

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vyxeos 44 mg/100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 44 mg daunorubicina i 100 mg citarabina.

Nakon rekonstitucije otopina sadrži 2,2 mg/ml daunorubicina i 5 mg/ml citarabina inkapsuliranih u liposomima u fiksnoj kombinaciji s molarnim omjerom 1:5.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Ljubičasti, liofilizirani „kolačić“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vyxeos je indiciran u liječenju odraslih osoba s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom povezanom s liječenjem (t-AML) ili akutnom mijeloičnom leukemijom s promjenama povezanim s mijelodisplazijom (AML-MRC).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Vyxeos mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni kemoterapijskih lijekova.

Vyxeos ima drukčije doziranje od injekcija daunorubicina i injekcija citarabina te se ne smije međusobno zamjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže daunorubicin i/ili citarabin (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Doziranje lijeka Vyxeos temelji se na tjelesnoj površini bolesnika prema sljedećem režimu:

Terapija	Režim doziranja
Prva indukcija	daunorubicin 44 mg/m ² i citarabin 100 mg/m ² 1., 3. i 5. dana
Druga indukcija	daunorubicin 44 mg/m ² i citarabin 100 mg/m ² 1. i 3. dana
Konsolidacija	daunorubicin 29 mg/m ² i citarabin 65 mg/m ² 1. i 3. dana

Preporučeni režim doziranja za indukciju remisije

Preporučeni režim doziranja lijeka Vyxeos je 44 mg/100 mg/m², primijenjeno intravenski tijekom 90 minuta:

- 1., 3. i 5. dana kao prvi ciklus indukcijske terapije,
- 1. i 3. dana kao sljedeći ciklus indukcijske terapije, ako je potrebno.

Sljedeći ciklus indukcije može se primijeniti u bolesnika koji ne pokazuju progresiju bolesti ili neprihvatljivu toksičnost. Postizanje koštane srži normalnog izgleda može zahtijevati više od jednog ciklusa indukcije. Procjenom koštane srži nakon oporavka od prethodnog ciklusa indukcijske terapije određuje se je li potreban sljedeći ciklus indukcije. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ima koristi ili do progresije bolesti do najviše 2 indukcijska ciklusa.

Preporučeni režim doziranja za konsolidaciju

Prvi ciklus konsolidacije treba primijeniti 5 do 8 tjedna nakon početka zadnje indukcije.

Preporučeni režim doziranja lijeka Vyxeos je 29 mg/65 mg/m², primijenjeno intravenski tijekom 90 minuta:

- 1. i 3. dana kao sljedeći ciklus terapije konsolidacije, ako je potrebno.

Terapija konsolidacije preporučuje se za bolesnike koji su postigli remisiju i koji su se oporavili do apsolutnog broja neutrofila (ABN) >500/μl, a broj trombocita se oporavio do više od 50 000/μl u odsutnosti neprihvatljive toksičnosti. Sljedeći ciklus konsolidacije može se primijeniti u bolesnika koji ne pokazuju progresiju bolesti ili neprihvatljivu toksičnost u rasponu od 5 do 8 tjedana nakon početka prve konsolidacije. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ima koristi ili do progresije bolesti, do najviše 2 ciklusa konsolidacije.

Preporučene prilagodbe doze tijekom liječenja

Bolesnike treba nadzirati da bi se uočili znakovi hematološkog odgovora i toksičnosti.

Doziranje treba odgoditi ili trajno prekinuti, po potrebi, u slučajevima opisanim u nastavku.

Bolesnicima se može primijeniti premedikacija protiv mučnine i povraćanja. Potrebno je razmotriti terapiju protiv hiperuricemije (npr. alopurinol) prije početka liječenja lijekom Vyxeos.

Preosjetljivost

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave blagi simptomi preosjetljivosti (npr. blage navale crvenila, osip, pruritus) i bolesnika treba nadzirati, uključujući praćenje vitalnih znakova. Liječenje treba ponovno polako započeti kada se simptomi povuku, tako da se prepolovi brzina infuzije i daje intravenski difenhidramin (20-25 mg) i intravenski deksametazon (10 mg).

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave umjereni simptomi preosjetljivosti (npr. umjereni osip, navale crvenila, blaga dispneja, nelagoda u prsištu). Potrebno je primijeniti intravenski difenhidramin (20-25 mg ili ekvivalent) i intravenski deksametazon (10 mg). Infuzija se ne smije ponovno započeti. Prilikom ponovnog liječenja bolesnika, Vyxeos treba primijeniti u istoj dozi i istom brzinom te uz premedikaciju.

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave teški/po život opasni simptomi preosjetljivosti (npr. hipotenzija koja zahtijeva vazopresorno liječenje, angioedem, respiratorni distres koji zahtijeva bronhodilatacijsko liječenje, generalizirana urtikarija). Potrebno je primijeniti intravenski difenhidramin (20-25 mg) i deksametazon (10 mg), i potrebno je dodatno primijeniti epinefrin (adrenalin) ili bronhodilatatore, ako je indicirano. Nemojte ponovno započeti infuziju, i nemojte ponovno započeti liječenje. Potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Vyxeos. Potrebno je nadzirati bolesnika dok se simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Propuštena doza

U slučaju propuštanja planirane doze lijeka Vyxeos, potrebno je primijeniti dozu što prije i prilagoditi režim doziranja u skladu s time, održavajući interval liječenja.

Kardiotoksičnost

Preporučuje se izvršiti procjenu srčane funkcije prije početka liječenja, naročito u bolesnika s visokim rizikom od kardiotoksičnosti. Potrebno je prekinuti liječenje lijekom Vyxeos u bolesnika koji razviju znakove ili simptome kardiomiopatije, osim ako je korist veća od rizika (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CrCL] 60 ml/min do 89 ml/min prema Cockcroft Gaultovoj jednadžbi [C-G]) ili umjerenim (CrCL 30 ml/min do 59 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva s lijekom Vyxeos u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 15 ml/min do 29 ml/min) ili s terminalnom fazom bubrežne bolesti. Vyxeos se smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega samo ako je korist veća od rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze nije potrebno u bolesnika s razinom bilirubina nižom ili jednakom 50 µmol/l. Nema iskustva s lijekom Vyxeos u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre koje rezultira razinom bilirubina višom od 50 µmol/l. Vyxeos se smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre samo ako je korist veća od rizika (vidjeti dio 4.4).

