάσσεται με προϊόντα που περιέχουν δαουνορουβικίνη ή/και κυταραβίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Δοσολογία

Η χορήγηση δόσεων του Vyxeos βασίζεται στο εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA) του ασθενούς σύμφωνα με το ακόλουθο πρόγραμμα:

Θεραπεία	Πρόγραμμα χορήγησης δόσεων
Πρώτη επαγωγή	δαουνορουβικίνη 44 mg/m <sup>2</sup> και κυταραβίνη 100 mg/m <sup>2</sup> τις ημέρες 1, 3, και 5
Δεύτερη επαγωγή	δαουνορουβικίνη 44 mg/m <sup>2</sup> και κυταραβίνη 100 mg/m <sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 3
Σταθεροποίηση	δαουνορουβικίνη 29 mg/m <sup>2</sup> και κυταραβίνη 65 mg/m <sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 3

### Συνιστώμενο πρόγραμμα χορήγησης δόσεων για επαγωγή ύφεσης

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Vyxeos 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, χορηγείται ενδοφλεβίως επί 90 λεπτά:

- τις ημέρες 1, 3, και 5 ως πρώτο σχήμα της θεραπείας επαγωγής.
- τις ημέρες 1 και 3 ως επακόλουθο σχήμα της θεραπείας επαγωγής, εάν απαιτείται.

Ένα επακόλουθο σχήμα επαγωγής μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η επίτευξη μυελού των οστών με φυσιολογική εμφάνιση ενδέχεται να απαιτεί περισσότερα από ένα σχήματα επαγωγής. Η αξιολόγηση του μυελού των οστών μετά την ανάκαμψη από το προηγούμενο σχήμα της θεραπείας επαγωγής καθορίζει εάν απαιτείται ένα περαιτέρω σχήμα επαγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής συνεχίζει να ωφελείται ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου έως κατά το μέγιστο 2 σχήματα επαγωγής.

### Συνιστώμενο πρόγραμμα χορήγησης δόσεων για σταθεροποίηση

Ο πρώτος κύκλος σταθεροποίησης θα πρέπει να χορηγηθεί 5 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της τελευταίας επαγωγής.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Vyxeos είναι 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, χορηγείται ενδοφλεβίως επί 90 λεπτά:

- τις ημέρες 1 και 3 ως επακόλουθα σχήματα θεραπείας σταθεροποίησης, εάν απαιτείται.

Η θεραπεία σταθεροποίησης συνιστάται για ασθενείς που επιτυγχάνουν ύφεση και στους οποίους έχει επανέλθει ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) σε > 500/μL και ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει επανέλθει σε μεγαλύτερο από 50.000/μL απουσία μη αποδεκτής τοξικότητας. Ένα επακόλουθο σχήμα σταθεροποίησης μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν εξέλιξη νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα εντός του εύρους των 5 έως 8 εβδομάδων μετά την έναρξη της πρώτης σταθεροποίησης. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής συνεχίζει να ωφελείται ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου έως κατά το μέγιστο 2 σχήματα σταθεροποίησης.

### Συνιστώμενες ρυθμίσεις δόσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αιματολογική ανταπόκριση και τοξικότητες.

Η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να καθυστερεί ή να διακόπτεται μόνιμα, εάν απαιτείται, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Οι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν προληπτική αγωγή για τη ναυτία και τον έμετο. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-υπερουριχαιμικής θεραπείας (π.χ. αλοπουρινόλη) πριν από την έναρξη του Vyxeos.

### Υπερευαισθησία

Για ήπια συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. ήπια έξαψη, εξάνθημα, κνησμός), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, και ο ασθενής θα πρέπει να επιβλέπεται, συμπεριλαμβάνοντας παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου αργά μόλις επιλυθούν τα συμπτώματα, μειώνοντας κατά το ήμισυ το ρυθμό έγχυσης, και θα πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg) και ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη (10 mg).

Για μέτρια συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. μέτριο εξάνθημα, έξαψη, ήπια δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg ή ισοδύναμο) και ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη (10 mg). Η έγχυση δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου. Όταν ξαναυποβληθεί σε θεραπεία ο ασθενής, το Vyxeos θα πρέπει να δίδεται στην ίδια δόση και στον ίδιο ρυθμό και με προληπτική αγωγή.

Για βαριά/απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. υπόταση που απαιτεί θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά, αγγειοίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτεί βρογχοδιασταλτική θεραπεία, γενικευμένη κνίδωση), θα πρέπει να σταματά η θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ενδοφλέβια

διφαινυδραμίνη (20-25 mg) και δεξαμεθαζόνη (10 mg), και θα πρέπει να προστίθεται επινεφρίνη (αδρεναλίνη) ή βρογχοδιασταλτικά εφόσον ενδείκνυται. Μην ξεκινάτε εκ νέου την έγχυση, και μην ξαναυποβάλετε σε θεραπεία. Η θεραπεία με το Vyxeos θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4,4 και 4.8).

#### *Δόση που παραλήφθηκε*

Εάν παραληφθεί η προγραμματισμένη δόση Vyxeos, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν και θα πρέπει να ρυθμιστεί αναλόγως το πρόγραμμα χορήγησης δόσεων, διατηρώντας το διάστημα θεραπείας.

#### *Καρδιοτοξικότητα*

Συνιστάται αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιακής τοξικότητας. Η θεραπεία με το Vyxeos θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα καρδιομυοπάθειας, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Ρύθμιση της δόσης δεν απαιτείται για ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 60 mL/λεπτό έως 89 mL/λεπτό βάσει της εξίσωσης Cockcroft Gault [C-G]) ή μέτρια (CrCL 30 mL/λεπτό έως 59 mL/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία με το Vyxeos σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 15 mL/λεπτό έως 29 mL/λεπτό) ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Το Vyxeos θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με επίπεδο χολερυθρίνης μικρότερο ή ίσο με 50 μmol/L. Δεν υπάρχει εμπειρία με το Vyxeos σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που καταλήγει σε επίπεδο χολερυθρίνης μεγαλύτερο από 50 μmol/L. Το Vyxeos θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vyxeos σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Vyxeos προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδομυϊκής, ενδορραχιαίας ή υποδόριας οδού.

Το Vyxeos χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης επί διάστημα 90 λεπτών. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει εξαγγείωση προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος νέκρωσης ιστού.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Άλλα προϊόντα που περιέχουν δαουνορουβικίνη ή/και κυταραβίνη

Το Vyxeos δεν πρέπει να υποκαθίσταται ή να αντικαθίσταται με άλλα προϊόντα που περιέχουν δαουνορουβικίνη και / ή κυταραβίνη. Λόγω των σημαντικών διαφορών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, οι συστάσεις για τις δόσεις και το πρόγραμμα για το Vyxeos είναι διαφορετικές από εκείνες για ένεση υδροχλωρικής δαουνορουβικίνης, ένεση κυταραβίνης, ένεση λιποσωματικής κιτρικής δαουνορουβικίνης, και ένεση λιποσωματικής κυταραβίνης. Η ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος και η δόση θα πρέπει να επιβεβαιώνονται πριν από τη χορήγηση προκειμένου να αποφευχθούν σφάλματα χορήγησης δόσεων.

