

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyxeos 44 mg/100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

44 mg daunorubicint és 100 mg citarabint tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldást követően az oldat 2,2 mg/ml daunorubicint és 5 mg/ml citarabint tartalmaz fix kombinációban (1 : 5 moláris arányban) liposzómatokba zárva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Lila színű, liofilizált pogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vyxeos újonnan diagnosztizált, kezeléssel összefüggő akut myeloid leukaemiában (t-AML) vagy myelodysplasiás változásokkal járó akut myeloid leukaemiában (AML-MRC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vyxeos-kezelést kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos kezdheti el és felügyelheti.

A Vyxeos adagolása eltér a daunorubicin és a citarabin injekció adagolásától, és tilos felcserélni más daunorubicin és/vagy citarabin tartalmú készítménnyel (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A Vyxeos adagolását a beteg testfelszínének területe alapján kell meghatározni, és az alábbi rend szerint kell végezni:

Terápia	Adagolási rend
Első indukció	daunorubicin 44 mg/m ² és citarabin 100 mg/m ² az 1., a 3. és az 5. napon
Második indukció	daunorubicin 44 mg/m ² és citarabin 100 mg/m ² az 1. és a 3. napon
Konzolidáció	daunorubicin 29 mg/m ² és citarabin 65 mg/m ² az 1. és a 3. napon

Ajánlott adagolási rend a remisszió indukciójához

Az intravénásan, 90 perc alatt beadott Vyxeos 44 mg/100 mg/m² ajánlott adagolási rendje:

- az 1., a 3. és az 5. napon első indukciós kezelési kúraként
- az 1. és 3. napon következő indukciós kezelési kúraként, szükség esetén.

Az újabb indukciós kúra olyan betegeknél alkalmazható, akiknél nem tapasztalható betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás. Előfordulhat, hogy a normál megjelenésű csontvelő eléréséhez egynél több indukciós kúrára van szükség. Az előző indukciós kúra utáni felépülést követően végzett csontvelővizsgálat eredménye alapján dönthető el, hogy szükség van-e további indukciós kúrára. A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös, vagy a betegség progressziójának megjelenéséig, de legfeljebb 2 indukciós kúráig.

Ajánlott adagolási rend a konszolidációhoz

Az első konszolidációs ciklust a legutóbbi indukció elindítása után 5-8 héttel kell alkalmazni.

A Vyxeos ajánlott adagolási rendje 29 mg/65 mg/m² intravénásan, 90 perc alatt beadva:

- az 1. és a 3. napon alkalmazott újabb konszolidációs kezelési kúrákként, szükség esetén.

A konszolidációs kezelés remisszióba került betegek számára ajánlott, akiknél az abszolút neutrophilszám (ANC) 500/μl-re, a thrombocytaszám pedig 50 000/μl-nél nagyobb értékre állt vissza, és nem áll fenn elfogadhatatlan toxicitás. Újabb konszolidációs kúra olyan betegeknél alkalmazható, akiknél nem mutatható ki betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás az első konszolidációs kezelés elindítását követő 5-8 héten belül. A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös, vagy a betegségprogresszió megjelenéséig, de legfeljebb 2 konszolidációs kúráig.

Ajánlott adagmódosítások kezelés alatt

A betegeknél monitorozni kell a hematológiai választ és a toxicitást.

A készítmény adagolását későbbre kell halasztani vagy végleg abba kell hagyni, ha szükséges, az alábbiakban leírtak szerint.

A hányinger és hányás megelőzésére a betegek premedikációt kaphatnak. A Vyxeos-kezelés elindítása előtt antihyperuricaemiás kezelés (pl. allopurinol) alkalmazása mérlegelendő.

Túlérzékenység

Enyhe túlérzékenységi tünetek (például enyhe kipirulás, bőrkiütés, viszketés) előfordulása esetén a kezelést le kell állítani, és biztosítani kell a beteg felügyeletét, ideértve a vitális paraméterek monitorozását is. Miután a tünetek megszűntek, a kezelést lassan el kell újra indítani, felére csökkentve az infúzió sebességét, továbbá be kell adni (20-25 mg) intravénás difenil-hidramint és (10 mg) intravénás dexametazont.

Közepesen súlyos túlérzékenységi tünetek (pl. közepesen súlyos kiütés, kipirulás, enyhe dyspnoe, mellkasi diszkomfortérzés) előfordulása esetén a kezelést le kell állítani. Intravénás difenidramint (20-25 mg vagy ezzel egyenértékű) és intravénás dexametazont (10 mg) kell alkalmazni. Az infúziót nem szabad újraindítani. A beteg ismételt kezelése során a Vyxeos-t azonos adagban és azonos sebességgel kell beadni, premedikáció alkalmazása mellett.

Súlyos/életveszélyes túlérzékenységi reakciók (pl. vazopresszor terápiát igénylő hypotonia, angiooedema, hörgőtágító kezelést igénylő légzési distressz, generalizált urticaria) esetén a kezelést le kell állítani. Intravénás difenidramint (20-25 mg) és dexametazont (10 mg) kell alkalmazni, szükség esetén epinefrinnel (adrenalinnal) vagy hörgőtágítókkal kiegészítve. Az infúziót tilos újraindítani, és a beteget tilos újrakezelni. A Vyxeos-kezeléseket végleg abba kell hagyni. A betegeket a tünetek elmúlásáig monitorozni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Kihagyott adag

Ha kimarad a Vyxeos egy tervezett adagja, az adagot mihamarabb be kell adni és az adagolási rendet ennek megfelelően módosítani kell, a kezelési időközök betartásával.

Cardiotoxicitás

A cardialis funkciót ajánlott felmérni a kezelés elindítása előtt, különösen az olyan betegeknél, akiknél nagy a cardialis toxicitás kockázata. A Vyxeos-kezelést meg kell szakítani, ha a betegnél cardiomyopathia objektív vagy szubjektív tünetei jelentkeznek, kivéve, ha a terápia előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nincs szükség az adagolás módosítására enyhe (kreatininclearance [CrCL]: 60-89 ml/perc a Cockcroft–Gault-féle egyenlet [C-G] alapján) vagy közepesen súlyos (CrCL: 30-59 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A Vyxeos súlyos vesekárosodásban (CrCL: 15-29 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Vyxeos kizárólag akkor alkalmazható, ha az előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra, ha a beteg bilirubinszintje 50 µmol/l vagy ennél alacsonyabb. A Vyxeos 50 µmol/l-nél magasabb bilirubinszinthez vezető májkárosodásban történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a Vyxeos kizárólag akkor alkalmazható, ha az előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Idős betegek

Idős betegeknél (≥ 65 éves életkor) nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Vyxeos biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Vyxeos kizárólag intravénásan alkalmazható. Intramuscularisan, intrathecalisan vagy subcutan tilos alkalmazni.