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika (≥65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vyxeos u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Vyxeos je namijenjen samo za intravensku primjenu. Lijek se ne smije primijeniti intramuskularnim, intratekalnim ili supkutanim putem.

Vyxeos se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 90 minuta. Potrebno je primijeniti oprez kako ne bi došlo do ekstravazacije radi sprječavanja rizika od nekroze tkiva.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza ozbiljne preosjetljivosti na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Drugi lijekovi koji sadrže daunorubicin i/ili citarabin

Vyxeos se ne smije izravno zamijeniti drugim lijekom prilikom izdavanja lijeka niti tijekom terapije međusobno zamjenjivati drugim lijekovima koji sadrže daunorubicin i/ili citarabin. Zbog značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima, preporuke doze i režima doziranja za Vyxeos razlikuju se od onih za injekcije daunorubicinklorida, injekcije citarabina, injekcije liposomalnog daunorubicincitrata i injekcije liposomalnog citarabina. Potrebno je provjeriti naziv i dozu lijeka prije primjene kako bi se spriječile pogreške u doziranju.

Teška mijelosupresija

Teška mijelosupresija (uključujući fatalne infekcije i krvarenja) prijavljena je u bolesnika nakon primjene terapijske doze lijeka Vyxeos. Ozbiljna ili fatalna krvarenja, uključujući fatalna krvarenja središnjeg živčanog sustava (SZS), povezana s teškom trombocitopenijom, pojavila su se u bolesnika koji su primali lijek Vyxeos. Potrebno je obaviti početnu pretragu krvne slike te pažljivo nadzirati bolesnike tijekom liječenja lijekom Vyxeos kako bi se uočile moguće kliničke komplikacije prouzročene mijelosupresijom. Zbog dugog poluvijeka lijeka Vyxeos u plazmi, vrijeme do oporavka apsolutnog broja neutrofila i trombocita može biti produženo i zahtijevati dodatno praćenje.

Tijekom razdoblja duboke neutropenije mogu se primijeniti profilaktički lijekovi protiv infekcija (uključujući antibakterijske, antivirusne i antimikotičke lijekove) dok se apsolutni broj neutrofila ne vrati na 500/ μ l ili više. Ako dođe do komplikacija prouzročenih mijelosupresijom, potrebno je primijeniti prikladne potporne mjere, npr. lijekove protiv infekcije, faktore stimulacije kolonija, transfuzije. Potrebno je redovito nadzirati krvnu sliku do oporavka (vidjeti dio 4.8).

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost je poznat rizik liječenja antraciklinima. Prethodno liječenje antraciklinima (uključujući bolesnike koji su prije primali preporučene maksimalne kumulativne doze doksorubicina ili daunorubicinklorida), postojeća bolest srca (uključujući oštećenu srčanu funkciju), prethodna radioterapija medijastinuma, ili istovremena uporaba kardiotoksičnih lijekova mogu povećati rizik od kardiotoksičnosti izazvane daunorubicinom.

Ukupne kumulativne doze neliposomalnog daunorubicina veće od 550 mg/m² povezane su s povećanom incidencijom kongestivnog zatajenja srca prouzročenog liječenjem. Čini se da je ta granica niža (400 mg/m²) u bolesnika koji su podvrgnuti radioterapiji medijastinuma. Odnos između kumulativne doze lijeka Vyxeos i rizika od kardiotoksičnosti nije utvrđen. Ukupna kumulativna izloženost daunorubicinu opisana je u tablici u nastavku.

Tablica 1: Kumulativna izloženost daunorubicinu po ciklusu liječenja lijekom Vyxeos

Terapija	Daunorubicin po dozi	Broj doza po ciklusu	Daunorubicin po ciklusu
Prva indukcija	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Druga indukcija	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Svaka konsolidacija	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Preporučuje se početna procjena srčane funkcije elektrokardiogramom (EKG) i snimkom višekanalnom radionuklidnom angiografijom (MUGA) ili ehokardiografijom (ECHO), naročito u bolesnika s rizičnim čimbenicima za povećanu kardiotoksičnost. Potrebno je pažljivo nadzirati srčanu funkciju.

Liječenje lijekom Vyxeos treba obustaviti u bolesnika s oštećenom srčanom funkcijom osim ako je korist od započinjanja liječenja ili nastavka liječenja veća od rizika (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Upozorenje kod trudnoće/žena reproduktivne dobi

Bolesnice treba upozoriti da ne zatrudne dok dobivaju lijek Vyxeos. Muški bolesnici i žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Vyxeos (vidjeti dio 4.6).

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije prijavljene su s daunorubicinom i citarabinom.

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave umjereni simptomi preosjetljivosti (npr. umjeren osip, navale crvenila, blaga dispneja, nelagoda u prsištu). Potrebno je primijeniti intravenski difenhidramin (20-25 mg ili ekvivalent) i intravenski deksametazon (10 mg). Infuzija se ne smije ponovno započeti. Prilikom ponovnog liječenja bolesnika, Vyxeos treba primijeniti u istoj dozi i istom brzinom te uz premedikaciju.

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave teški/po život opasni simptomi preosjetljivosti (npr. hipotenzija koja zahtijeva vazopresorno liječenje, angioedem, respiratorni distres koji zahtijeva bronhodilatacijsko liječenje, generalizirana urtikarija). Potrebno je primijeniti intravenski difenhidramin (20-25 mg) i deksametazon (10 mg), i potrebno je dodatno primijeniti epinefrin (adrenalin) ili bronhodilatatore, ako je indicirano. Nemojte ponovno započeti infuziju, i nemojte ponovno započeti liječenje. Potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Vyxeos. Potrebno je nadzirati bolesnike dok se simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Nekroza tkiva

Daunorubicin se povezuje s lokalnom nekrozom tkiva na mjestu ekstrapozacije lijeka. U kliničkim ispitivanjima s lijekom Vyxeos, došlo je do jednog slučaja ekstrapozacije, ali nije zabilježena nekroza. Potrebno je poduzeti mjere opreza kako ne bi došlo do ekstrapozacije lijeka kada se primjenjuje Vyxeos. Vyxeos se smije primjenjivati samo intravenski. Lijek se ne smije primijeniti intramuskularnim, intratekalnim ili supkutanim putem (vidjeti dio 4.2).

