1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 44 mg di daunorubicina e 100 mg di citarabina.

Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 2,2 mg/mL di daunorubicina e 5 mg/mL di citarabina incapsulate in liposomi in associazione fissa con rapporto molare 1:5.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere compattata liofilizzata di colore viola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vyxeos liposomal è indicato per il trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vyxeos liposomal deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di medicinali chemioterapici.

Vyxeos liposomal ha una posologia differente rispetto a daunorubicina e citarabina somministrate mediante iniezione e non deve essere scambiato con altri prodotti contenenti daunorubicina e/o citarabina (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La posologia di Vyxeos liposomal è basata sull'area di superficie corporea (BSA) del paziente secondo lo schema seguente:

Tabella 1: Dose e schema per Vyxeos liposomal

Terapia	Schema posologico
Prima induzione	Daunorubicina 44 mg/m² e citarabina 100 mg/m² nei giorni 1, 3 e 5
Seconda induzione	Daunorubicina 44 mg/m² e citarabina 100 mg/m² nei giorni 1 e 3
Consolidamento	Daunorubicina 29 mg/m² e citarabina 65 mg/m² nei giorni 1 e 3

Schema posologico raccomandato per l'induzione della remissione
Lo schema posologico raccomandato di Vyxeos liposomal è 44 mg/100 mg/m² somministrati per via endovenosa nell'arco di 90 minuti:

- nei giorni 1, 3 e 5 come primo ciclo della terapia di induzione;
- nei giorni 1 e 3 come ciclo successivo della terapia di induzione, se necessario.

Un successivo ciclo di induzione può essere somministrato a pazienti che non mostrano progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Per ottenere un midollo osseo di aspetto normale potrebbe essere necessario più di un ciclo di induzione. La necessità di un ulteriore ciclo di induzione viene accertata mediante una valutazione del midollo osseo dopo che il paziente si è ripreso da un precedente ciclo di terapia di induzione. Il trattamento deve proseguire fintanto che il paziente continua a trarne beneficio o fino a progressione della malattia fino a un massimo di 2 cicli di induzione.

Schema posologico raccomandato per il consolidamento
Il primo ciclo di consolidamento deve essere somministrato da 5 a 8 settimane dall'inizio dell'ultima induzione.

Lo schema posologico raccomandato di Vyxeos liposomal è 29 mg/65 mg/m² somministrati per via endovenosa nell'arco di 90 minuti:

- nei giorni 1 e 3 come cicli successivi della terapia di consolidamento, se necessario.

La terapia di consolidamento è raccomandata per i pazienti che raggiungono la remissione con recupero della conta assoluta dei neutrofili (ANC) >500/µL e della conta piastrinica maggiore di 50.000/µL in assenza di tossicità inaccettabile. Un successivo ciclo di consolidamento può essere somministrato a pazienti che non presentano progressione della malattia o tossicità inaccettabile entro un periodo di 5-8 settimane dall'inizio del primo consolidamento. Il trattamento deve proseguire fintanto che il paziente continua a trarne beneficio o fino a progressione della malattia, fino a un massimo di 2 cicli di consolidamento.

Aggiustamenti della dose raccomandati durante il trattamento
I pazienti devono essere monitorati per la risposta ematologica ed eventuali tossicità.

Se necessario, la somministrazione va posticipata o interrotta in via definitiva, come descritto di seguito.

È possibile somministrare ai pazienti una premedicazione per nausea e vomito. Prima di iniziare Vyxeos liposomal occorre valutare una terapia antiperuricemica (per es. allopurinolo).

Ipersensibilità
In caso di sintomi lievi di ipersensibilità (per es. rossore, eruzione cutanea, prurito di grado lieve), il trattamento deve essere interrotto e il paziente tenuto sotto osservazione, monitorando anche i segni vitali. Alla risoluzione dei sintomi, il trattamento deve essere ripreso lentamente dimezzando la velocità di infusione e somministrando difenidramina per via endovenosa (20-25 mg) e desametasone per via endovenosa (10 mg).