A Vyxeos-t intravénás infúzióban kell beadni 90 perc alatt. Ügyelni kell az extravasatio elkerülésére, ami a szövetek nekrozisát okozhatja.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni nagyfokú túlérzékenység az anamnézisben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Daunorubicint és/vagy citarabint tartalmazó egyéb készítmények

A Vyxeos nem helyettesíthető vagy cserélhető más daunorubicin és/vagy citarabin tartalmú készítményekkel. A farmakokinetikai paraméterekkel kapcsolatos lényeges különbségek miatt a Vyxeos-ra vonatkozó adagolási és ütemezési ajánlások eltérnek a daunorubicin-hidroklorid injekcióra, a citarabin injekcióra, a daunorubicin-citrát liposzómás injekcióra és a citarabin liposzómás injekcióra vonatkozó ajánlásoktól. Az adagolási hibák elkerülése érdekében beadás előtt ellenőrizni kell a gyógyszer nevét és adagját.

Súlyos myelosuppressio

Terápiás Vyxeos-adag alkalmazása után beszámoltak súlyos myelosuppressio kialakulásáról (halálos kimenetelű fertőzéseket és vérzéses eseményeket is ideértve). Vyxeos-kezelésben részesült betegeknél előfordultak súlyos thrombocytopeniával összefüggésbe hozható, súlyos vagy halálos kimenetelű vérzéses események, a halálos kimenetelű központi idegrendszeri vérzéseket is ideértve. A Vyxeos-kezelés előtt vérképet kell készíteni, és a betegeket gondosan nyomon kell követni a kezelés alatt a myelosuppressio miatt bekövetkező esetleges klinikai szövődmények kimutatása érdekében. A Vyxeos hosszú felezési ideje miatt az abszolút neutrophilszám és a thrombocytaszám normalizálódása elhúzódhat a plazmában, ami további monitorozást tesz szükségessé.

Profilaktikusan fertőzésellenes (antibakteriális, vírusellenes, gombaellenes) gyógyszerek alkalmazhatók a súlyos neutropeniás időszakban, amíg az abszolút neutrophilszám el nem éri vagy meg nem haladja az 500/μl értéket. Myelosuppressiós szövődmények előfordulása esetén megfelelő támogató kezelést, például fertőzésellenes gyógyszereket, kolóniastimuláló faktorokat, transzfúziókat kell alkalmazni. A vérképet rendszeresen ellenőrizni kell, amíg helyre nem áll (lásd 4.8 pont).

Cardiotoxicitás

A cardiotoxicitás az antraciklin-kezelés ismert kockázata. A korábbi antraciklin-kezelések (ideértve azokat a betegeket, akik korábban megkapták a doxorubicin vagy daunorubicin-hidroklorid ajánlott maximális kumulatív dózisait), a meglévő szívbetegség (ideértve a károsodott cardialis funkciót is), a mediastinum megelőző sugárkezelése vagy a cardiotoxicus készítmények egyidejű alkalmazása növelheti a daunorubicin okozta cardialis toxicitás kockázatát.

Az 550 mg/m² értéket meghaladó nem liposzómális daunorubicin kumulatív dózisok a kezeléssel összefüggő pangásos szívelégtelenség megnövekedett incidenciájával társulhatnak. Úgy tűnik, hogy ez a határérték ennél is alacsonyabb (400 mg/m²) azoknál a betegeknél, akik a mediastinum sugárkezelésén estek át. A kumulatív Vyxeos-dózisok és a cardiotoxicitás kockázata közötti kapcsolatot nem vizsgálták. A teljes kumulatív daunorubicin-expozíciót az alábbi táblázat ismerteti.

1. táblázat: Kumulatív daunorubicin-expozíció Vyxeos-kezelési kúránként

Terápia	Daunorubicin/adag	Adagok száma kezelési kúránként	Daunorubicin/kúra
Első indukció	44 mg/m ²	3.	132 mg/m ²
Második indukció	44 mg/m ²	2.	88 mg/m ²
Egyes konszolidációs kezelések	29 mg/m ²	2.	58 mg/m ²

A kezelés elkezdése előtt ajánlott felmérni a beteg cardialis állapotát elektrokardiogram (EKG) és többszörösen kapuzott radionuklid angiográfia (MUGA) vagy echocardiographia (ECHO) elvégzésével, különösen a cardiotoxicitás szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeknél. A cardialis funkciót szorosan monitorozni kell.

A Vyxeos-kezelést meg kell szakítani a szívfunkció romlása esetén, kivéve, ha a kezelés elkezdésével vagy folytatásával járó előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Terhességi figyelmeztetés / fogamzóképes nők

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy kerüljék a teherbeesést a Vyxeos alkalmazása alatt. A férfibetegeknek és a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 6 hónapig a Vyxeos utolsó adagját követően (lásd 4.6 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A daunorubicin és citarabin alkalmazásával kapcsolatban beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról, az anaphylaxiás reakciókat is ideértve.

Közepesen súlyos túlérzékenységi tünetek (pl. közepesen súlyos kiütés, kipirulás, enyhe dyspnoe, mellkasi diszkomfortérzés) előfordulása esetén a kezelést le kell állítani. Intravénás difenhidramint (20-25 mg vagy ezzel egyenértékű) és intravénás dexametazont (10 mg) kell alkalmazni. Az infúziót nem szabad újraindítani. A beteg ismételt kezelése során a Vyxeos-t azonos adagban és azonos sebességgel kell beadni, premedikáció alkalmazása mellett.

Súlyos/életveszélyes túlérzékenységi reakciók (pl. vazopresszor terápiát igénylő hypotonia, angiooedema, hörgőtágító kezelést igénylő légzési distressz, generalizált urticaria) esetén a kezelést le kell állítani. Intravénás difenhidramint (20-25 mg) és dexametazont (10 mg) kell alkalmazni, szükség esetén epinefrinnel (adrenalin) vagy hörgőtágítókkal kiegészítve. Az infúziót tilos újraindítani, és a beteget tilos újrakezelni. A Vyxeos-kezeléseket véglegesen meg kell szakítani. A betegeket a tünetek elmúlásáig monitorozni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Szöveti necrosis

A daunorubicin lokális szöveti necrosist okozott a gyógyszer extravasatiója helyén. A Vyxeos-szal végzett klinikai vizsgálatokban egy extravasatiós esemény fordult elő, melynek során azonban necrosis kialakulását nem tapasztalták. A Vyxeos beadása alatt körültekintően kell eljárni, a gyógyszer extravasatiójának elkerülése érdekében. A Vyxeos kizárólag intravénásan adható be. Intramuscularisan, intrathecalisan vagy subcutan nem alkalmazható (lásd 4.2 pont).