##### Βαριά μυελοκαταστολή

Βαριά μυελοκαταστολή (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων λοιμώξεων και αιμορραγικών συμβάντων) έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά από χορήγηση μιας θεραπευτικής δόσης Vyxeos. Σοβαρά ή θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων αιμορραγιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που σχετίζονται με βαριά θρομβοπενία, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Vyxeos. Θα πρέπει να λαμβάνεται αξιολόγηση γραμμής βάσης των τιμών αίματος, και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vyxeos για πιθανές κλινικές επιπλοκές λόγω μυελοκαταστολής. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζώης του Vyxeos στο πλάσμα, ο χρόνος επαναφοράς του ANC και των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι παρατεταμένος και να απαιτεί επιπρόσθετη παρακολούθηση.

Μπορούν να χορηγούνται προφυλακτικά αντιλοιμώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων αντιβακτηριακών, αντιικών, αντιμυκητιασικών) κατά την περίοδο έντονης ουδετεροπενίας μέχρι να επιστρέψει ο ANC σε τιμές των 500/μL ή μεγαλύτερες. Εάν συμβούν επιπλοκές μυελοκαταστολής, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, π.χ. αντιλοιμώδη, παράγοντες διέγερσης αποικιών, μεταγγίσεις. Οι τιμές αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά έως την επαναφορά (βλ. παράγραφο 4.8).

##### Καρδιοτοξικότητα

Η καρδιοτοξικότητα είναι ένας γνωστός κίνδυνος της θεραπείας με ανθρακυκλίνες. Προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες (συμπεριλαμβανομένων ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως τις συνιστώμενες μέγιστες αθροιστικές δόσεις δοξορουβικίνης ή υδροχλωρικής δαουνορουβικίνης), προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος (συμπεριλαμβανομένης της διαταραγμένης καρδιακής λειτουργίας), προηγούμενη ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου, ή ταυτόχρονη χρήση καρδιοτοξικών προϊόντων ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας επαγόμενης από τη δαουνορουβικίνη.

Συνολικές αθροιστικές δόσεις μη λιποσωματικής δαουνορουβικίνης μεγαλύτερες από 550 mg/m<sup>2</sup> έχουν σχετιστεί με αυξημένη επίπτωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας επαγόμενης από τη θεραπεία. Το όριο αυτό φαίνεται μικρότερο (400 mg/m<sup>2</sup>) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ακτινοθεραπεία στο μεσοθωράκιο. Η σχέση μεταξύ της αθροιστικής δόσης του Vyxeos και του κινδύνου καρδιοτοξικότητας δεν έχει καθοριστεί. Η συνολική αθροιστική έκθεση της δαουνορουβικίνης έχει περιγραφεί στον πίνακα παρακάτω.

**Πίνακας 1: Αθροιστική έκθεση της δαουνορουβικίνης ανά σχήμα του Vyxeos**

Θεραπεία	Δαουνορουβικίνη ανά δόση	Αριθμός δόσεων ανά σχήμα	Δαουνορουβικίνη ανά σχήμα
Πρώτη επαγωγή	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
Δεύτερη επαγωγή	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
Κάθε σταθεροποίηση	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

Συνιστάται μια καρδιακή εκτίμηση γραμμής βάσης με ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και μια απεικόνιση ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία πολλαπλής διόδου (MUGA) ή μια ηχοκαρδιογραφία

(ECHO), ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αυξημένη καρδιοτοξικότητα. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Η θεραπεία με το Vyxeos θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με διαταραγμένη καρδιακή λειτουργία εκτός εάν το όφελος της έναρξης ή της διακοπής της θεραπείας υπερσκελίζει τον κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

#### Προειδοποίηση εγκυμοσύνης/γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν το Vyxeos. Οι άνδρες ασθενείς και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Vyxeos (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, έχουν αναφερθεί με τη δαουνορουβική και την κυταραβίνη.

Για μέτρια συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. μέτριο εξάνθημα, έξαψη, ήπια δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg ή ισοδύναμο) και ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη (10 mg). Η έγχυση δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου. Όταν ξαναυποβληθεί σε θεραπεία ο ασθενής, το Vyxeos θα πρέπει να δίδεται στην ίδια δόση και στον ίδιο ρυθμό και με προληπτική αγωγή.

Για βαριά/απειληκά για τη ζωή συμπτώματα υπερευαισθησίας (π.χ. υπόταση που απαιτεί θεραπεία με αγγειοσπαστικά, αγγειοοίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτεί βρογχοδιασταλτική θεραπεία, γενικευμένη κνίδωση), θα πρέπει να σταματά η θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη (20-25 mg) και δεξαμεθαζόνη (10 mg), και θα πρέπει να προστίθεται επινεφρίνη (αδρεναλίνη) ή βρογχοδιασταλτικά εφόσον ενδείκνυται. Μην ξεκινάτε εκ νέου την έγχυση, και μην ξαναυποβάλετε σε θεραπεία. Η θεραπεία με το Vyxeos θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Νέκρωση ιστού

Η δαουνορουβική έχει συσχετιστεί με τοπική νέκρωση ιστού στο σημείο εξαγγείωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Σε κλινικές μελέτες με το Vyxeos, συνέβη ένα συμβάν εξαγγείωσης, αλλά δεν παρατηρήθηκε νέκρωση. Προσοχή θα πρέπει να λαμβάνεται προκειμένου να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει εξαγγείωση φαρμακευτικού προϊόντος όταν χορηγείται το Vyxeos. Το Vyxeos θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδομυϊκής, ενδορραχιαίας ή υποδόριας οδού (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αξιολόγηση ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας

Η ηπατική ή η νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας που σχετίζεται με τη δαουνορουβική και την κυταραβίνη. Συνιστάται αξιολόγηση της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας χρησιμοποιώντας συμβατικές κλινικές εργαστηριακές εξετάσεις πριν από τη χορήγηση του Vyxeos και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπάρχει εμπειρία με το Vyxeos σε ασθενείς με χολερυθρίνη ορού γραμμής βάσης μεγαλύτερη από 50 μmol/L, βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/λεπτό), ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Το Vyxeos θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με βαριά ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Εργαστηριακές εξετάσεις

Το Vyxeos ενδέχεται να προκαλέσει υπερουριχαιμία λόγω ταχείας λύσης των λευχαιμικών κυττάρων. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία στην περίπτωση που αναπτυχθεί υπερουριχαιμία.

#### Ιστορικό νόσου του Wilson ή άλλη διαταραχή σχετιζόμενη με χαλκό

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg γλυκονικού χαλκού, που αντιστοιχούν σε 14 mg στοιχειακού χαλκού. Το Vyxeos θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με ιστορικό νόσου του Wilson ή άλλη

διαταραχή σχετιζόμενη με χαλκό εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους (βλ. παράγραφο 6.1). Διακόψτε το Vyxeos σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα οξείας τοξικότητας στο χαλκό.

#### Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις/Αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις

Χορήγηση ζώντων ή ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς ανοσοκατεσταλμένους από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ενδέχεται να καταλήξει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Εμβολιασμός με ζων εμβόλιο θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν το Vyxeos. Νεκρά ή αδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγούνται. Ωστόσο, η αντίδραση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

#### Γαστρεντερική βλεννογονίτιδα και διάρροια

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η απορρόφηση συνοδευτικών από του στόματος φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να επηρεαστεί σημαντικά από γαστρεντερική βλεννογονίτιδα ή/και διάρροια που εμφανίζεται συχνά σε σχέση με εντατική χημειοθεραπεία.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Vyxeos. Η διανομή της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης στο λιποσωμακό σκεύασμα του Vyxeos αναμένεται να μειώσει την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων, επειδή οι συστηματικές ελεύθερου φαρμάκου συγκεντρώσεις της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης είναι πολύ χαμηλότερες από όταν χορηγούνται ως το μη λιποσωμακό σκεύασμα.

#### Καρδιοτοξικοί παράγοντες

Η ταυτόχρονη χρήση καρδιοτοξικών παραγόντων ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο της καρδιοτοξικότητας. Η χρήση του Vyxeos σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει δοξορουβικίνη αυξάνει τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Μην χορηγείτε το Vyxeos σε συνδυασμό με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες εκτός εάν η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς παρακολουθείται στενά.

#### Ηπατοτοξικοί παράγοντες

Τα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν την ηπατική λειτουργία και να αυξήσουν την τοξικότητα. Καθώς η δαουνορουβικίνη μεταβολίζεται από το ήπαρ, οι αλλαγές στην ηπατική λειτουργία που προκαλούνται από συγχορηγούμενες θεραπείες ενδέχεται να επηρεάσουν το μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ή/και την τοξικότητα του Vyxeos (βλ. παράγραφο 5.2). Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πιο συχνά όταν το Vyxeos συγχορηγείται με ηπατοτοξικούς παράγοντες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν το Vyxeos. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω αυτές ή ο άνδρας σύντροφός τους υποβάλλονται σε θεραπεία. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία έως ότου αποκλειστεί τυχόν εγκυμοσύνη.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη του Vyxeos. Οι άνδρες με σεξουαλικούς συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία και οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Vyxeos.

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Vyxeos σε έγκυες γυναίκες. Βάσει αποτελεσμάτων από μελέτες σε ζώα και του μηχανισμού δράσης του, το Vyxeos δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται

κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία και δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει το Vyxeos, η γυναίκα θα πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο. Σε κάθε περίπτωση, συνιστάται η διενέργεια καρδιολογικής εξέτασης και εξετάσεων αίματος σε βρέφη και νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Vyxeos απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το Vyxeos σε θηλάζοντα παιδιά, οι μητέρες συνιστάται να διακόπτουν το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vyxeos.

#### Γονιμότητα

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, η ανδρική γονιμότητα ενδέχεται να διακυβεύεται από τη θεραπεία με το Vyxeos (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Vyxeos έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση και ζάλη έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Vyxeos. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕΦ) ήταν υπερευαισθησία συμπεριλαμβανοντας εξάνθημα (66,9%), εμπύρετη ουδετεροπενία (63,5%), οίδημα (52,3%), διάρροια/κολίτιδα (49,9%), βλεννογονίτιδα (49,9%), κόπωση (46,4%), μυοσκελετικό άλγος (44,5%), κοιλιακό άλγος (36,3%), μειωμένη όρεξη (33,9%), βήχα (33,9%), κεφαλαλγία (32,3%), ρίγη (31,2%), αρρυθμία (30,4%), πυρεξία (29,6%), διαταραχές του ύπνου (25,1%), και υπόταση (23,7%).

Οι πιο σοβαρές και συχνά εμφανιζόμενες ΑΕΦ ήταν λοίμωξη (58,7%), καρδιοτοξικότητα (18,7%) και αιμορραγία (13,1%).

#### Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ΑΕΦ έχουν περιληφθεί υπό την κατάλληλη κατηγορία στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρείται σε οποιαδήποτε από τις κύριες κλινικές μελέτες.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Για ταξινόμηση των ΑΕΦ που συμβαίνουν σε Βαθμούς 3-5, ένας εκτενής κατάλογος είναι διαθέσιμος από το NCI στα NCI CTCAE. Η τοξικότητα βαθμολογείται ως ήπια (Βαθμός 1), μέτρια (Βαθμός 2), βαριά (Βαθμός 3), ή απειλητική για τη ζωή (Βαθμός 4), με ειδικές παραμέτρους σύμφωνα με το οργανικό σύστημα που εμπλέκεται. Ο θάνατος (Βαθμός 5) χρησιμοποιείται για ορισμένα από τα κριτήρια προκειμένου να υποδηλώσει ένα θανατηφόρο περιστατικό.



**Πίνακας 2: ΑΕΦ που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Vyxeos (n=375)**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	ΑΕΦ/συχνότητα (%)	ΑΕΦ Βαθμού 3-5/Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Πολύ συχνές</u> Λοίμωξη (78,1)	<u>Πολύ συχνές</u> Λοίμωξη (58,7)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία (63,5)  <u>Συχνές</u> Θρομβοπενία (4,5) Ουδετεροπενία (3,7) Αναιμία (3,2)	<u>Πολύ συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία (62,4)  <u>Συχνές</u> Θρομβοπενία (3,7) Ουδετεροπενία (3,5) Αναιμία (2,1)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος) (66,9)	<u>Συχνές</u> Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος) (9,1)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές</u> Σύνδρομο λύσης όγκου (7,5)	<u>Συχνές</u> Σύνδρομο λύσης όγκου (2,7)
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Διαταραχές ύπνου (25,1) Άγχος (17,3) Παραλήρημα (15,5)	<u>Συχνές</u> Παραλήρημα (2,4)  <u>Όχι συχνές</u> Διαταραχές ύπνου (0,5)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Κεφαλαλγία (32,3) Ζάλη (23,2)	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία (1,1)  <u>Όχι συχνές</u> Ζάλη (0,8)
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Δυσλειτουργία της όρασης (10,4)	<u>Όχι συχνές</u> Δυσλειτουργία της όρασης (0,3)
Καρδιακές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Καρδιοτοξικότητα (72) Αρρυθμία <sup>α</sup> (30,4) Θωρακικό άλγος (17,6)	<u>Πολύ συχνές</u> Καρδιοτοξικότητα (18,7)  <u>Συχνές</u> Αρρυθμία <sup>α</sup> (4,3) Θωρακικό άλγος (1,9)
Αγγειακές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Αιμορραγία (69,1) Υπόταση (23,7) Υπέρταση (17,3)	<u>Πολύ συχνές</u> Αιμορραγία (13,1)  <u>Συχνές</u> Υπέρταση (6,9) Υπόταση (4,5)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Πολύ συχνές</u> Δύσπνοια (36,5) Βήχας (33,9) Πλευριτική συλλογή (13,9)	<u>Πολύ συχνές</u> Δύσπνοια (13,1)  <u>Όχι συχνές</u> Πλευριτική συλλογή (0,8)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Πολύ συχνές</u> Ναυτία (51,7) Διάρροια/κολίτιδα (49,9) Βλεννογονίτιδα (49,9) Δυσκοιλιότητα (42,7)	<u>Συχνές</u> Διάρροια/κολίτιδα (6,1) Κοιλιακό άλγος (2,9) Βλεννογονίτιδα (2,1) Μειωμένη όρεξη (1,6)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	ΑΕΦ/συχνότητα (%)	ΑΕΦ Βαθμού 3-5/Συχνότητα
	Κοιλιακό άλγος (36,3) Μειωμένη όρεξη (33,9) Έμετος (27,7)  <u>Συχνές</u> Δυσπεψία (9,6)	Δυσκοιλιότητα (1,1) Ναυτία (1,1)  <u>Όχι συχνές</u> Δυσπεψία (0,5) Έμετος (0,3)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Κνησμός (17,3) Υπεριδρωσία (10,1)  <u>Συχνές</u> Νυκτερινές εφιδρώσεις (8,3) Αλωπεκία (3,2)  <u>Όχι συχνές</u> Σύνδρομο παλαμο-παλματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (0,8)	<u>Όχι συχνές</u> Υπεριδρωσία (0,3)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Μυοσκελετικό άλγος (44,5)	<u>Συχνές</u> Μυοσκελετικό άλγος (5,1)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<u>Πολύ συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια (10,4)	<u>Συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια (6,4)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Πολύ συχνές</u> Οίδημα (52,3) Κόπωση (46,4) Ρίγη (31,2) Πυρεξία (29,6)	<u>Πολύ συχνές</u> Κόπωση (10,4)  <u>Συχνές</u> Πυρεξία (3,2) Οίδημα (2,7)  <u>Όχι συχνές</u> Ρίγη (0,3)