Procjena funkcije jetre i bubrega

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega može povećati rizik od toksičnosti povezane s daunorubicinom i citarabinom. Prije primjene lijeka Vyxeos i redovito tijekom liječenja preporučuje se procjena funkcije jetre i bubrega konvencionalnih kliničkim laboratorijskim pretragama. Nema iskustva s lijekom Vyxeos u bolesnika s početnom vrijednosti bilirubina u serumu većom od 50 $\mu\text{mol/l}$, teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ili s terminalnom fazom bubrežne bolesti. Vyxeos se smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega samo ako je korist veća od rizika (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Vyxeos može izazvati hiperuricemiju kao posljedicu brze lize leukemičnih stanica. Potrebno je nadzirati razine mokraćne kiseline u krvi i započeti prikladnu terapiju u slučaju da se razvije hiperuricemija.

Anamneza Wilsonove bolesti ili drugog poremećaja povezanog s bakrom

Jedna bočica sadrži 100 mg bakrova glukonata, što odgovara 14 mg elementarnog bakra. Vyxeos se smije koristiti u bolesnika s anamnezom Wilsonove bolesti ili drugog poremećaja povezanog s bakrom samo ako je korist veća od rizika (vidjeti dio 6.1). Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Vyxeos u bolesnika sa znakovima ili simptomima akutne toksičnosti od nakupljanja bakra.

Imunosupresivni učinci/povećana osjetljivost na infekcije

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji su imunokompromitirani zbog kemoterapijskih tvari može rezultirati ozbiljnim ili fatalnim infekcijama. Treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivom u bolesnika koji primaju Vyxeos. Mogu se primjenjivati mrtva ili inaktivirana cjepiva, međutim, odgovor na ta cjepiva može biti smanjen.

Gastrointestinalni mukozitis i proljev

Potrebno je uzeti u obzir da na apsorpciju popratnih peroralnih lijekova značajan učinak može imati gastrointestinalni mukozitis i/ili proljev koji se često pojavljuje uz intenzivnu kemoterapiju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Vyxeos. Očekuje se da će isporuka daunorubicina i citarabina u liposomalnoj formulaciji lijeka Vyxeos smanjiti mogućnost interakcija jer su sistemske koncentracije daunorubicina i citarabina u slobodnom obliku mnogo niže nego kad se primjenjuju u neliposomalnoj formulaciji.

Kardiotoksični lijekovi

Istodobna primjena kardiotoksičnih lijekova može povećati rizik od kardiotoksičnosti. Primjena lijeka Vyxeos u bolesnika koji su prethodno primili doksorubicin povećava rizik od kardiotoksičnosti (vidjeti dio 4.4). Vyxeos se ne smije primijeniti u kombinaciji s drugim kardiotoksičnim lijekovima osim ako se srčana funkcija bolesnika pažljivo nadzire.

Hepatotoksični lijekovi

Hepatotoksični lijekovi mogu oštetiti funkciju jetre i povećati toksičnost. Budući da se daunorubicin metabolizira u jetri, promjene funkcije jetre izazvane istodobno primijenjenim lijekovima mogu utjecati na metabolizam, farmakokinetiku, terapijsku djelotvornost i/ili toksičnost lijeka Vyxeos (vidjeti dio 5.2). Potrebno je češće pratiti funkciju jetre kada se lijek Vyxeos istodobno primijenjuje s hepatotoksičnim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati začeće dok primaju lijek Vyxeos. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju dok se one ili njihovi partneri liječe. Žene reproduktivne dobi ne smiju započeti terapiju dok se ne isključi trudnoća.

Žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću prije početka primjene lijeka Vyxeos. Muškarci s partnericama reproduktivne dobi i žene moraju uzimati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Vyxeos.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Vyxeos u trudnica. Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i njegovog mehanizma djelovanja, Vyxeos se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje i opravdava mogući rizik za plod (vidjeti dio 5.3).

Ako bolesnica koristi lijek tijekom trudnoće, ili zatrudni za vrijeme uzimanja lijeka Vyxeos, mora biti obaviještena o potencijalnom riziku za plod. U svakom slučaju, preporučuju se kardiološki pregled i krvna slika ploda i novorođenčadi majki koje su primile liječenje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Vyxeos u majčino mlijeko. Budući da postoji mogućnost pojave ozbiljnih nuspojava u dojene djece uzrokovanih primjenom lijeka Vyxeos, majke treba savjetovati da prekinu dojenje tijekom terapije lijekom Vyxeos.

Plodnost

Na temelju nalaza na životinjama, liječenje lijekom Vyxeos može ugroziti plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vyxeos malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor i omaglica prijavljene su uz primjenu lijeka Vyxeos. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su preosjetljivost koja uključuje osip (66,9%), febrilna neutropenija (63,5%), edem (52,3%), dijareja/kolitis (49,9%), mukozitis (49,9%), umor (46,4%), bol u mišićno-koštanom sustavu (44,5%), bol u abdomenu (36,3%), smanjen apetit (33,9%), kašalj (33,9%), glavobolja (32,3%), zimica (31,2%), aritmija (30,4%), pireksija (29,6%), poremećaji sna (25,1%) i hipotenzija (23,7%).

Najozbiljnije i najčešće nuspojave bile su infekcije (58,7%), kardiotoksičnost (18,7%) i krvarenja (13,1%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane pod odgovarajuću kategoriju u tablici u nastavku prema najvećoj učestalosti zapaženoj u bilo kojem od glavnih kliničkih ispitivanja.

Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Za klasifikaciju nuspojava stupnjeva 3-5, dostupan je opsežan popis Nacionalnog instituta za rak (National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event, NCI CTCAE). Toksičnost je stupnjevana kao blaga (stupanj 1), umjerena (stupanj 2), teška (stupanj 3) ili po život opasna (stupanj 4), sa specifičnim parametrima prema zahvaćenom organskom sustavu. Smrt (stupanj 5) se koristi za određene kriterije za označavanje fatalnih događaja.

Tablica 2: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Vyxeos (n=375)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave/učestalost (%)	Nuspojave stupnja 3-5/učestalost (%)
Infekcije i infestacije	Vrlo često Infekcija (78,1)	Vrlo često Infekcija (58,7)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Febrilna neutropenija (63,5) Često Trombocitopenija (4,5) Neutropenija (3,7) Anemija (3,2)	Vrlo često Febrilna neutropenija (62,4) Često Trombocitopenija (3,7) Neutropenija (3,5) Anemija (2,1)
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo često Preosjetljivost (uključujući osip) (66,9)	Često Preosjetljivost (uključujući osip) (9,1)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često Sindrom lize tumora (7,5)	Često Sindrom lize tumora (2,7)
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često Poremećaji sna (25,1) Anksioznost (17,3) Delirij (15,5)	Često Delirij (2,4) Manje često Poremećaji sna (0,5)
Poremećaji živčanog	Vrlo često	Često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave/učestalost (%)	Nuspojave stupnja 3-5/učestalost (%)
sustava	Glavobolja (32,3) Omaglica (23,2)	Glavobolja (1,1) Manje često Omaglica (0,8)
Poremećaji oka	Vrlo često Oštećenje vida (10,4)	Manje često Oštećenje vida (0,3)
Srčani poremećaji	Vrlo često Kardiotoksičnost (72) Aritmija ^a (30,4) Bol u prsnom košu (17,6)	Vrlo često Kardiotoksičnost (18,7) Često Aritmija ^a (4,3) Bol u prsnom košu (1,9)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često Hemoragija (69,1) Hipotenzija (23,7) Hipertenzija (17,3)	Vrlo često Hemoragija (13,1) Često Hipertenzija (6,9) Hipotenzija (4,5)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Vrlo često Dispneja (36,5) Kašalj (33,9) Pleuralni izljev (13,9)	Vrlo često Dispneja (13,1) Manje često Pleuralni izljev (0,8)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Mučnina (51,7) Dijareja/kolitis (49,9) Mukozitis (49,9) Konstipacija (42,7) Bol u abdomenu (36,3) Smanjen apetit (33,9) Povraćanje (27,7) Često Dispepsija (9,6)	Često Dijareja/kolitis (6,1) Bol u abdomenu (2,9) Mukozitis (2,1) Smanjen apetit (1,6) Konstipacija (1,1) Mučnina (1,1) Manje često Dispepsija (0,5) Povraćanje (0,3)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često Svrbež (17,3) Hiperhidroza (10,1) Često Noćno znojenje (8,3) Alopecija (3,2) Manje često Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (0,8)	Manje često Hiperhidroza (0,3)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često Bol u mišićno-koštanom sustavu (44,5)	Često Bol u mišićno-koštanom sustavu (5,1)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često Zatajivanje bubrega (10,4)	Često Zatajivanje bubrega (6,4)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Edem (52,3) Umor (46,4) Zimica (31,2) Pireksija (29,6)	Vrlo često Umor (10,4) Često Pireksija (3,2)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave/učestalost (%)	Nuspojave stupnja 3-5/učestalost (%)
		Edem (2,7) Manje često Zimica (0,3)

^a Grupni pojam aritmija obuhvaća fibrilaciju atriya, bradikardiju i najčešće prijavljenu aritmiju, tahikardiju

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Zbog neutropenije prouzročene lijekom Vyxeos, razne vrste infekcija bile su vrlo česte nuspojave. Upala pluća, sepsa i bakterijemija bile su najčešće nuspojave ozbiljnih infekcija u populaciji kliničkih ispitivanja. Incidencija infekcija bila je 78,1%; incidencija infekcija koje nisu bile ozbiljne bila je 73,1%, incidencija ozbiljnih infekcija bila je 28,5%; incidencija infekcija koje su dovele do prekida primjene lijeka bila je 0,5%. Incidencija fatalnih infekcija bila je 6,9%. Fatalne infekcije koje su se pojavile bile su sepsa i upala pluća (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje

Zbog trombocitopenije izazvane lijekom Vyxeos, u kliničkim ispitivanjima zapaženi su razni slučajevi krvarenja. Najčešći slučajevi krvarenja bili su epistaksa, a za većinu njih smatralo se da nisu ozbiljni (29,1%). Incidencija krvarenja bila je 69,1%; incidencija slučajeva krvarenja koji nisu bili ozbiljni bila je 67,2 %; incidencija ozbiljnih krvarenja bila je 5,6%; incidencija krvarenja koja je dovela do prekida primjene lijeka bila je 0. Incidencija fatalnih krvarenja bila je 2,1%. Ozbiljna ili fatalna krvarenja, uključujući fatalna krvarenja središnjeg živčanog sustava (SŽS), povezana s teškom trombocitopenijom, zapažena je u bolesnika koji su primali lijek Vyxeos (vidjeti dio 4.4).

Kardiotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima lijeka Vyxeos zapažene su kardiotoksičnosti. Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave bile su smanjenje istisne frakcije i kongestivno zatajenje srca. Kardiotoksičnost je poznat rizik liječenja antraciklinima. Incidencija svih kardiotoksičnosti bila je 72,0%; incidencija slučajeva kardiotoksičnosti koji nisu bili ozbiljni bila je 68,5 %; incidencija ozbiljnih kardiotoksičnosti bila je 9,1%; incidencija kardiotoksičnosti koja je dovela do prekida primjene lijeka bila je 0,5%. Incidencija fatalnih kardiotoksičnosti bila je 0,5%. Srčani zastoj prijavljen je kao fatalni događaj; u bolesnika su se pojavile trombocitopenija i neutropenija koje su doprinijele srčanom zastoju (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti bile su vrlo česte nuspojave u kliničkim ispitivanjima lijeka Vyxeos. Najčešće prijavljivane nuspojave preosjetljivosti bile su osip, a većina njih nije bila ozbiljna (38,9%). Incidencija svih preosjetljivosti bila je 66,9%; incidencija preosjetljivosti koje nisu bile ozbiljne bila je 66,4%, od kojih je 38,9 % bio osip; incidencija ozbiljnih slučajeva preosjetljivosti bila je 1,1%; učestalost preosjetljivosti koja je dovela do prekida primjene lijeka bila je 0. Učestalost fatalnih slučajeva preosjetljivosti bila je 0 (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog iskustva u liječenju predoziranja bolesnika. Ako dođe do predoziranja, može se očekivati egzacerbacija nuspojava povezanih s lijekom Vyxeos i potrebno je pružiti potpuno liječenje (uključujući lijekove protiv infekcije, transfuzije krvi i trombocita, faktore stimulacije kolonija i intenzivnu njegu po potrebi) dok se bolesnik ne oporavi. Pažljivo promatrajte bolesnika kroz vrijeme