A máj- és vesefunkció értékelése

A máj- vagy vesekárosodás fokozhatja a daunorubicinnal és citarabinnal kapcsolatos toxicitás kockázatát. A máj- és vesefunkciót ajánlott meghatározni hagyományos klinikai laboratóriumi vizsgálatok segítségével a Vyxeos beadása előtt és rendszeresen a kezelés alatt. A Vyxeos 50 µmol/l-nél magasabb kiindulási bilirubinszint esetén, súlyos vesekárosodásban (kreatininclearance kevesebb mint 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Súlyos máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Vyxeos kizárólag akkor alkalmazható, ha az előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A leukémiás sejtek gyors lízise következtében a Vyxeos hyperuricaemiához vezethet. A vér húgysavszintjét ellenőrizni kell, és megfelelő kezelést kell alkalmazni hyperuricaemia kialakulása esetén.

Wilson-kór vagy más rézzel kapcsolatos rendellenesség a kórelőzményben

A készítmény 100 mg réz-glukonátot tartalmaz injekciós üvegenként, ami 14 mg elemi réznek felel meg. Az olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében Wilson-kór vagy más rézzel kapcsolatos rendellenesség szerepel, a Vyxeos kizárólag akkor alkalmazható, ha az előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 6.1 pont). A Vyxeos-kezelést meg kell szakítani, ha a betegnél az akut réztoxicitás objektív vagy szubjektív tünetei jelentkeznek.

Immunszuppresszív hatások / Megnövekedett fogékonyság a fertőzésekkel szemben

Az élő vagy élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcinák beadása kemoterápiás szerek által legyengített immunrendszerű betegeknél súlyos vagy halálos kimenetelű fertőzéseket okozhat. A Vyxeos-t kapó betegeknél kerülni kell az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazását. Elölt vagy

inaktivált kórokozókat tartalmazó vakcinák beadhatók, de előfordulhat, hogy mérsékelt lesz az oltásra adott reakció.

Gastrointestinalis mucositis és hasmenés

Figyelembe kell venni, hogy az egyidejűleg *per os* alkalmazott gyógyszerek felszívódását jelentős mértékben befolyásolhatja az intenzív kemoterápiával összefüggésben gyakran kialakuló gastroenteritis és/vagy hasmenés.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a Vyxeos-szal. A daunorubicin és citarabin a Vyxeos liposzomális gyógyszerformájában történő beadása előreláthatóan csökkenti az interakciók lehetséges előfordulását, mivel a daunorubicin és a citarabin szisztémás szabadgyógyszer-koncentrációi sokkal alacsonyabbak, mint nem liposzomális gyógyszerformák alkalmazása esetén.

Cardiotoxicus szerek

Cardiotoxicus szerek egyidejű alkalmazása növelheti a cardiotoxicitás kockázatát. A cardiotoxicitás kockázata fokozódik, ha a Vyxeos-t olyan betegeknél alkalmazzák, akik korábban doxorubicint kaptak (lásd 4.4 pont). A Vyxeos-t tilos más cardiotoxicus szerekkel kombinációban alkalmazni, kivéve, ha a beteg cardialis funkcióját szorosan monitorozzák.

Hepatotoxikus szerek

A hepatotoxikus gyógyszerek károsíthatják a májfunkciót és fokozhatják a toxicitást. Mivel a daunorubicin a májban metabolizálódik, a májfunkció egyidejűleg alkalmazott terápiák hatására történő megváltozása befolyásolhatja a Vyxeos anyagcseréjét, farmakokinetikáját, terápiás hatásosságát és/vagy toxicitását (lásd 5.2 pont). Ha a Vyxeos-t hepatotoxikus gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, a májfunkciót gyakrabban kell ellenőrizni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbeesést a Vyxeos-kezelés ideje alatt. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, mialatt ők vagy férfitársuk kezelésben részesül. A fogamzóképes nők nem kaphatnak kezelést, amíg ki nem zárták a terhesség lehetőségét.

A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni a Vyxeos-kezelés elkezdése előtt. A fogamzóképes szexuális partnerrel rendelkező férfibetegeknek, illetve a nőbetegeknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, és a Vyxeos utolsó adagját követően 6 hónapig.

Terhesség

A Vyxeos terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletekből származó adatok és hatásmechanizmusa alapján a Vyxeos alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a kezelést, és indokolja a magzatot érintő lehetséges kockázatot (lásd 5.3 pont).

Ha a gyógyszert terhesség ideje alatt alkalmazzák, vagy a beteg a Vyxeos-kezelés idején teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális veszélyekről. Az olyan magzatoknál és újszülötteknél, akiknek az édesanyja kezelésben részesült a terhesség ideje alatt, mindenképpen ajánlott kardiológiai vizsgálatot végezni, és vérképet készíteni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Vyxeos kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel a szoptatott gyermekeknél a Vyxeos súlyos mellékhatásokhoz vezethet, az anyáknak azt kell tanácsolni, hogy hagyják abba a szoptatást a Vyxeos-kezelés ideje alatt.

Termékenység

Az állatkísérletekből származó eredmények alapján a Vyxeos-kezelés károsíthatja a férfiak termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vyxeos kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Vyxeos alkalmazása mellett beszámoltak fáradékonyság és szédülés kialakulásáról. Emiatt óvatosan kell eljárni gépjárművezetés és gépek kezelése esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban előforduló gyógyszer mellékhatások (ADR-ek) a következők voltak: túlérzékenység, a bőrkiütést is ideértve (66,9%), lázas neutropenia (63,5%), oedema (52,3%), hasmenés/colitis (49,9%), mucositis (49,9%), fáradékonyság (46,4%), csont- és izomrendszeri fájdalom (44,5%), hasi fájdalom (36,3%), étvágycsökkenés (33,9%), köhögés (33,9%), fejfájás (32,3%), hidegrázás (31,2%), szívritmuszavar (30,4%), láz (29,6%), alvászavarok (25,1%) és hypotonia (23,7%).

A leggyakrabban előforduló legsúlyosabb gyógyszer mellékhatások a fertőzés (58,7%), a cardiotoxicitás (18,7%) és a vérzés (13,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a gyógyszer mellékhatásokat a fő klinikai vizsgálatok bármelyikében megfigyelt legnagyobb gyakoriságnak megfelelő kategóriákba soroltuk.

A gyakoriságot a következőképpen határoztuk meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka: ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A 3-5. fokú mellékhatások besorolására rendelkezésre áll az NCI (Amerikai Nemzeti Rákintézet) egy átfogó listája, az NCI CTCAE (az Amerikai Nemzeti Rákintézet nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai). A toxicitás lehet enyhe (1. fokú), közepesen súlyos (2. fokú), súlyos (3. fokú) vagy életveszélyes (4. fokú), az érintett szervrendszernek megfelelő specifikus paraméterekkel. Az egyes kritériumok esetében a halál (5. fokú) a halálos kimenetelt jelöli.