<sup>a</sup> Οι όροι στην ομάδα αρρυθμιών περιλαμβάνουν κολπική μαρμαρυγή, βραδυκαρδία, και η πιο συχνά αναφερόμενη αρρυθμία ήταν η ταχυκαρδία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Λοιμώξεις*

Λόγω της ουδετεροπενίας που παρουσιάστηκε με το Vyxeos, λοιμώξεις διαφόρων τύπων ήταν πολύ συχνές ΑΕΦ. Πνευμονία, σήψη και βακτηραιμία ήταν οι πιο συχνά παρατηρούμενες σοβαρές λοιμώξεις ως ΑΕΦ στον πληθυσμό των κλινικών μελετών. Η επίπτωση συμβάντων λοίμωξης ήταν 78,1%, η επίπτωση μη σοβαρών συμβάντων λοίμωξης ήταν 73,1%, η επίπτωση σοβαρών συμβάντων λοίμωξης ήταν 28,5%, η επίπτωση λοιμώξεων που οδήγησαν σε διακοπή είναι 0,5%. Η επίπτωση θανατηφόρων λοιμώξεων ήταν 6,9%. Οι θανατηφόρες λοιμώξεις που παρουσιάστηκαν ήταν σήψη και πνευμονία (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Αιμορραγία*

Λόγω της θρομβοπενίας που παρουσιάστηκε με το Vyxeos παρατηρήθηκε μια ποικιλία συμβάντων αιμορραγίας σε κλινικές μελέτες. Το πιο συχνό αιμορραγικό συμβάν ήταν η επίσταξη, και η πλειονότητα αυτών θεωρήθηκε όχι σοβαρή (29,1%). Η επίπτωση συμβάντων αιμορραγίας είναι 69,1%, η επίπτωση μη σοβαρών συμβάντων αιμορραγίας είναι 67,2%, η επίπτωση σοβαρών συμβάντων αιμορραγίας είναι 5,6%, η επίπτωση αιμορραγιών που οδήγησαν σε διακοπή είναι 0. Η επίπτωση θανατηφόρων αιμορραγιών ήταν 2,1%. Σοβαρά ή θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων αιμορραγιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ),

που σχετίζονται με βαριά θρομβοπενία, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Vyxeos (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Καρδιοτοξικότητα*

Καρδιοτοξικότητες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με το Vyxeos. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ΑΕΦ ήταν το μειωμένο κλάσμα εξώθησης και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιοτοξικότητα είναι ένας γνωστός κίνδυνος της θεραπείας με ανθρακυκλίνες. Η επίπτωση όλων των συμβάντων καρδιοτοξικότητας ήταν 72,0%, η επίπτωση μη σοβαρών συμβάντων καρδιοτοξικότητας ήταν 68,5%, η επίπτωση σοβαρών συμβάντων καρδιοτοξικότητας ήταν 9,1%, η επίπτωση καρδιοτοξικότητας που οδήγησε σε διακοπή είναι 0,5%. Η επίπτωση θανατηφόρας καρδιοτοξικότητας είναι 0,5%. Η καρδιακή ανακοπή αναφέρθηκε ως ένα θανατηφόρο συμβάν. Ο ασθενής παρουσίασε θρομβοπενία και ουδετεροπενία που συνέβαλε σε καρδιακή ανακοπή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Υπερευαισθησία*

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν πολύ συχνές ΑΕΦ σε κλινικές μελέτες με το Vyxeos. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ΑΕΦ υπερευαισθησίας ήταν εξανθήματα και η πλειονότητα αυτών ήταν όχι σοβαρές (38,9%). Η επίπτωση όλων των συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν 66,9%, η επίπτωση μη σοβαρών συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν 66,4 % εκ των οποίων το 38,9% ήταν εξάνθημα, η επίπτωση σοβαρών συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν 1,1%, η συχνότητα υπερευαισθησίας που οδήγησε σε διακοπή είναι 0. Η συχνότητα θανατηφόρων συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν 0 (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδική εμπειρία στη διαχείριση υπερδοσολογίας σε ασθενείς. Εάν συμβεί υπερδοσολογία, αναμένεται επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Vyxeos και θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία (συμπεριλαμβάνοντας αντιλοιμώδη, μεταγγίσεις αίματος και αιμοπεταλίων, παράγοντες διέγερσης αποικιών, και εντατική θεραπεία όπως απαιτείται) έως ότου ανακάμψει ο ασθενής. Να παρατηρείτε προσεκτικά τον ασθενή στην πάροδο του χρόνου για σημεία καρδιοτοξικότητας και να παρέχετε κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, συνδυασμοί αντινεοπλασματικών φαρμάκων, κωδικός ATC: L01XY01.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Vyxeos είναι ένα λιποσωμιακό σκεύασμα ενός σταθερού συνδυασμού δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης με μοριακή αναλογία 1:5. Η μοριακή αναλογία 1:5 έχει φανεί *in vitro* και *in vivo* ότι μεγιστοποιεί τη συνεργιστική αντικαρκινική δράση στην AML.

Η δαουνορουβικίνη έχει αντιμιτωτική και κυτταροτοξική δράση, που επιτυγχάνεται μέσω σχηματισμού συμπλεγμάτων με DNA, αναστέλλοντας τη δράση της τοποϊσομεράσης II,

αναστέλλοντας τη δράση της DNA πολυμεράσης, επηρεάζοντας τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, και παράγοντας ελεύθερες ρίζες που προκαλούν βλάβη στο DNA.