Se si manifestano sintomi moderati di ipersensibilità (per es. eruzione cutanea moderata, rossore, lieve dispnea, fastidio al torace), il trattamento deve essere interrotto somministrando difenidramina per via endovenosa (20-25 mg o equivalente) e desametasone per via endovenosa (10 mg). L'infusione non deve essere ripresa. In caso di ritrattamento, Vyxeos liposomal deve essere somministrato alla stessa dose e velocità e con premedicazione.

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità severi/potenzialmente fatali (per es. ipotensione che necessita di terapia vasopressoria, angioedema, distress respiratorio che necessita di terapia broncodilatatoria, orticaria generalizzata), occorre interrompere il trattamento somministrando difenidramina per via endovenosa (20-25 mg) e desametasone (10 mg) e aggiungendo, se indicato, epinefrina (adrenalina) o broncodilatatori. Non riprendere l'infusione né eseguire un ritrattamento.
Il trattamento con Vyxeos liposomal deve essere interrotto in via definitiva. I pazienti devono essere monitorati fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Dose saltata
Se viene saltata una dose prevista di Vyxeos liposomal, tale dose deve essere somministrata quanto prima e lo schema posologico deve essere aggiustato di conseguenza, mantenendo l'intervallo di trattamento.

Cardiotossicità
Prima di iniziare il trattamento si raccomanda una valutazione della funzione cardiaca, soprattutto in pazienti ad alto rischio di tossicità cardiaca. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di cardiomiopatia il trattamento con Vyxeos liposomal deve essere interrotto, a meno che i benefici siano superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.4).

<u>*Popolazioni speciali*</u>

Insufficienza renale
Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina [CrCL] compresa tra 60 mL/min e 89 mL/min secondo l'equazione di Cockcroft-Gault [C-G]), moderata (CrCL compresa tra 30 e 59 mL/min) o severa (CrCL <30 mL/min). Non vi sono esperienze con l'uso di Vyxeos liposomal in pazienti con malattia renale allo stadio terminale gestita con dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con un livello di bilirubina minore o uguale di 50 µmol/L. Non vi sono esperienze con l'uso di Vyxeos liposomal in pazienti con insufficienza epatica con un livello di bilirubina superiore a 50 µmol/L. In pazienti affetti da insufficienza epatica severa Vyxeos liposomal deve essere usato solo se i benefici sono superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.4).

Anziani
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età ≥65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Al di fuori delle indicazioni approvate, Vyxeos liposomal è stato valutato in pazienti pediatrici e giovani adulti di età compresa tra 1 e 21 anni con AML recidivante. In considerazione della dimensione limitata di questi studi, non è possibile concludere che i benefici del suo utilizzo siano superiori ai rischi.
I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

<u>Modo di somministrazione</u>
Vyxeos liposomal è solo per uso endovenoso. Non deve essere somministrato per via intramuscolare, intratecale o sottocutanea.

Vyxeos liposomal si somministra mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Si deve prestare attenzione a evitare l'extravasazione per prevenire il rischio di necrosi tissutale.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Storia di grave ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Altri prodotti contenenti daunorubicina e/o citarabina
Vyxeos liposomal non deve essere sostituito o inter-cambiato con altri prodotti contenenti daunorubicina e/o citarabina. A causa delle sostanziali differenze nei parametri farmacocinetici, le raccomandazioni riguardanti la dose e lo schema posologico di Vyxeos liposomal differiscono da quelle di daunorubicina cloridrato, citarabina, daunorubicina citrato liposomiale e citarabina liposomiale somministrate mediante iniezione. Occorre verificare il nome e la dose del medicinale prima della somministrazione, per evitare errori posologici.