2. táblázat: Klinikai vizsgálatokban Vyxeos-szal kezelt betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások (n = 375)

Szervrendszer-kategória	Gyógyszer mellékhatások / gyakoriság (%)	3-5. fokú gyógyszer mellékhatások / gyakoriság (%)
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	<u>Nagyon gyakori</u> Fertőzés (78,1)	<u>Nagyon gyakori</u> Fertőzés (58,7)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Lázzal járó neutropenia (63,5) <u>Gyakori</u> Thrombocytopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anaemia (3,2)	<u>Nagyon gyakori</u> Lázzal járó neutropenia (62,4) <u>Gyakori</u> Thrombocytopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anaemia (2,1)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Túlérzékenység (bőrkiütést is ideértve) (66,9)	<u>Gyakori</u> Túlérzékenység (bőrkiütést is ideértve) (9,1)

Szervrendszer-kategória	Gyógyszer mellékhatások / gyakoriság (%)	3-5. fokú gyógyszer mellékhatások / gyakoriság (%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori Tumorlízis szindróma (7,5)	Gyakori Tumorlízis szindróma (2,7)
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori Alvászavarok (25,1) Szorongás (17,3) Delírium (15,5)	Gyakori Delírium (2,4) Nem gyakori Alvászavarok (0,5)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Fejfájás (32,3) Szédülés (23,2)	Gyakori Fejfájás (1,1) Nem gyakori Szédülés (0,8)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori Látásromlás (10,4)	Nem gyakori Látásromlás (0,3)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori Cardiotoxicitás (72) Arrhythmia ^a (30,4) Mellkasi fájdalom (17,6)	Nagyon gyakori Cardiotoxicitás (18,7) Gyakori Arrhythmia ^a (4,3) Mellkasi fájdalom (1,9)
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori Vérzés (69,1) Hypotonia (23,7) Hypertonia (17,3)	Nagyon gyakori Vérzés (13,1) Gyakori Hypertonia (6,9) Hypotonia (4,5)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Dyspnoe (36,5) Köhögés (33,9) Pleurális folyadékgyülem (13,9)	Nagyon gyakori Dyspnoe (13,1) Nem gyakori Pleurális folyadékgyülem (0,8)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hányinger (51,7) Hasmenés/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Székrekedés (42,7) Hasi fájdalom (36,3) Étvágycsökkenés (33,9) Hányás (27,7) Gyakori Dyspepsia (9,6)	Gyakori Hasmenés/colitis (6,1) Hasi fájdalom (2,9) Mucositis (2,1) Étvágycsökkenés (1,6) Székrekedés (1,1) Hányinger (1,1) Nem gyakori Dyspepsia (0,5) Hányás (0,3)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Viszketés (17,3) Hyperhidrosis (10,1) Gyakori Éjszakai izzadás (8,3) Alopecia (3,2) Nem gyakori Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (0,8)	Nem gyakori Hyperhidrosis (0,3)

Szervrendszer-kategória	Gyógyszermellékhatások / gyakoriság (%)	3-5. fokú gyógyszermellékhatások / gyakoriság (%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> Csont- és izomrendszeri fájdalom (44,5)	<u>Gyakori</u> Csont- és izomrendszeri fájdalom (5,1)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Veseelégtelenség (10,4)	<u>Gyakori</u> Veseelégtelenség (6,4)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<u>Nagyon gyakori</u> Oedema (52,3) Fáradékonyság (46,4) Hidegrázás (31,2) Láz (29,6)	<u>Nagyon gyakori</u> Fáradékonyság (10,4) <u>Gyakori</u> Láz (3,2) Oedema (2,7) <u>Nem gyakori</u> Hidegrázás (0,3)

^a Az arrhythmia csoportba tartozik a pitvarfibrilláció és a bradycardia, a leggyakrabban jelentett arrhythmia pedig a tachycardia volt

Válogatott mellékhatások leírása

Fertőzések

A Vyxeos hatására kialakuló neutropenia miatt a különböző fertőzéstípusok nagyon gyakori gyógyszermellékhatások voltak. A pneumonia, a sepsis és a bacteriaemia voltak a klinikai vizsgálati betegcsoportokban leggyakrabban megfigyelt súlyos fertőzőes gyógyszermellékhatások. A fertőzőes események incidenciája 78,1% volt. A nem súlyos fertőzőes események incidenciája 73,1%, a súlyos fertőzőes események incidenciája 28,5% volt. A kezelés megszakításához vezető fertőzőes események incidenciája 0,5% volt. A halálos kimenetelű fertőzések incidenciája 6,9% volt. A megfigyelt halálos kimenetelű fertőzések a sepsis és a pneumonia voltak (4.4 pont).

Vérzés

A Vyxeos mellett tapasztalt thrombocytopenia miatt a klinikai vizsgálatokban különféle vérzéses eseményeket figyeltek meg. A leggyakoribb vérzéses esemény az orrvérzés volt, és a vérzéses események többségét nem súlyosnak tekintették (29,1%). A vérzéses események incidenciája 69,1%. A nem súlyos vérzéses események incidenciája 67,2 %, a súlyos vérzéses események incidenciája 5,6%. A kezelés megszakításához vezető vérzéses események incidenciája 0. A halálos kimenetelű vérzések incidenciája 2,1% volt. Vyxeos-kezelésben részesült betegeknél előfordultak súlyos thrombocytopeniával összefüggésbe hozható, súlyos vagy halálos kimenetelű vérzéses események, a halálos kimenetelű központi idegrendszeri vérzéseket is ideértve (lásd 4.4 pont).

Cardiotoxicitás

A Vyxeos-szal végzett klinikai vizsgálatokban cardiotoxicitás előfordulását tapasztalták. A leggyakrabban jelentett súlyos gyógyszermellékhatások a csökkent ejekciós frakció és a pangásos szívelégtelenség voltak. A cardiotoxicitás az antraciklin kezelés ismert kockázata. A cardiotoxicitási események incidenciája 72,0% volt. A nem súlyos cardiotoxicitási események incidenciája 68,5%, a súlyos cardiotoxicitási események incidenciája 9,1% volt. A kezelés megszakításához vezető cardiotoxicitási események incidenciája 0,5%. A halálos kimenetelű cardiotoxicitási események incidenciája 0,5%. A szívéllást halálos kimenetelű eseményként jelentették: a betegnél thrombocytopenia és neutropenia alakult ki, ami szívélláshoz vezetett (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