Η κυταραβίνη είναι ένας ειδικός για τη φάση του κυτταρικού κύκλου αντινεοπλασματικός παράγοντας, που επηρεάζει κύτταρα μόνο κατά τη διάρκεια της φάσης S της κυτταρικής διαίρεσης. Ενδοκυτταρικά, η κυταραβίνη μετατρέπεται σε κυταραβίνη-5-τριφωσφορική (ara-CTP), που είναι ο ενεργός μεταβολίτης. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά φαίνεται ότι το ara-CTP δρα κυρίως μέσω αναστολής της σύνθεσης του DNA. Η ενσωμάτωση στο DNA και στο RNA μπορεί επίσης να συμβάλλει σε κυτταροτοξικότητα στην κυταραβίνη. Η κυταραβίνη είναι κυτταροτοξική σε πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια.

Τα λιποσωμάτια του Vyxeos παρουσιάζουν παρατεταμένο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα έπειτα από ενδοφλέβια έγχυση, με περισσότερο από το 99% της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης στο πλάσμα να παραμένει ενθυλακωμένο εντός των λιποσωματίων. Το Vyxeos διανέμει ένα συνεργιστικό συνδυασμό δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης σε λευχαιμικά κύτταρα για παρατεταμένο διάστημα χρόνου. Με βάση δεδομένα σε ζώα, τα λιποσωμάτια του Vyxeos συσσωρεύονται και παραμένουν σε υψηλή συγκέντρωση στο μυελό των οστών, όπου κατά προτίμηση προσλαμβάνονται άθικτα από τα λευχαιμικά κύτταρα σε μια διαδικασία ενεργούς εγκόλπωσης. Σε ποντικούς που έχουν λευχαιμία, τα λιποσωμάτια προσλαμβάνονται από τα λευχαιμικά κύτταρα σε μεγαλύτερη έκταση από ό,τι από τα φυσιολογικά κύτταρα μυελού των οστών. Μετά από εσωτερικήυση, τα λιποσωμάτια του Vyxeos υποβάλλονται σε αποδόμηση, απελευθερώνοντας δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη εντός του ενδοκυτταρικού περιβάλλοντος, επιτρέποντας στα φαρμακευτικά προϊόντα να ασκήσουν τη συνεργιστική αντινεοπλασματική δράση τους.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Vyxeos στη θεραπεία υψηλού κινδύνου AML αξιολογήθηκε σε 1 ελεγχόμενη μελέτη.

#### *Μελέτη 301 σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου AML που δεν είχαν λάβει θεραπεία*

Η μελέτη 301 ήταν μια φάσης 3 τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτή, με παράλληλα σκέλη, μελέτη ανωτερότητας η οποία αξιολόγησε το Vyxeos έναντι ενός τυπικού συνδυασμού κυταραβίνης και δαουνορουβικίνης (7+3) σε 309 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 60 και 75 ετών με υψηλού κινδύνου AML που δεν είχαν λάβει θεραπεία. Οι ασθενείς με τους ακόλουθους υποτύπους AML περιλήφθηκαν στη μελέτη: σχετιζόμενη με θεραπεία AML (t-AML), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο AML (MDS AML) και χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία AML (CMMoL AML) με τεκμηριωμένο ιστορικό MDS ή CMMoL πριν από το μετασχηματισμό σε AML, και de novo AML με αλλαγές καρυοτύπου χαρακτηριστικές της μυελοδυσπλασίας (σύμφωνα με τα κριτήρια 2008 WHO).

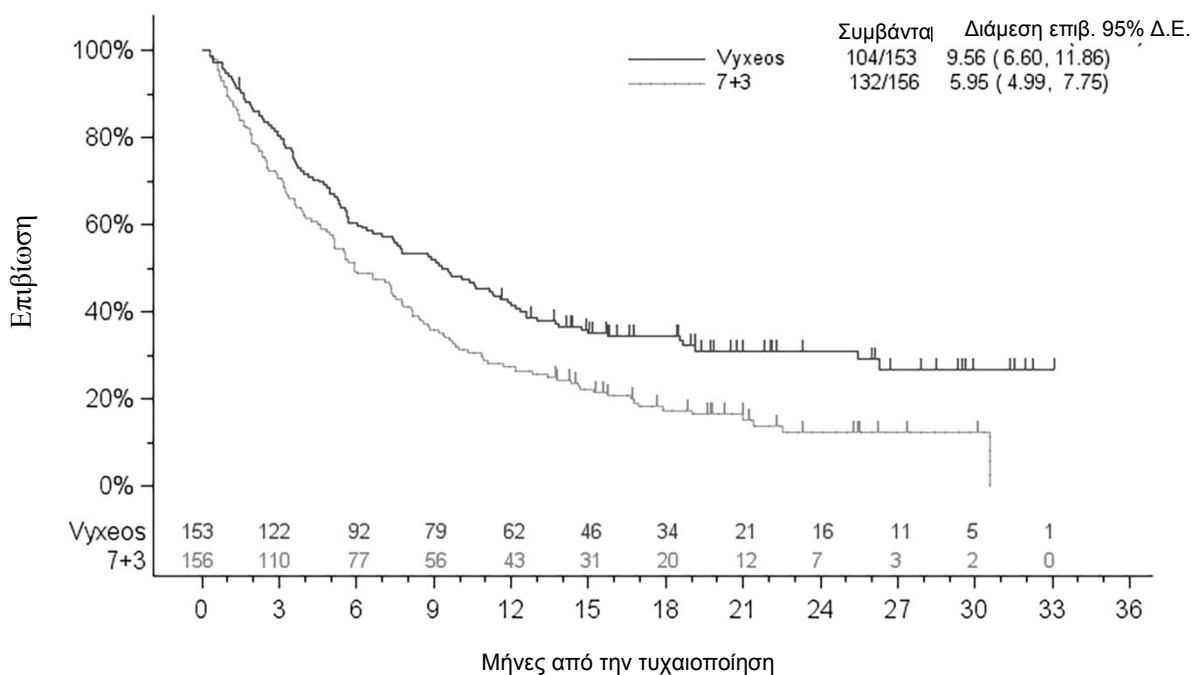
Η μελέτη περιλάμβανε 2 φάσεις, 1) Φάση θεραπείας κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν έως και 2 σχήματα επαγωγής και 3 σχήματα σταθεροποίησης, και 2) μια Φάση παρακολούθησης, η οποία ξεκινά 30 ημέρες μετά το τελευταίο σχήμα επαγωγής ή σταθεροποίησης και συνεχίστηκε για έως και 5 χρόνια από την τυχαιοποίηση. Ο αριθμός των επαγωγών και των σταθεροποιήσεων που έλαβε ένας ασθενής εξαρτήθηκε από την πλήρη ανταπόκριση (CR) ή την πλήρη ανταπόκριση με ατελή ανάκαμψη (CRi), που επιβεβαιώθηκε μέσω αξιολόγησης του μυελού των οστών. Σε κλινικές μελέτες μόνο, 100 μονάδες/m<sup>2</sup>/ημέρα Vyxeos (ισοδύναμο με 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως επί 90 λεπτά τις ημέρες 1, 3, και 5 για την πρώτη επαγωγή και τις ημέρες 1 και 3 για ασθενείς που απαιτούσαν μια δεύτερη επαγωγή. Μια δεύτερη επαγωγή συστήθηκε ιδιαίτερα για ασθενείς οι οποίοι δεν πέτυχαν CR ή CRi στο πρώτο σχήμα επαγωγής και ήταν υποχρεωτική για ασθενείς που πέτυχαν μεγαλύτερη από 50% μείωση στο ποσοστό βλαστών. Η μετά την ύφεση θεραπεία με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) επιτράπηκε είτε στη θέση της χημειοθεραπείας σταθεροποίησης είτε μετά από αυτήν. Για τα σχήματα σταθεροποίησης, σε κλινικές μελέτες μόνο, η δόση του Vyxeos μειώθηκε σε 65 μονάδες/m<sup>2</sup>/ημέρα (ισοδύναμο με 29mg/65 mg/m<sup>2</sup>) τις ημέρες 1 και 3. Στο σκέλος 7+3, η πρώτη επαγωγή αποτελείται από κυταραβίνη 100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα τις ημέρες 1 έως 7 μέσω συνεχούς έγχυσης, και δαουνορουβικίνη 60 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα τις ημέρες 1, 2, και 3 ενώ ως δεύτερη επαγωγή και σταθεροποίηση χορηγήθηκε κυταραβίνη τις ημέρες 1 έως 5 και δαουνορουβικίνη τις ημέρες 1 και 2.