kako biste uočili znakove kardiotoksičnosti i pružili odgovarajuće potporno liječenje kada je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi antineoplastični lijekovi, kombinacija antineoplastičnih lijekova, ATK oznaka: L01XY01.

Mehanizam djelovanja

Vyxeos je liposomalna formulacija fiksne kombinacije daunorubicina i citarabina s molarnim omjerom 1:5. Uočeno je *in vitro* i *in vivo* da molarni omjer 1:5 maksimizira sinergističku antitumorsku aktivnost u AML-u.

Daunorubicin ima antimitotičku i citotoksičnu aktivnost, koju postiže formiranjem kompleksa sa DNK-a, inhibiranjem aktivnosti topoizomeraze II, inhibiranjem aktivnosti DNK polimeraze, utjecanjem na regulaciju ekspresije gena i proizvodnjom slobodnih radikala koji oštećuju DNK.

Citarabin je antineoplastični lijek specifičan za određenu fazu staničnog ciklusa, a zahvaća stanice samo tijekom S faze stanične diobe. Intracelularno, citarabin se pretvara u citarabin-5-trifosfat (ara-CTP), koji je aktivni metabolit. Mehanizam djelovanja nije potpuno jasan, ali izgleda da ara-CTP djeluje prvenstveno kroz inhibiciju sinteze DNK-a. Ugrađivanje u DNK i RNK može također doprinosti citotoksičnosti citarabina. Citarabin je citotoksičan za proliferirajuće stanice sisavaca u kulturi.

Liposomi lijeka Vyxeos pokazuju produžen poluvijek u plazmi nakon intravenske infuzije, s više od 99% daunorubicina i citarabina u plazmi koji ostaju inkapsulirani unutar liposoma. Vyxeos isporučuje sinergističku kombinaciju daunorubicina i citarabina u leukemične stanice kroz produženo vrijeme. Na temelju podataka u životinja, liposomi lijeka Vyxeos akumuliraju se i ostaju u visokim koncentracijama u koštanoj srži, odakle se preferencijalno unose neoštećeni u leukemične stanice tijekom aktivnog procesa unosa. U miševa s leukemijom, liposomi se unose u leukemične stanice u većoj mjeri nego u zdrave stanice koštane srži. Nakon internalizacije, liposomi lijeka Vyxeos se razgrađuju, otpuštajući daunorubicin i citarabin unutar unutarstaničnog okruženja, omogućujući lijeku svoju sinergističku antineoplastičnu aktivnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Vyxeos u liječenju visokorizičnog AML-a procijenjena je u 1 kontroliranom ispitivanju.

Ispitivanje 301 u bolesnika s neliječenim visokorizičnim AML-om

Ispitivanje 301 bilo je randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje superiornosti faze 3 s paralelnim skupinama u kojemu se procjenjivao Vyxeos u odnosu na standardnu kombinaciju citarabina i daunorubicina (7+3) u 309 bolesnika između 60 i 75 godina s neliječenim visokorizičnim AML-om. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici sa sljedećim podvrstama AML-a: AML povezan s terapijom (t-AML), AML iz mijelodisplastičnog sindroma (MDS AML) i AML iz kronične mijelomonocitne leukemije (KMMoL AML) s dokumentiranim MDS-om ili KMMoL-om u anamnezi prije transformacije u AML i *de novo* AML s promjenama kariotipa karakterističnim za mijelodisplaziju (prema kriterijima SZO iz 2008.).

Ispitivanje je obuhvaćalo 2 faze: 1) Fazu liječenja tijekom koje su bolesnici primali do 2 indukcijska i 2 konsolidacijska ciklusa i 2) Fazu praćenja, koja je započela 30 dana nakon zadnjeg indukcijskog ili konsolidacijskog ciklusa i nastavila do 5 godina od randomizacije. Broj indukcija i konsolidacija koje je bolesnik primio ovisio je o potpunom odgovoru (eng. Complete Response, CR) ili potpunom odgovoru s nepotpunim oporavkom (eng. Complete Response with incomplete recovery, CRi), koji je potvrđen procjenom koštane srži. Samo u kliničkim ispitivanjima, Vyxeos 100 jedinica/m²/dan