A túlérzékenységi reakciók nagyon gyakori nemkívánatos gyógyszermellékhatások voltak a Vyxeos-szal végzett klinikai vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett túlérzékenységi gyógyszermellékhatások a kiütések voltak, és a túlérzékenységi események többsége nem súlyos volt (38,9%). Az összes túlérzékenységi esemény incidenciája 66,9% volt. A nem súlyos túlérzékenységi események incidenciája 66,4% volt, ezek közül 38,9% kiütés volt. A súlyos túlérzékenységi

események incidenciája 1,1%, a kezelés megszakításához vezető túlérzékenységi reakciók gyakorisága pedig 0. A halálos kimenetelű túlérzékenységi események gyakorisága 0 volt (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetére nincs specifikus tapasztalat a kezelési mód tekintetében. Túlادagolás előfordulása esetén a Vyxeos-szal összefüggésbe hozható mellékhatások rosszabbodására lehet számítani, és támogató kezelést kell alkalmazni (ideértve a fertőzésellenes gyógyszereket, a vér- és thrombocytatranszfúziókat, a kolóniastimuláló faktorokat és a szükség szerinti intenzív ellátást), amíg a beteg fel nem épül. A betegnél gondosan obszerválni kell a cardiotoxicitási jeleket, és megfelelő támogató kezelésben kell részesíteni a klinikai indikáció szerint. A kezelőorvosnak el kell döntenie, hogy a klinikai körülmények indokoltá teszik-e a kezelés megszakítását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb daganatellenes szerek, daganatellenes szerek kombinációi, ATC-kód: L01XY01.

Hatásmechanizmus

A Vyxeos a daunorubicin és citarabin 1 : 5 moláris arányú fix kombinációja liposzomális gyógyszerformában. *In vitro* és *in vivo* körülmények között kimutatták, hogy az 1 : 5 moláris arány maximálisra növeli a szinergikus daganatellenes aktivitást akut myeloid leukaemiában.

A daunorubicin antimitotikus és citotoxikus aktivitással rendelkezik, amit DNS-komplexek képzésével, a topoizomeráz II aktivitásának gátlásával, a DNS-polimeráz aktivitásának gátlásával, a génextpresszió szabályozásának befolyásolásával és a DNS-károsító szabad gyökök képzésével ér el.

A citarabin sejtciklusfázis-specifikus daganatellenes szer, amely a kizárólag a sejtosztódás S-fázisában hat a sejtekre. Intracellularisan a citarabin az aktív metabolitjává, citarabin-5-trifoszfáttá (ara-CTP) alakul át. A hatásmechanizmus nem pontosan ismert, de úgy tűnik, hogy az ara-CTP elsődlegesen a DNS-szintézis gátlása révén hat. A citarabin citotoxicitásához hozzájárulhat a DNS-be és az RNS-be való beépülése is. Sejt kultúrákban a citarabin citotoxikusan hat a proliferáló emlős sejtekre.

A Vyxeos liposzómák intravénás infúziót követően elhúzódó plazma felezési időt mutatnak, mivel a daunorubicin és citarabin több mint 99%-a liposzóma tokba zárt formában marad a plazmában. A Vyxeos-ban található daunorubicin és citarabin szinergikus kombinációja hosszabb ideig hat a leukémiás sejtekre. Az állatkísérleti adatok alapján a Vyxeos liposzómák magas koncentrációban halmozódnak fel a csontvelőben, és ez a koncentráció tartósan fennáll. A csontvelőben az ép liposzómákat elsősorban a leukémiás sejtek veszik fel aktív „bekebelezési” folyamat révén. Leukémiás egereknél a leukémiás sejtek a normál csontvelősejtekhez képest nagyobb mértékben veszik fel a liposzómákat. Az internalizációt követően a Vyxeos-liposzómák degradáción esnek át, a daunorubicint és citarabint az intracellularis környezetbe szabadítva fel, ami lehetővé teszi, hogy a gyógyszerek kifejtssék szinergikus daganatellenes hatásukat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Vyxeos hatásosságát a nagy kockázatú akut myeloid leukaemia kezelésében 1 kontrollált klinikai vizsgálatban értékelték.

Kezeletlen, nagy kockázatú akut myeloid leukaemiában szenvedő betegekkel végzett 301-es számú klinikai vizsgálat

A 301-es vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, többközpontú, nyílt elrendezésű, párhuzamos karos, szuperioritási vizsgálat, amelyben a Vyxeos-t a citarabin és daunorubicin standard kombinációjával (7+3) hasonlították össze 60 és 75 év közötti életkorú, kezeletlen, nagy kockázatú akut myeloid leukaemiában szenvedő 309 betegnél. A vizsgálatba az alábbi AML altípusokban szenvedő betegeket vonták be: kezeléssel összefüggő AML (t-AML), myelodysplasiás szindrómás AML (MDS AML) és krónikus myelomonocytás leukémiás AML (CMML AML) az akut myeloid leukaemiába történő átalakulást megelőzően dokumentált MDS vagy CMML betegségekkel a körelőzményben, és *de novo* AML, myelodysplasiára jellemző kariotípusváltozással (a 2008-as WHO kritériumok szerint).