Τυχαιοποιήθηκαν 153 ασθενείς στο Vyxeos και 156 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ελέγχου 7+3. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 68 (εύρος 60-75 ετών), 61% ήταν άνδρες, και 88% είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0-1. Στη γραμμή βάσης, το 20% είχε t-AML, το 54% είχε AML με προγενέστερη αιματολογική διαταραχή και το 25% είχε *de novo* AML με σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία κυτταρογενετικές ανωμαλίες· το 34% είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με κάποιο υπομεθυλιτωτικό παράγοντα για MDS· το 54% είχε μη φυσιολογικό καρυότυπο.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά γραμμής βάσης ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Μετάλλαξη στο FLT3 προσδιορίστηκε στο 15% (43/279) των ασθενών που εξετάστηκαν και μετάλλαξη στο NPM1 προσδιορίστηκε στο 9% (25/283) των ασθενών.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση η οποία μετρήθηκε από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως το θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο. Το Vyxeos κατέδειξε ανωτερότητα στη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό ITT σε σύγκριση με το 7+3 θεραπευτικό σχήμα σύγκρισης (Εικόνα 1). Η διάμεση επιβίωση για την ομάδα θεραπείας με το Vyxeos ήταν 9,56 μήνες σε σύγκριση με 5,95 μήνες για την ομάδα θεραπείας 7+3 (Λόγος κινδύνου = 0,69, 95% Δ.Ε. = 0,52, 0,90, αμφίπλευρη δοκιμασία log-rank p = 0,005).

Το συνολικό ποσοστό της HSCT ήταν 34% (52/153) στο σκέλος με το Vyxeos και 25% (39/156) στο σκέλος ελέγχου.



**Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη 301**

	<b>Vyxeos N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Συνολική επιβίωση</b>		
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% Δ.Ε.)	9,56 (6,60, 11,86)	5.95 (4.99, 7.75)
Λόγος κινδύνου (95% Δ.Ε.)	0,69 (0,52, 0,90)	
τιμή p (αμφίπλευρη) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Επιβίωση ελεύθερη συμβάντων</b>		
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% Δ.Ε.)	2,53 (2,07, 4,99)	1.31 (1.08, 1.64)

	<b>Vyxeos</b> <b>N=153</b>	<b>7+3</b> <b>N=156</b>
Λόγος κινδύνου (95% Δ.Ε.)	0,74 (0,58, 0,96)	
τιμή p (αμφίπλευρη) <sup>α</sup>	0,021	
<b>Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Λόγος πιθανοτήτων (95% Δ.Ε.)	1,69 (1,03, 2,78)	
τιμή p (αμφίπλευρη) <sup>β</sup>	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Λόγος πιθανοτήτων (95% Δ.Ε.)	1,77 (1,11, 2,81)	
τιμή p (αμφίπλευρη) <sup>β</sup>	0,016	

Συντμήσεις: Δ.Ε. = Διάστημα εμπιστοσύνης, CR= Πλήρης ανταπόκριση, CRi= Πλήρης ανταπόκριση με ατελή ανάκαμψη

<sup>α</sup> τιμή p από στρωματοποιημένη δοκιμασία log rank με στρωματοποίηση ανά ηλικία και υπότυπο AML

<sup>β</sup> τιμή p από στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel με στρωματοποίηση ανά ηλικία και υπότυπο AML

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vyxeos σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην AML (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης που χορηγούνται ως Vyxeos διερευνήθηκε σε ενήλικους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μια δόση δαουνορουβικίνης 44 mg/m<sup>2</sup> και κυταραβίνης 100 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών τις ημέρες 1, 3, και 5. Η φαρμακοκινητική κάθε φαρμακευτικού προϊόντος βασίστηκε σε συνολικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (δηλ. ενθυλακωμένο συν μη-ενθυλακωμένο φαρμακευτικό προϊόν). Μετά τη δόση που χορηγήθηκε την ημέρα 5, οι μέσες (% συντελεστής διακύμανσης [CV]) μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) για τη δαουνορουβικίνη ήταν 26,0 (32,7%) mcg/mL και για την κυταραβίνη ήταν 62,2 (33,7%) mcg/mL. Το μέσο (%CV) εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) κατά τη διάρκεια ενός δοσολογικού μεσοδιαστήματος για τη δαουνορουβικίνη ήταν 637 (38,4%) mcg.h/mL και για την κυταραβίνη ήταν 1.900 (44,3%)mcg.h/mL.

Όταν η δαουνορουβικίνη και η κυταραβίνη χορηγούνται ως συστατικά του Vyxeos, τα λιποσωμάτια εμφανίζονται να διέπουν την κατανομή τους στους ιστούς και τους ρυθμούς αποβολής, επομένως, ενώ τα μη-λιποσωματικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν εμφανώς διαφορετική κάθαρση (CL), όγκο κατανομής (V), και τελικό χρόνο ημιζωής (t<sub>1/2</sub>) το Vyxeos κάνει αυτές τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους να συγκλίνουν.

Η αναλογία συσσώρευσης ήταν 1,3 για τη δαουνορουβικίνη και 1,4 για την κυταραβίνη. Δεν υπήρχαν αποδείξεις για χρονοεξαρτώμενη κινητική ή μείζονες αποκλίσεις από την αναλογικότητα των δόσεων σε όλο το εύρος από 1,3 mg/3 mg ανά m<sup>2</sup> έως 59 mg/134 mg ανά m<sup>2</sup> (0,03 έως 1,3 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δοσολογία).

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής (%CV) για τη δαουνορουβικίνη είναι 6,6 L (36,8%) και για την κυταραβίνη είναι 7,1 L (49,2%). Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος δεν αξιολογήθηκε.