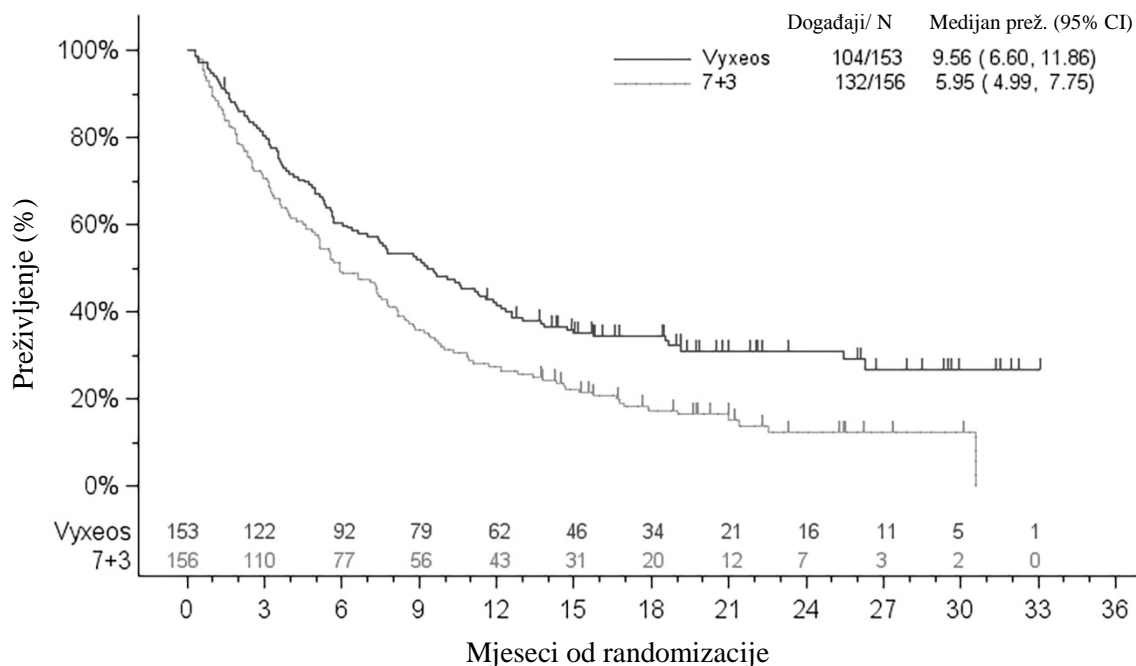
(jednako 44 mg/100 mg/m²) primijenjen je intravenski tijekom 90 minuta 1., 3, i 5. dana za prvu indukciju te 1. i 3. dana za bolesnike kojima je bila potrebna druga indukcija. Druga indukcija bila je izrazito preporučena u bolesnika koji nisu postigli CR ili CRi u prvom indukcijskom ciklusu, a obavezna u bolesnika koji su postigli preko 50% smanjenja u postotku blasta. Liječenje nakon remisije transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica bilo je dopušteno umjesto ili nakon konsolidacijske kemoterapije. Za konsolidacijske cikluse, samo u kliničkim ispitivanjima, doza lijeka Vyxeos smanjena je na 65 jedinica/m²/dan (jednako 29 mg/65 mg/m²) 1. i 3. dana. U skupini 7+3, prva indukcija sastojala se od citarabina 100 mg/m²/dan od 1. do 7. dana kontinuiranom infuzijom i daunorubicina 60 mg/m²/dan 1., 2. i 3. dana, dok je drugi indukcijski i konsolidacijski citarabin doziran od 1. do 5. dana i daunorubicin 1. i 2. dana.

U skupinu s lijekom Vyxeos randomizirano je 153 bolesnika, a u kontrolnu skupinu 7+3 randomizirano je 156 bolesnika. Medijan dobi randomiziranih bolesnika bio je 68 godina (raspon 60-75 godina), 61% bilo je muškaraca, a 88% imalo je opće stanje 0-1 prema ljestvici ECOG. Na početku ispitivanja, 20% imalo je t-AML, 54% imalo je AML s prethodnim hematološkim poremećajem, a 25% imalo je *de novo* AML s citogenetskim poremećajima povezanim s mijelodisplazijom; 34% prethodno je liječeno hipometilirajućim lijekom za MDS; 54% imalo je nepovoljan kariotip. Demografska i početna obilježja bolesti bila su općenito uravnotežena između skupina u ispitivanju. Mutacija FLT3 utvrđena je u 15% (43/279) testiranih bolesnika, a mutacija NPM1 utvrđena je u 9% (25/283) testiranih bolesnika.

Primarni ishod bio je ukupno preživljenje mjereno od datuma randomizacije do smrtnog slučaja bilo kojeg uzroka. Vyxeos je dokazao superiornost u ukupnom preživljenju u ITT populaciji u usporedbi s režimom liječenja 7+3 lijekom usporedbe (Slika 1). Medijan preživljenja u terapijskoj skupini lijeka Vyxeos bio je 9,56 mjeseci u usporedbi sa 5,95 mjeseci u terapijskoj skupini 7+3 (omjer hazarda = 0,69, 95% CI = 0,52, 0,90, dvostrani log-rang test p = 0,005).

Ukupna stopa transplantacije hematopoetskih matičnih stanica bila je 34% (52/153) u skupini koja je primala lijek Vyxeos i 25% (39/156) u kontrolnoj skupini.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja, ITT populacija



Tablica 4: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje 301

	Vyxeos N=153	7+3 N=156
Ukupno preživljenje		
Medijan preživljenja, mjeseci (95%-tni CI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-vrijednost (2-strana) ^a	0,005	
Preživljenje bez događaja		
Medijan preživljenja, mjeseci (95%-tni CI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-vrijednost (2-strana) ^a	0,021	
Stopa potpunog odgovora		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Omjer izgleda (95%-tni CI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-vrijednost (2-strana) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Omjer izgleda (95%-tni CI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-vrijednost (2-strana) ^b	0,016	

Kratice: CI = interval pouzdanosti; CR= potpun odgovor; CRi= potpun odgovor s nepotpunim oporavkom

^a p-vrijednost iz stratificiranog log-rang testa raslojenog prema dobi i podvrsti AML-a

^b p-vrijednost iz stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszel testa raslojenog prema dobi i podvrsti AML-a

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vyxeos u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije koja boluje od AML-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika daunorubicina i citarabina primijenjenih kao Vyxeos ispitivana je u odraslih bolesnika koji su primali dozu daunorubicina 44 mg/m² i citarabina 100 mg/m² u obliku intravenske infuzije u trajanju od 90 minuta 1., 3. i 5. dana. Farmakokinetika oba lijeka bila je temeljena na ukupnim koncentracijama u plazmi (tj. inkapsuliranog i neinkapsuliranog lijeka). Nakon doze primijenjene 5. dana, srednja (% koeficijent varijacije [CV]) maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) daunorubicina bila je 26,0 (32,7%) µg/ml, a citarabina 62,2 (33,7%) µg/ml. Srednja (%CV) površina ispod krivulje (AUC) tijekom jednog intervala doziranja za daunorubicin bila je 637 (38,4%) µg.h/ml, a za citarabin bila je 1900 (44,3%) µg.h/ml.