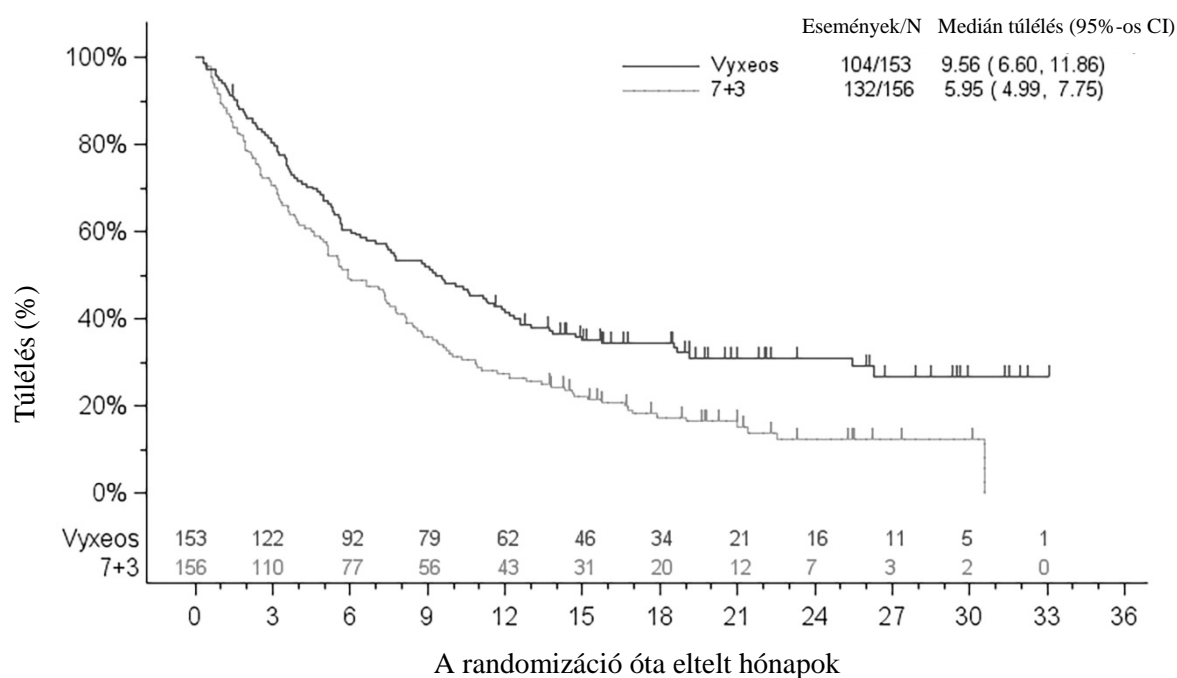
A vizsgálat 2 fázisból állt: 1) kezelési fázis, amely során a betegek legfeljebb 2 indukciós és 2 konszolidációs kezelési kúrán estek át, és 2) követési fázis, amely az utolsó indukciós vagy konszolidációs kúrát követően 30 nappal kezdődött, és a randomizációtól számított legfeljebb 5 évig folytatódott. A kapott indukciós és konszolidációs kezelések száma a csontvelővizsgálattal igazolt teljes válasz (CR), illetve teljes válasz részleges felépüléssel (CRi) függvénye volt. Kizárólag a klinikai vizsgálatokban 100 egység/m²/nap (amely 44 mg/100 mg/m² adagnak felelt meg) Vyxeos-t intravénásan adtak be 90 perc alatt az 1., 3. és 5. napon az első indukció során, illetve az 1. és 3. napon a második indukciót igénylő betegeknek. Az olyan betegeknek, akiknél nem alakult ki CR vagy CRi az első indukciós kúra alatt a második indukció feltétlenül ajánlott volt, az 50%-nál nagyobb mértékű százalékos blasztszámcsökkenést elérő betegeknek pedig kötelező volt. A konszolidációs kemoterápia helyett vagy után engedélyezett volt a posztremissziós kezelésként alkalmazott haemopoeticus őssejtátültetés (HSCT). A konszolidációs kúrák során, kizárólag a klinikai vizsgálatokban, a Vyxeos adagját 65 egység/m²/nap mennyiségre (amely 29 mg/65 mg/m² adagnak felelt meg) csökkentették az 1. és 3. napon. A 7+3 karban az első indukció során 100 mg/m²/nap citarabint alkalmaztak az 1-7. napon folyamatos infúzióban, valamint 60 mg/m²/nap daunorubicint az 1., 2. és 3. napon. A második indukciós és konszolidációs kezelés során pedig a citarabint az 1-5. napon, a daunorubicint pedig az 1. és 2. napon alkalmazták.

A randomizálás során 153 beteget a Vyxeos karba, 156 beteget pedig a 7+3 kontrollkarba soroltak. A randomizált betegek medián életkora 68 év volt (60-75 éves tartomány), 61%-uk férfi volt, a betegek 88%-ának pedig 0 és 1 közötti volt az ECOG-teljesítménystátusza. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 20%-a t-AML-ben szenvedett, 54%-uknak előzetes hematológiai rendellenesség talaján kialakult akut myeloid leukaemiájuk volt, a betegek 25%-ánál pedig, *de novo* AML alakult ki, myelodysplasiával kapcsolatos citogenetikai rendellenességekkel. A betegek 34%-át korábban hipometilációs szerrel kezelték a myelodysplasia (MDS) miatt. A betegek 54%-ánál kóros kariotípus volt jelen. A demográfiai és kiindulási betegségjellemzők általában egyensúlyban voltak a vizsgálati karok között. FLT3 mutációt a vizsgált betegek 15%-ában (43/279), NPM1 mutációt pedig a vizsgált betegek 9%-ában (25/283) mutattak ki.

Az elsődleges végpont a randomizálás dátumától a bármely okból bekövetkezett halál dátumáig mért teljes túlélés volt. A Vyxeos hatásosabbnak bizonyult az ITT populációban a teljes túlélés tekintetében a komparátor 7+3 kezelési sémához viszonyítva (1. ábra). A Vyxeos kezelési csoport medián túlélési ideje 9,56 hónap volt szemben a 7+3 kezelési csoportnál tapasztalt 5,95 hónappal (kockázati arány, 0,69, 95%-os CI = 0,52-0,90, kétoldali logaritmusos rangpróba $p = 0,005$).

A HSCT általános aránya 34% (52/153) volt a Vyxeos karban és 25% (39/156) a kontrollkarban.

1. ábra: Teljes túlélés: Kaplan–Meier-féle görbe, ITT populáció



4. táblázat A 301-es számú klinikai vizsgálat hatásossági eredményei

	Vyxeos N = 153	7+3 N = 156
Teljes túlélés		
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Kockázati arány (95% CI)	0,69 (0,52; 0,90)	
<i>p</i> -érték (kétoldalú) ^a	0,005.	
Eseménymentes túlélés		
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Kockázati arány (95% CI)	0,74 (0,58; 0,96)	
<i>p</i> -érték (kétoldalú) ^a	0,021.	
Teljes válaszarány		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Esélyhányados (95%-os CI)	1,69 (1,03; 2,78)	
<i>p</i> -érték (kétoldalú) ^b	0,040.	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Esélyhányados (95%-os CI)	1,77 (1,11; 2,81)	
<i>p</i> -érték (kétoldalú) ^b	0,016.	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; CRi = teljes válasz részleges felépüléssel

^a életkor és AML altípus szerint csoportosított sztratifikációs logaritmusos rangpróbából származó *p*-érték

^b életkor és AML altípus szerint csoportosított sztratifikációs Cochran–Mantel–Haenszel-féle próbából származó *p*-érték

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Vyxeos vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően akut myeloid leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Vyxeos formájában alkalmazott daunorubicin és citarabin farmakokinetikáját 44 mg/m^2 daunorubicint és 100 mg/m^2 citarabint 90 perces intravénás infúzióban az 1., 3. és 5. napon kapó felnőtt betegeknek vizsgálták. Az egyes gyógyszerek farmakokinetikája a teljes plazmakoncentrációkon (vagyis az enkapszulált plusz nem enkapszulált gyógyszer koncentrációin) alapult. Az 5. napon beadott dózis után az átlagos (%-os variációs együttható [CV]) maximális plazmakoncentráció (C_{max}) a daunorubicin esetében $26,0 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (32,7%), a citarabin esetében pedig $62,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (33,7%) volt. Az átlagos (%CV) görbe alatti terület (AUC) egy dózisintervallum alatt a daunorubicin esetében $637 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38,4%), a citarabin esetében pedig $1900 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (44,3%) volt.

Amikor a daunorubicint és a citarabint a Vyxeos komponenseiként alkalmazták úgy tűnt, hogy a liposzómák szabályozták a hatóanyagok szöveti eloszlását és eliminációs rátáját. Ezért miközben a nem liposzomális gyógyszerekkel kifejezetten eltérő volt a clearance (Cl), az eloszlási térfogat (V) és a terminális felezési idő ($t_{1/2}$), a Vyxeos esetében ezek a farmakokinetikai paraméterek közelítettek egymáshoz.