Mielosoppressione severa
Casi di mielosoppressione severa (inclusi infezioni ed eventi emorragici fatali) sono stati riportati in pazienti dopo che avevano ricevuto una dose terapeutica di Vyxeos liposomal. In pazienti trattati con Vyxeos liposomal sono stati osservati eventi emorragici gravi o fatali, inclusi emorragie fatali del sistema nervoso centrale (SNC), associati a trombocitopenia severa. È necessario effettuare una valutazione basale delle conte ematiche e monitorare attentamente i pazienti durante il trattamento con Vyxeos liposomal per l'insorgenza di possibili complicanze cliniche dovute alla mielosoppressione. A causa della lunga emivita plasmatica di Vyxeos liposomal, il tempo al recupero dell'ANC e della conta piastrinica potrebbe essere più lungo e richiedere un monitoraggio aggiuntivo.

Durante il periodo di neutropenia profonda può essere somministrata una profilassi antinfettiva (inclusi antibatterici, antivirali, antimicotici) fino a riportare l'ANC a un livello ≥500/µL. In caso di complicanze mielosoppressive, si deve intervenire con misure di supporto appropriate come antinfettivi, fattori stimolanti le colonie, trasfusioni. Le conte ematiche devono essere monitorate regolarmente fino al recupero (vedere paragrafo 4.8).

Cardiotossicità
La cardiotossicità è un rischio noto del trattamento con antracicline. Una precedente terapia a base di antracicline (inclusi pazienti già trattati con le dosi massime cumulative raccomandate di doxorubicina o daunorubicina cloridrato), malattia cardiaca preesistente (inclusa disfunzione cardiaca), una precedente radioterapia al mediastino o l'uso concomitante di prodotti cardiotossici possono aumentare il rischio di tossicità cardiaca indotta da daunorubicina.

In due studi a braccio singolo condotti in 65 bambini con AML recidivante o refrattaria pre-trattati con antracicline e trattati con un solo ciclo di induzione (ciclo 1) di Vyxeos liposomal, sono state osservate patologie cardiache (inclusa tachicardia sinusale, prolungamento dell'intervallo QT e frazione di eiezione ridotta). Diversi altri studi a lungo termine sul trattamento a base di antracicline/antracenedione nei bambini suggeriscono che possono verificarsi cardiomiopatie congestizie con un periodo di latenza di molti anni (vedere paragrafo 4.8).

Dosi cumulative totali di daunorubicina non liposomiale superiori a 550 mg/m² sono state associate a un'aumentata incidenza di insufficienza cardiaca congestizia indotta dal trattamento. Tale limite appare inferiore (400 mg/m²) in pazienti sottoposti a radioterapia al mediastino. La relazione tra la dose cumulativa di Vyxeos liposomal e il rischio di tossicità cardiaca non è stata determinata. L'esposizione cumulativa totale di daunorubicina è riportata nella tabella seguente.

Tabella 2. Esposizione cumulativa di daunorubicina per ciclo di Vyxeos liposomal

Terapia	Daunorubicina per dose	Numero di dosi per ciclo	Daunorubicina per ciclo
Prima induzione	44 mg/m²	3	132 mg/m²
Seconda induzione	44 mg/m²	2	88 mg/m²
Ogni consolidamento	29 mg/m²	2	58 mg/m²

Si raccomanda una valutazione cardiaca basale con un elettrocardiogramma (ECG) e un'angiografia con radionuclidi multi-gated (MUGA) o un'ecocardiografia (ECO), soprattutto nei pazienti che presentano fattori di rischio per una maggiore tossicità cardiaca. La funzione cardiaca deve essere monitorata attentamente.

In pazienti con compromissione della funzione cardiaca, il trattamento con Vyxeos liposomal deve essere interrotto a meno che il beneficio di iniziare o proseguire il trattamento sia superiore al rischio (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Avvertenza relativa alla gravidanza/donne in età fertile
Le pazienti devono essere informate di evitare una gravidanza durante il trattamento con Vyxeos liposomal. I pazienti di sesso maschile e le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Vyxeos liposomal (vedere paragrafo 4.6).

Reazioni di ipersensibilità
Con daunorubicina e citarabina sono state segnalate reazioni -gravi di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche.