### Μεταβολικός και βιομετασχηματισμός

Παρόμοια με τη μη-λιποσωματική δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη, επακόλουθα της απελευθέρωσης από τα λιποσωμάτια του Vyxeos, τόσο η δαουνορουβικίνη όσο και η κυταραβίνη μεταβολίζονται

εκτενώς στο σώμα. Η δαουνορουβικίνη καταλύεται κυρίως από ηπατική και μη-ηπατική αλδο-κετο αναγωγή και καρβονυλο-αναγωγή στον ενεργό μεταβολίτη δαουνορουβικινόλη. Η κυταραβίνη μεταβολίζεται από την απαμινάση της κυτιδίνης στον ανενεργό μεταβολίτη 1-β-D-αραβινοφουρανοσυλουρακίλη (AraU). Σε αντίθεση με τη μη-λιποσωμιακή δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη, που μεταβολίζονται γρήγορα στους αντίστοιχους μεταβολίτες, η δαουνορουβικίνη και η κυταραβίνη μετά τη χορήγηση του Vyxeos είναι ελεύθερες βάσεις ενθυλακωμένες σε λιποσωμάτια. Τα προφίλ συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου που ελήφθησαν από 13 έως 26 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Vyxeos 100 μονάδες/m<sup>2</sup> (ισοδύναμο με 44 mg/ m<sup>2</sup> δαουνορουβικίνης και 100 mg/ m<sup>2</sup> κυταραβίνης) τις ημέρες 1, 3, και 5 έδειξαν ότι η αναλογία μέσης AUC<sub>last</sub> μεταβολίτη:μητρικής ένωσης για τη δαουνορουβικινόλη και την AraU ήταν 1,79% και 3,22% εκείνης για τη δαουνορουβικίνη και την κυταραβίνη, αντίστοιχα, που είναι χαμηλότερες από εκείνες που αναφέρονται συνήθως για μη-λιποσωμιακά προϊόντα, ~40-60% για δαουνορουβικινόλη:δαουνορουβικίνη και ~80% για AraU:κυταραβίνη. Τα χαμηλότερα ποσοστά αναλογιών μεταβολίτη:μητρικής ένωσης μετά τη χορήγηση του Vyxeos υποδεικνύουν ότι το μεγαλύτερο μέρος της συνολικής δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης στην κυκλοφορία είναι εγκλωβισμένο εντός των λιποσωματίων του Vyxeos, όπου είναι απρόσιτα σε ένζυμα που μεταβολίζουν φαρμακευτικά προϊόντα.

### Αποβολή

Το Vyxeos παρουσιάζει παρατεταμένη ημιζωή (%CV) 31,5 ωρών (28,5%) για τη δαουνορουβικίνη και 40,4 ωρών (24,2%) για την κυταραβίνη με περισσότερο από το 99% της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης στο πλάσμα να παραμένει ενθυλακωμένο εντός των λιποσωματίων. Η κάθαρση (%CV) είναι 0,16 L/ώρα (53,3%) για τη δαουνορουβικίνη και 0,13 L/h (60,2%) για την κυταραβίνη.

Η απέκκριση στα ούρα της δαουνορουβικίνης και της δαουνορουβικινόλης αντιστοιχεί στο 9% της χορηγούμενης δόσης δαουνορουβικίνης, και η απέκκριση στα ούρα της κυταραβίνης και της AraU αντιστοιχεί στο 71% της χορηγούμενης δόσης κυταραβίνης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, και ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της συνολικής δαουνορουβικίνης ή κυταραβίνης μετά τη ρύθμιση της δόσης κατά το εμβადόν επιφάνειας σώματος.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα συλλέχθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα.

### Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Vyxeos σε ασθενείς ηλικίας > 85 ετών δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της συνολικής δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης δεν τροποποιήθηκε σε ασθενείς με χολερυθρίνη ≤ 50 μmol/L. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 50 μmol/L είναι άγνωστη.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού χρησιμοποιώντας δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην κάθαρση της δαουνορουβικίνης ή της κυταραβίνης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (60 mL/λεπτό ≥ έως ≤ 89 mL/λεπτό κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] για ήπια, και 30 mL/λεπτό ≥ έως ≤ 59 mL/λεπτό κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] για μέτρια) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία στη γραμμική βάση (CrCL ≥ 90 mL/λεπτό). Οι πιθανές επιδράσεις της βαριάς νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCL 15 mL/λεπτό ≥ έως ≤ 29 mL/λεπτό, C-G) και της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στη φαρμακοκινητική της δαουνορουβικίνης και της κυταραβίνης που χορηγήθηκαν ως Vyxeos είναι άγνωστες (βλ. παράγραφο 4.2).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων του Vyxeos εξετάστηκε σε δύο κύκλους μελέτες τοξικότητας ενδοφλέβιας έγχυσης με περιόδους ανάκτησης 28 ημερών οι οποίες διεξάχθηκαν σε αρουραίους και σκύλους. Ανεπιθύμητες ενέργειες του Vyxeos εμφανίστηκαν σε όλα τα επίπεδα δόσεων που εξετάστηκαν (χαμηλά έως μηδενικά όρια ασφαλείας με βάση τις συστηματικές εκθέσεις) και ήταν γενικά συνεπείς με εκείνες που είναι γνωστές για τη μη-λιποσωμιακή δαουνορουβικήνη ή/και κυταραβίνη, περιλαμβάνοντας κυρίως ευρήματα γαστρεντερικής και αιματολογικής τοξικότητας. Παρόλο που παράμετροι του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και του καρδιαγγειακού συστήματος περιλήφθηκαν σε αυτές τις μελέτες, δεδομένης της παρατηρούμενης νοσηρότητας και θνησιμότητας, υπήρχαν ανεπαρκείς πληροφορίες ώστε να επιτευχθεί ολοκληρωμένη αξιολόγηση της φαρμακολογικής ασφάλειας του Vyxeos. Το Vyxeos περιέχει δαουνορουβικήνη, η οποία είναι γνωστή για το έντονο δυναμικό καρδιοτοξικότητας που διαθέτει, και κυταραβίνη η οποία είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τοξικότητες του ΚΝΣ.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, και μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν διεξάχθηκαν με το Vyxeos.

Ενώ η κυταραβίνη δεν είναι καρκινογόνο, η δαουνορουβικήνη είναι ένα πιθανό καρκινογόνο, επομένως το Vyxeos μπορεί να συσχετιστεί με καρκινογόνο δράση. Τόσο η δαουνορουβικήνη όσο και κυταραβίνη είναι γονοτοξικές, επομένως το Vyxeos μπορεί να συσχετιστεί με γονοτοξικό κίνδυνο.

Υψηλή επίπτωση όγκων μαστού παρατηρήθηκε περίπου 120 ημέρες μετά από μία ενδοφλέβια δόση δαουνορουβικήνης σε αρουραίους (σε περίπου 1,7 φορές την ανθρώπινη δόση σε βάση  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Η δαουνορουβικήνη ήταν μεταλλαξιγόνος σε *in vitro* δοκιμές (προσδιορισμός Ames, προσδιορισμός κυττάρων V79 κρικήτου), και κλαστογόνος σε *in vitro* (CCRF-CEM ανθρώπινοι λεμφοβλάστες) και *in vivo* (προσδιορισμός SCE σε μυελό των οστών ποντικών) δοκιμές.