Az akkumulációs ráta 1,3 volt a daunorubicin és 1,4 a citarabin esetében. Az $1,3 \text{ mg}/3 \text{ mg/m}^2$ és $59 \text{ mg}/134 \text{ mg/m}^2$ (az engedélyezett ajánlott dózis 0,03-1,3-szorosa) tartományban nem volt kimutatható semmilyen időfüggő kinetika vagy jelentős eltérés a dózisarányosságtól.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat (%CV) $6,6 \text{ l}$ (36,8%) a daunorubicin és $7,1 \text{ l}$ (49,2%) a citarabin esetében. A plazmafehérje-kötődést nem vizsgálták.

Metabolizmus és biotranszformáció

A nem liposzomális daunorubicinhez és citarabinhoz hasonlóan, a Vyxeos-liposzómákból való felszabadulást követően a daunorubicin és a citarabin egyaránt nagymértékben metabolizálódik a szervezetben. A daunorubicin nagyobbrészt daunorubicinollá (aktív metabolit) alakul át, a reakciót a hepatikus és nem hepatikus aldo-ketoreduktáz és karbonilreduktáz katalizálja. A citarabin a citidin-deamináz hatására 1- β (beta)-D-arabinofuranoziluracil (AraU) elnevezésű inaktív metabolittá alakul át. A nem liposzomális daunorubicintől és citarabintól eltérően, amelyek gyorsan átalakulnak az adott metabolittá, a Vyxeos alkalmazását követően a daunorubicin és citarabin liposzómákba zárt szabad bázisok. Az 1., 3. és 5. napon 100 egység/m^2 (amely 44 mg/m^2 daunorubicinnek és 100 mg/m^2 citarabinnak felel meg) Vyxeos-t kapó 13-26 betegnél mért plazmakoncentráció-idő profilok szerint az átlagos $\text{AUC}_{\text{utolsó}}$ metabolit (daunorubicinol, illetve AraU) / anyavegyület aránya 1,79% volt a daunorubicin és 3,22% a citarabin, esetében. Ezek az értékek alacsonyabbak a nem liposzomális készítmények esetében jelentett értékeknél (~40-60% a daunorubicinol/daunorubicin és ~80% az AraU/citarabin esetében). A Vyxeos alkalmazása után tapasztalt alacsonyabb százalékos metabolit/anyavegyület arányok arra utalnak, hogy a keringésben található teljes daunorubicin és citarabin mennyiség zöme a Vyxeos liposzómákba van bezárva, ahol azok nem érhetők el a metabolizáló enzimek számára.

Elimináció

A Vyxeos felezési ideje (%CV) elhúzódó értékeket mutat: 31,5 óra (28,5%) a daunorubicin és 40,4 óra (24,2%) a citarabin esetében, tekintve, hogy a daunorubicin és a citarabin több, mint 99%-a liposzómákba zárt formában marad a plazmában. A clearance (%CV) $0,16 \text{ l/óra}$ (53,3%) a daunorubicin és $0,13 \text{ l/óra}$ (60,2%) a citarabin esetében.

A beadott daunorubicin dózis 9%-a daunorubicin és daunorubicinol formájában, a citarabin beadott dózisának 71%-a pedig citarabin és AraU formájában választódik ki a vizeletben.

Különleges betegcsoportok

Az életkor, nem, rassz, testsúly, testtömegindex és a fehérvérsejtszám nem fejtenek ki klinikailag jelentős hatást a teljes daunorubicin vagy citarabin expozícióra a dózis testfelszín területéhez történő igazítása után.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegeknél nem gyűjtöttek össze elegendő PK adatot a következtetések levonásához.

Idős populáció

A Vyxeos farmakokinetikáját 85 évesnél idősebb betegek esetében még nem vizsgálták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Májkárosodás

A teljes daunorubicin és citarabin mennyiség farmakokinetikája nem módosult a $\leq 50 \mu\text{mol/l}$ bilirubin szinttel rendelkező betegeknél. A farmakokinetikai adatok nem ismertek $50 \mu\text{mol/l}$ -nél magasabb bilirubinszint esetében.

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatokból származó adatokkal végzett populációs farmakokinetikai analízis alapján a daunorubicin, illetve a citarabin clearance-e az előzetesen fennálló enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás ($60 \text{ ml/perc} \geq \text{nak nek} \leq 89 \text{ ml/perc}$ kreatininclearance [CrCL] enyhe károsodásban, és $30 \text{ ml/perc} \geq \text{nak nek} \leq 59 \text{ ml/perc}$ kreatininclearance [CrCL] a közepesen súlyos károsodásban) esetében nem tért el jelentősen a normál kiindulási vesefunkcióval rendelkező ($\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/perc}$) betegek clearance-étől. A súlyos vesekárosodás ($\text{CrCL}: 15 \geq \text{nak nek} \leq 29 \text{ ml/perc}$, C-G) és a végstádiumú vesebetegség potenciális hatása a Vyxeos formájában beadott daunorubicin és citarabin farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont) nem ismert.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Vyxeos ismételt adagolású toxicitását patkányokon és kutyákon végzett, 28 napos felépülési időszakkal rendelkező, kétciklusos, intravénás infúziós toxicitási vizsgálatokban vizsgálták. A Vyxeos mellékhatásai minden megvizsgált dózisszintnél jelentkeztek (alacsony vagy akár nulla biztonságossági határértékek a szisztémás expozíció alapján), és általában összhangban voltak a nem liposzomális daunorubicin és/vagy citarabin esetében jelentkező ismert mellékhatásokkal, amelyek főként gastrointestinalis és hematológiai toxicitásra utaló tünetek voltak. Bár a központi idegrendszerrel és a cardiovascularis rendszerrel kapcsolatos paramétereket bevonták ezekbe a vizsgálatokba, tekintettel a megfigyelt morbiditási és mortalitási adatokra, nem állt rendelkezésre elegendő információ a Vyxeos biztonságossági farmakológiájának integrált értékeléséhez. A Vyxeos köztudottan erőteljes cardiotoxicitási potenciállal rendelkező daunorubicint és a központi idegrendszeri toxicitással közismerten összefüggésbe hozható citarabint tartalmaz.

A Vyxeos-szal nem végeztek karcinogenitási, mutagenitási, és reprodukív toxicitási vizsgálatokat.

Bár a citarabin nem karcinogén, a daunorubicin lehetségesen karcinogén hatású, ezért a Vyxeos alkalmazása potenciálisan karcinogén kockázattal jár. A daunorubicin és a citarabin egyaránt genotoxikus, ezért a Vyxeos genotoxikus kockázattal társulhat.