Kada su daunorubicin i citarabin primijenjeni kao sastojci lijeka Vyxeos, čini se da liposomi upravljaju njihovom raspodjelom u tkivima te brzinom eliminacije; stoga, dok neliposomalni lijekovi imaju značajno različiti klirens (CL), volumen distribucije (V) i terminalni poluvijek (t_{1/2}), Vyxeos izaziva konvergenciju tih farmakokinetičkih parametara.

Omjer akumulacije bio je 1,3 za daunorubicin i 1,4 za citarabin. Nije bilo dokaza o kinetici ovisnoj o vremenu niti o većim odstupanjima od proporcionalnosti doze u rasponu od 1,3 mg/3 mg po m² do 59 mg/134 mg po m² (0,03 do 1,3 puta odobrena preporučena doza).

Distribucija

Volumen distribucije (%CV) za daunorubicin je 6,6 l (36,8%), a za citarabin je 7,1 l (49,2%). Vežanje na proteine plazme nije procijenjeno.

Metabolizam i biotransformacija

Slično neliposomalnom daunorubicinu i citarabinu, nakon otpuštanja iz liposoma lijeka Vyxeos, daunorubicin i citarabin u velikoj mjeri se metaboliziraju u tijelu. Daunorubicin većinom kataliziraju jetrene i izvan jetrene aldo-keto reduktaze i karbonil reduktaze u aktivni metabolit daunorubicinol. Citarabin se metabolizira uz pomoć citidin deaminaze u inaktivan metabolit 1- β (beta)-D-arabinofuranoziluracil (AraU). Za razliku od neliposomalnog daunorubicina i citarabina, koji se brzo metaboliziraju u svoje metabolite, daunorubicin i citarabin nakon primjene lijeka Vyxeos slobodne su baze inkapsulirane u liposome. Profili koncentracije u plazmi naspram vremena dobiveni od 13 do 26 bolesnika koji su dobili Vyxeos 100 jedinica/m² (što odgovara 44 mg/m² daunorubicina i 100 mg/m² citarabina) 1., 3. i 5. dana pokazuju da je omjer srednjih AUC_{last} metabolit:ishodišni spoj za daunorubicinol i AraU bio 1,79% za daunorubicin i 3,22% za citarabin; što je niže od onih koji su tipično prijavljivani za neliposomalne lijekove, ~40-60% za daunorubicinol:daunorubicin i ~80% za AraU:citarabin. Niži postoci omjera metabolit:ishodišni spoj nakon primjene lijeka Vyxeos pokazuju da se većina ukupnog daunorubicina i citarabina u krvotoku nalazi u liposomima lijeka Vyxeos, gdje su nedostupni enzimima koji ih metaboliziraju.

Eliminacija

Vyxeos pokazuje produženi poluvijek (% CV) od 31,5 h (28,5%) za daunorubicin i 40,4 h (24,2%) za citarabin, s tim da više od 99% daunorubicina i citarabina u plazmi ostaje inkapsulirano u liposomima. Klirens (% CV) je 0,16 l/h (53,3%) za daunorubicin i 0,13 l/h (60,2%) za citarabin.

Izlučivanje urinom daunorubicina i daunorubicinola čini 9% primijenjene doze daunorubicina, a izlučivanje urinom citarabina i AraU čini 71% primijenjene doze citarabina.

Posebne populacije

Dob, spol, rasa, tjelesna masa, indeks tjelesne mase i broj bijelih krvnih stanica nemaju klinički značajan učinak na izloženost ukupnom daunorubicinu ili citarabinu nakon prilagođavanja doze prema tjelesnoj površini.

Pedijatrijska populacija

Prikupljeno je nedovoljno farmakokinetičkih podataka u pedijatrijskih bolesnika da bi se moglo donositi zaključke.

Starija populacija

Farmakokinetika lijeka Vyxeos u bolesnika u dobi > 85 godina nije još procijenjena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika ukupnog daunorubicina i citarabina nije bila izmijenjena u bolesnika s bilirubinom ≤ 50 μ mol/l. Farmakokinetika u bolesnika s bilirubinom većim od 50 μ mol/l nije poznata.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja koristi podatke iz kliničkih ispitivanja u bolesnika, nije zapažena klinički značajna razlika u klirensu daunorubicina ili citarabina u bolesnika koji imaju postojeće blago do umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina [CrCL] 60 ml/min \geq do \leq 89 ml/min za blago, i klirens kreatinina [CrCL] 30 ml/min \geq do \leq 59 ml/min za umjereno) u usporedbi s bolesnicima s početnom normalnom funkcijom bubrega (CrCL \geq 90 ml/min). Mogući utjecaj teškog oštećenja funkcije bubrega (CrCL 15 ml/min \geq do \leq 29 ml/min, C-G) i terminalne faze bubrežne bolesti na farmakokinetiku daunorubicina i citarabina primijenjenih kao lijek Vyxeos nije poznat (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza lijeka Vyxeos ispitana je u ispitivanjima toksičnosti s dva ciklusa intravenske infuzije i razdobljem oporavka od 28 dana provedenih u štakora i pasa. Štetni učinci lijeka Vyxeos pojavili su se pri svim ispitanim razinama doze (niske do nikakve sigurnosne granice na temelju sustavne izloženosti) i bile su općenito u skladu sa poznatim sigurnosnim granicama za neliposomalni daunorubicin i/ili citarabin, i obuhvaćale su uglavnom gastrointestinalnu i hematološku toksičnost. Iako su parametri središnjeg živčanog sustava (SŽS) i kardiovaskularnog sustava bili uključeni u ta ispitivanja, s obzirom na uočen morbiditet i mortalitet, bilo je nedovoljno informacija da bi se došlo do integrirane procjene sigurnosne farmakologije lijeka Vyxeos. Vyxeos sadrži daunorubicin, koji je poznat po svojem velikom kardiotoksičnom potencijalu, i citarabin, za koji se zna da je povezan s toksičnostima SŽS-a.