Se si manifestano sintomi moderati di ipersensibilità (per es. eruzione cutanea moderata, rossore, lieve dispnea, fastidio al torace), il trattamento deve essere interrotto somministrando difenidramina per via endovenosa (20-25 mg o equivalente) e desametasone per via endovenosa (10 mg), senza riprendere l'infusione. In caso di ritrattamento, Vyxeos liposomal deve essere somministrato alla stessa dose e velocità e con premedicazione.

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità severi/potenzialmente fatali (per es. ipotensione che necessita di terapia vasopressoria, angioedema, distress respiratorio che necessita di terapia broncodilatatoria, orticaria generalizzata), si deve interrompere il trattamento somministrando difenidramina per via endovenosa (20-25 mg) e desametasone (10 mg) e aggiungendo, se indicato, epinefrina (adrenalina) o broncodilatatori. Non riprendere l'infusione né eseguire un ritrattamento. Il trattamento con Vyxeos liposomal deve essere interrotto in via definitiva. I pazienti devono essere monitorati fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Necrosi tissutale
Daunorubicina è stata associata a necrosi tissutale locale nel punto di extravasazione del medicinale. Negli studi clinici su Vyxeos liposomal si è verificato un evento di extravasazione, ma non è stata osservata necrosi. Si deve fare attenzione per evitare l'extravasazione del medicinale durante la somministrazione di Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal deve essere somministrato solo per via endovenosa. Non somministrare per via intramuscolare, intratecale o sottocutanea (vedere paragrafo 4.2).

Valutazione della funzionalità epatica e renale
L'insufficienza epatica può aumentare il rischio di tossicità associata a daunorubicina e citarabina. Si raccomanda una valutazione della funzionalità epatica mediante esami standard di laboratorio da effettuarsi prima della somministrazione di Vyxeos liposomal e periodicamente durante il trattamento. Non vi sono esperienze con l'uso di Vyxeos liposomal in pazienti con bilirubina sierica al basale superiore a 50 µmol/L al basale o malattia renale in stadio terminale gestita con dialisi. In pazienti con

insufficienza epatica severa, Vyxeos liposomal deve essere usato solo se i benefici sono superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.2).

Esami di laboratorio
Vyxeos liposomal può indurre iperuricemia secondaria a una rapida lisi delle cellule leucemiche. In caso di iperuricemia occorre monitorare i livelli ematici di acido urico istituendo una terapia appropriata.

Storia di malattia di Wilson o altro disturbo da accumulo di rame
Ogni flaconcino contiene 100 mg di rame gluconato corrispondenti a 14 mg di rame elementare. In pazienti con pregressa malattia di Wilson o altro disturbo da accumulo di rame, Vyxeos liposomal deve essere usato solo se i benefici sono superiori ai rischi (vedere paragrafo 6.1). Nei pazienti con segni o sintomi di tossicità acuta da rame, Vyxeos liposomal deve essere interrotto.

Effetto immunosoppressivo/Aumentata suscettibilità alle infezioni
La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati a pazienti immunocompromessi per via di agenti chemioterapici potrebbe provocare infezioni gravi o fatali. Nei pazienti trattati con Vyxeos liposomal si deve evitare la vaccinazione con vaccini vivi. È possibile somministrare vaccini inattivati, tuttavia la risposta a questi vaccini potrebbe risultare ridotta.

Mucosite gastrointestinale e diarrea
Si deve tenere in considerazione che l'assorbimento di medicinali concomitanti per uso orale può essere influenzato in misura considerevole da mucosite gastrointestinale e/o diarrea, eventi che si verificano di frequente in associazione a chemioterapia intensiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Vyxeos liposomal. Si prevede che la somministrazione di daunorubicina e citarabina nella formulazione liposomiale di Vyxeos liposomal riduca la possibilità di interazioni poiché le concentrazioni sistemiche di daunorubicina libera e citarabina libera sono notevolmente inferiori rispetto a quando somministrate nella formulazione non liposomiale.