Η κυταραβίνη ήταν μεταλλαξιγόνος σε *in vitro* δοκιμές και ήταν κλαστογόνος *in vitro* (χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις και SCE σε ανθρώπινα λευκοκύτταρα) και *in vivo* (χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις και προσδιορισμός SCE σε μυελό των οστών τρωκτικών, προσδιορισμός μικροπυρήνα ποντικού). Η κυταραβίνη προκάλεσε το μετασχηματισμό εμβρυϊκών κυττάρων κρικήτου και H43 κυττάρων αρουραίου *in vitro*.

Η κυταραβίνη ήταν κλαστογόνος σε μειωτικά κύτταρα.

Τόσο η κυταραβίνη όσο και η δαουνορουβικήνη, που εξετάστηκαν ξεχωριστά, έδειξαν τερατογόνες και εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε μελέτες σε ζώα. Επιπλέον, η δαουνορουβικήνη προκάλεσε ατροφία των όρχεων και πλήρη απλασία των σπερματοκυττάρων στα σπερματικά σωληνάκια σε σκύλους, και η κυταραβίνη προκάλεσε ανωμαλίες κεφαλής σπέρματος σε ποντικούς. Μια εφάπαξ δόση κυταραβίνης σε αρουραίους, η οποία χορηγήθηκε την ημέρα 14 της κύησης, μείωσε το προγεννητικό και μεταγεννητικό μέγεθος του εγκεφάλου και προκάλεσε μόνιμη δυσλειτουργία στην ικανότητα μάθησης.

#### Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου

Η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου έδειξε ότι το Vyxeos δεν αναμένεται να έχει το δυναμικό να είναι ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμο, ή τοξικό για το περιβάλλον.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διστεαρική φωσφατιδυλοχολίνη  
Διστεαρική φωσφατιδυλογλυκερόλη  
Χοληστερόλη  
Γλυκονικός χαλκός



Τρολαμίνη (για ρύθμιση του pH)  
Σακχαρόζη

## 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια  
2 χρόνια.

### Σταθερότητα ανασυσταθέντος εναιωρήματος στο φιαλίδιο

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχτεί για 4 ώρες στους 2°C έως 8°C όταν διατηρείται σε όρθια θέση.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

### Σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης

Η χημική και η φυσική σταθερότητα εν χρήσει έχει καταδειχτεί για 4 ώρες στους 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί προκειμένου να προστατεύεται από το φως. Φυλάσσετε σε όρθια θέση.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο 50 mL (γυαλί τύπου 1) με πάμα εισχώρησης (ελαστικό από χλωροβουτύλιο), και επιωματικό (από αλουμίνιο) που περιέχει 44 mg δαουνορουβικίνης και 100 mg κυταραβίνης.

Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 1 φιαλίδιο, 2 φιαλίδια ή 5 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Vyxeos είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να τηρούνται οι εφαρμοζόμενες ειδικές διαδικασίες χειρισμού και απόρριψης. Το προϊόν προορίζεται για μια χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

Οδηγίες προετοιμασίας:

- Καθορίστε τη δόση και των αριθμών φιαλιδίων Vyxeos με βάση την BSA του μεμονωμένου ασθενούς όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

- Αφαιρέστε τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων Vyxeos από το ψυγείο και αφήστε τα να εξισορροπηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 30°C) για 30 λεπτά.
- Κατόπιν, κάντε ανασύσταση σε κάθε φιαλίδιο με 19 mL στείρο ενέσιμο ύδωρ χρησιμοποιώντας σύριγγα των 20 mL, και αμέσως μετά ξεκινήστε ένα χρονόμετρο στα 5 λεπτά.
- Ανακινήστε προσεκτικά το περιεχόμενο του φιαλιδίου για 5 λεπτά ενόσω αναστρέφεται απαλά το φιαλίδιο κάθε 30 δευτερόλεπτα.
- Μην θερμαίνετε, στροβιλίζετε, ή αναταράσσετε με δύναμη.
- Μετά την ανασύσταση, αφήστε το σε ηρεμία για 15 λεπτά.
- Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να είναι μια αδιαφανής, ιώδης, ομογενής διασπορά, ουσιαστικά ελεύθερη από εμφανή σωματίδια.
- Εάν το ανασυσταθέν προϊόν δεν αραιωθεί αμέσως μέσα σε ένα σάκκο έγχυσης, φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για έως και 4 ώρες.
- Υπολογίστε τον όγκο του ανασυσταθέντος Vyxeos που απαιτείται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:  
[απαιτούμενος όγκος (mL) = δόση δαουνορουβικίνης (mg/m<sup>2</sup>) x BSA ασθενούς (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/mL)]. Η συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι 44 mg/20 mL (2,2 mg/mL) δαουνορουβικίνης και 100 mg/20 mL (5 mg/mL) κυταραβίνης.
- Αναποδογυρίστε απαλά κάθε φιαλίδιο 5 φορές προτού αποσύρετε το πυκνό σκεύασμα για αραιώση.
- Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος Vyxeos από το(α) φιαλίδιο(α) με μία στείρα σύριγγα και μεταφέρατε αυτόν σε ένα σάκκο έγχυσης που περιέχει 500 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), ή 5% γλυκόζη. Ενδέχεται να παραμείνει υπολειμματικό προϊόν μέσα στο φιαλίδιο. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν.
- Αναποδογυρίστε απαλά τον ασκό για να αναμιχθεί το διάλυμα. Η αραιώση του ανασυσταθέντος προϊόντος καταλήγει σε μια σκούρα ιώδη, διαφανή, ομογενή διασπορά.
- Εάν το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για έως και 4 ώρες.
- Αναποδογυρίστε απαλά το σάκκο για να αναμιχθεί το διάλυμα μετά την ψύξη.

#### Οδηγίες χορήγησης

- Μην αναμιγνύετε το Vyxeos με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ούτε να το χορηγείται ως έγχυση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Χορηγείτε το Vyxeos μέσω σταθερής ενδοφλέβιας έγχυσης επί 90 λεπτά διαμέσου μιας αντλίας έγχυσης μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή ενός περιφερειακά εισαχθέντος κεντρικού καθετήρα. **Μην χρησιμοποιείτε φίλτρο σε σειρά.**
- Εκπλύνετε τη γραμμή μετά τη χορήγηση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα μπορούσε να ενέχει πιθανό κίνδυνο για το περιβάλλον λόγω της κυτταροτοξικής και αντιμυκητιασικής δράσης του, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πιθανές επιδράσεις στην αναπαραγωγή. Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραιώση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες που ισχύουν για την απόρριψη των αντινεοπλασματικών παραγόντων. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για κυτταροτοξικούς παράγοντες.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1308/001 1 φιαλίδιο

EU/1/18/1308/002 2 φιαλίδια

EU/1/18/1308/003 5 φιαλίδια

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

08/2018

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.