Ispitivanja kancerogenosti, mutagenosti i reproduktivne toksičnosti s lijekom Vyxeos nisu provedena.

Dok citarabin nije kancerogen, daunorubicin je potencijalni kancerogen, stoga Vyxeos može biti povezan s kancerogenim potencijalom. Daunorubicin i citarabin su genotoksični, stoga Vyxeos može biti povezan s rizikom od genotoksičnosti.

Visoka incidencija tumora dojke zabilježena je 120 dana nakon jedne intravenske doze daunorubicina u štakora (od otprilike 1,7 puta doza za ljude na temelju mg/m^2). Daunorubicin je bio mutagen u *in vitro* testovima (Amesov test, test u V79 stanicama hrčka), a klastogen u *in vitro* (CCRF-CEM ljudski limfoblasti) i *in vivo* (SCE test u mišjoj koštanoj srži) testovima.

Citarabin je bio mutagen u *in vitro* testovima i klastogen u *in vitro* (kromosomske aberacije i izmjena sestrinskih kromatida (SCE) u ljudskih leukocita) i *in vivo* testovima (aberracija kromosoma i SCE test u koštanoj srži glodavaca, mikronukleus test na miševima). Citarabin je prouzročio transformaciju embrionalnih stanica hrčka i H43 stanica štakora *in vitro*.

Citarabin je bio klastogen za mejotičke stanice.

Citarabin i daunorubicin, ispitani zasebno, pokazali su jedan i drugi teratogene i embriotoksične učinke u ispitivanjima provedenima na životinjama. Osim toga, daunorubicin je prouzročio atrofiju testisa i potpunu aplaziju spermatoocita u sjemenskim kanalčićima u pasa, a citarabin abnormalnosti glave spermija u miševa. Jedna doza citarabina u štakora, primijenjena 14. dana gestacije smanjila je prenatalnu i postnatalnu veličinu mozga i prouzročila je trajno oštećenje sposobnosti učenja.

Procjena rizika za okoliš

Procjena rizika za okoliš pokazala je da se ne očekuje da Vyxeos ima trajno, bioakumulacijsko ili toksično djelovanje na okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Distearoilfosfatidilkolin
Distearoilfosfatidilglicerol
Kolesterol
Bakrov glukonat
Trolamin (za podešavanje pH)
Saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

2 godine.

Stabilnost rekonstituirane suspenzije u bočici

Kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe dokazana je do 4 sata na temperaturi od 2°C do 8°C kada se čuva u uspravnom položaju.

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno primijeniti odmah.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

Stabilnost razrijeđene infuzijske otopine

Kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe dokazana je do 4 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno primijeniti odmah.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u uspravnom položaju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 50 ml (staklo tipa 1) s čepom (klorobutilna guma) i prstenom (aluminij) koja sadrži 44 mg daunorubicina i 100 mg citarabina.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu, 2 bočice ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vyxeos je citotoksičan lijek. Potrebno je pridržavati se odgovarajućih posebnih postupaka prilikom rukovanja i zbrinjavanja lijeka. Lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

Upute za pripremu

- Odredite dozu i broj bočica lijeka Vyxeos na temelju tjelesne površine pojedinog bolesnika onako kako je navedeno u dijelu 4.2.
- Izvadite odgovarajući broj bočica lijeka Vyxeos iz hladnjaka i pričekajte da se prilagode sobnoj temperaturi (od 15°C do 30°C) tijekom 30 minuta.
- Zatim rekonstituirajte svaku bočicu sa 19 ml sterilne vode za injekcije štrcaljkom od 20 ml, i odmah nakon toga pokrenite brojač vremena na 5 minuta.
- Pažljivo vrtite kružnim pokretom sadržaj bočice tijekom 5 minuta, a svakih 30 sekundi nježno preokrenite bočicu naopako.
- Nemojte zagrijavati, miješati ili jako mućkati.
- Nakon rekonstitucije pustite da odstoji 15 minuta.
- Rekonstituiran lijek treba biti neprozirna, ljubičasta, homogena disperzija, bez vidljivih čestica.
- Ako se rekonstituiran lijek ne razrijedi odmah u vrećici za infuziju, može se čuvati u hladnjaku (od 2°C do 8°C) do najviše 4 sata.

- Izračunajte potreban volumen rekonstituiranog lijeka Vyxeos sljedećom formulom: [potreban volumen (ml) = doza daunorubicina (mg/m²) x tjelesna površina bolesnika (m²)/2,2 (mg/ml)]. Koncentracija rekonstituirane otopine je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicina i 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabina.
- Nježno preokrenite svaku bočicu 5 puta prije izvlačenja koncentrata za razrjeđivanje.
- Aseptičkom metodom izvucite izračunat volumen rekonstituiranog lijeka Vyxeos iz jedne ili više bočica sterilnom štrcaljkom i prenesite ga u vrećicu za infuziju koja sadrži 500 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5% otopine glukoze. U bočici možda preostane nešto lijeka. Zbrinite neiskorišten dio.
- Nježno preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu. Razrjeđivanje rekonstituiranog lijeka rezultira translucenptom, homogenom disperzijom tamno ljubičaste boje.
- Ako se razrijeđena infuzijska otopina ne iskoristi odmah, može se čuvati u hladnjaku (od 2°C do 8°C) do najviše 4 sata.
- Nježno preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu nakon držanja u hladnjaku.

Upute za primjenu

- Lijek Vyxeos nemojte miješati s drugim lijekovima, niti primjenjivati kao infuziju s drugim lijekovima.
- Primijenite Vyxeos intravenskom infuzijom konstantne brzine tijekom 90 minuta pomoću infuzijske pumpe kroz centralni venski kateter ili periferno uveden centralni kateter. **Nemojte koristiti linijski filter.**
- Isperite liniju nakon primjene otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije.

Ovaj lijek može predstavljati opasnost za okoliš zbog svoje citotoksične i antimitotičke aktivnosti, što bi moglo izazvati učinke na reprodukciju. Sav materijal korišten za razrjeđivanje i primjenu treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima primjenjivim za zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1308/001 1 bočica
EU/1/18/1308/002 2 bočice
EU/1/18/1308/003 5 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08/2018

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>