Az emlőtumorok magas incidenciáját figyelték meg patkányoknál egyetlen (a mg/m^2 testfelületre számított humán dózis körülbelül 1,7-szeresének megfelelő) intravénás daunorubicin adag alkalmazása után 120 nappal. A daunorubicin mutagén hatásának bizonyult *in vitro* vizsgálatokban (Ames-teszt, V79 hörcsögsejt-teszt), illetve klasztogén hatásának *in vitro* (CCRF-CEM humán lymphoblastok) és *in vivo* (egércsontvelő SCE-teszt) vizsgálatok során.

A citarabin mutagén hatásának bizonyult *in vitro* vizsgálatokban és klasztogén hatásának *in vitro* (kromoszómaaberráció és SCE humán leukocytákban) és *in vivo* (kromoszómaaberráció és SCE-teszt

rágcsáló-csontvelőben, egér mikronukleusz teszt) vizsgálatokban. A citarabin a hörcsög embriósejtek és a patkány H43 sejtek átalakulását okozta *in vitro* körülmények között.

A citarabin klasztogén hatású volt meiosisban lévő sejtekben.

A külön-külön megvizsgált citarabin és daunorubicin is teratogén és embriotoxikus hatásának bizonyult állatkísérletekben. Ezenkívül a daunorubicin kutyáknál hereatrófiához vezetett, valamint a spermatoocyta teljes aplasiájához az ondóvezetékekben, a citarabin pedig egereknél spermafej-rendellenességeket okozott. Patkányoknál a 14. gesztációs napon alkalmazott egyszeri citarabin adagok csökkentették a prenatalis és postnatalis agyméretet és a tanulási képesség tartós csökkenéséhez vezettek.

Környezeti kockázatbecslés

A környezeti kockázatbecslés során kimutatták, hogy a Vyxeos várhatóan nem rendelkezik potenciálisan perzisztens, bioakkumulatív vagy toxikus hatással a környezetre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Disztearoil-foszfátidil-kolin
Disztearoil-foszfátidil-glicerol
Koleszterin
Réz-glukonát
Trolamin (pH-beállításhoz)
Szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegek

2 év.

A feloldott szuszpenzió stabilitása az injekciós üvegben

Az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitásának igazolt időtartama 4 óra, 2-8 °C-on, álló helyzetben tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/feloldás/hígítás módja kizárja a mikrobás kontamináció kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, akkor az alkalmazás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználót terheli a felelősség.

A hígított infúziós oldat stabilitása

Az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitásának igazolt időtartama 4 óra, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/oldás/hígítás módja kizárja a mikrobás kontamináció kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, akkor az alkalmazás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználót terheli a felelősség.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti dobozában. Független helyzetben tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 ml-es injekciós üveg (1-es típusú üveg) klorobutil gumidugóval és alumíniumkupakkal, amely 44 mg daunorubicint és 100 mg citarabint tartalmaz.

A csomag 1, 2 vagy 5 injekciós üveget tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Vyxeos citotoxikus gyógyszer. Követni kell a vonatkozó speciális kezelési és ártalmatlanítási eljárásokat. A gyógyszer kizárólag egyszer használatos. A fel nem használt gyógyszert hulladékként kell kezelni a citotoxikus szerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően.

Elkészítési útmutató:

- Az adott beteg testfelszín területe alapján határozza meg a dózist és a Vyxeos injekciós üvegek számát a 4.2 pontban leírtak szerint.
- Vegye ki a hűtőszekrényből a megfelelő számú Vyxeos injekciós üveget, és hagyja 30 percig, hogy szobahőmérsékletűre (15 °C - 30 °C) melegedjenek.
- Ezután az egyes injekciós üvegek tartalmát oldja fel 19 ml injekcióhoz való steril vízzel egy 20 ml-es fecskendő segítségével, majd ezt követően azonnal indítson el egy 5 perces időzítést.
- Körkörös mozdulatokkal forgatva óvatosan keverje össze az injekciós üveg tartalmát 5 percig, és közben 30 másodpercenként finoman fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget.
- Ne melegítse fel, ne centrifugázza és ne rázza fel erőteljesen.
- Feloldás után hagyja állni 15 percig.
- A feloldott gyógyszer átlátszatlan, sötétlila, homogén diszperziós oldat kell legyen, amelyben lényegében nincsenek látható részecskék.
- Ha nem hígítja fel azonnal egy infúziós tasakba, a feloldott készítmény hűtőszekrényben tárolandó (2 °C - 8 °C között) legfeljebb 4 órán át.
- A szükséges Vyxeos oldatmennyiséget a következő képlet segítségével számolhatja ki: [szükséges térfogat (ml) = daunorubicindózis (mg/m²) × beteg BSA értéke (m²) /2,2 (mg/ml)]. Az elkészített oldatban a daunorubicin koncentrációja 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml), a citarabín pedig 100 mg/20 ml (5 mg/ml).
- Finoman fordítsa meg 5-ször az egyes injekciós üvegeket, mielőtt kiszívná belőlük a koncentrátumot a hígításhoz.
- Aszeptikus technikát alkalmazva, steril fecskendő segítségével szívja ki a kiszámított Vyxeos oldatmennyiséget az injekciós üveg(ek)ből, és fecskendezze át 500 ml, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os glukózt tartalmazó infúziós tasakba. Az injekciós üvegben maradhat gyógyszer. A fel nem használt részt dobja ki.
- Finoman fordítsa meg a tasakot az oldat összekeveréséhez. A feloldott készítmény hígítása után sötétlila, átlátszó, homogén diszperziót kapunk.
- Ha nem használják fel azonnal, a hígított infúziós oldat hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C között) tárolandó legfeljebb 4 órán át.
- A hűtőből kivett tasakot finoman fordítsa meg az oldat összekeveréséhez.

Alkalmazással kapcsolatos útmutató

- A Vyxeos-t ne keverje össze, és ne alkalmazza infúzióban más gyógyszerekkel együtt
- A Vyxeos-t folyamatos intravénás infúzióban kell beadni 90 perc alatt, infúziós pumpával, centrális vénás katéteren vagy perifériásan bevezetett centrális katéteren keresztül. **Ne használjon beépített szűrőt.**

- A gyógyszer beadása után az infúziós vezetékét öblítse át 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Ez a gyógyszer potenciális kockázatot jelenthet a környezet számára citotoxikus és antimitotikus aktivitása miatt, amely hatással lehet a reprodukciós funkcióra. A hígításhoz és beadáshoz alkalmazott összes anyagot a daganatellenes szerek hulladékkezelésére vonatkozó helyi eljárásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1308/001 1 injekciós üveg
EU/1/18/1308/002 2 injekciós üveg
EU/1/18/1308/003 5 injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. augusztus 23

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

08/2018

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található <http://www.ema.europa.eu>