Agenti cardiotossici
L'uso concomitante di agenti cardiotossici può aumentare il rischio di tossicità cardiaca. L'uso di Vyxeos liposomal in pazienti precedentemente trattati con doxorubicina aumenta il rischio di cardiotossicità (vedere paragrafo 4.4). Non somministrare Vyxeos liposomal in associazione con altri agenti cardiotossici a meno che la funzione cardiaca del paziente venga attentamente monitorata.

Agenti epatotossici
I medicinali epatossici possono compromettere la funzionalità epatica e aumentare la tossicità. Poiché daunorubicina viene metabolizzata dal fegato, alterazioni della funzionalità epatica indotte da terapie concomitanti possono influenzare il metabolismo, la farmacocinetica, l'efficacia terapeutica e/o la tossicità di Vyxeos liposomal (vedere paragrafo 5.2). Se Vyxeos liposomal viene somministrato in concomitanza con agenti epatotossici, la funzionalità epatica deve essere monitorata più di frequente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne potenzialmente fertili devono evitare una gravidanza durante il trattamento con Vyxeos liposomal. Le donne potenzialmente fertili devono usare misure contraccettive efficaci nel corso del trattamento, o durante il trattamento di un partner maschile. Le donne potenzialmente fertili non devono essere sottoposte a trattamento fintanto che non viene esclusa una gravidanza.

Le donne potenzialmente fertili devono eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Vyxeos liposomal. I pazienti di sesso maschile e le loro partner potenzialmente fertili, e le pazienti

di sesso femminile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Vyxeos liposomal.

Gravidanza
Non esistono dati relativi all'uso di Vyxeos liposomal in donne in gravidanza. Sulla base dei risultati di studi su animali e in base al suo meccanismo d'azione, Vyxeos liposomal non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento e giustifichino il potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Se il medicinale viene usato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con Vyxeos liposomal, occorre informarla del potenziale rischio per il feto. In ogni caso si raccomanda di eseguire un esame cardiologico e una conta ematica in feti e neonati con madri trattate con Vyxeos liposomal durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se Vyxeos liposomal sia escreto nel latte materno. A causa del potenziale di Vyxeos liposomal di provocare reazioni avverse gravi nei bambini allattati al seno, si devono informare le madri di non allattare al seno durante la terapia con Vyxeos liposomal.

Fertilità
In base ai dati ottenuti da studi su animali, il trattamento con Vyxeos liposomal può compromettere la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vyxeos liposomal altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Con l'uso di Vyxeos liposomal sono stati riferiti stanchezza e capogiri. Pertanto i pazienti devono essere informati di prestare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequenti sono state ipersensibilità, inclusi eruzione cutanea (66,9%), neutropenia febbrile (63,5%), edema (52,3%), diarrea/colite (49,9%), mucosite (49,9%), stanchezza (46,4%), dolore muscoloscheletrico (44,5%), dolore addominale (36,3%), appetito ridotto (33,9%), tosse (33,9%), cefalea (32,3%), brividi (31,2%), aritmia (30,4%), piressia (29,6%), disturbi del sonno (25,1%) e ipotensione (23,7%).

Le ADR più gravi e più frequenti sono state infezione (58,7%), cardiotossicità (18,7%) ed emorragia (13,1%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse
Le ADR sono riportate nella categoria appropriata della tabella sottostante, in base alla frequenza più alta osservata nei principali studi clinici.

Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Per la classificazione delle ADR di grado 3-5 è disponibile un elenco completo del National Cancer Institute (NCI) (Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi [CTCAE]). La tossicità è classificata come lieve (grado 1), moderata (grado 2), severa (grado 3) o potenzialmente fatale (grado 4), con parametri specifici in base al sistema e all'organo interessato. Il decesso (grado 5) viene usato per alcuni dei criteri per indicare una fatalità.

Tabella 3. ADR riportate negli studi clinici su pazienti trattati con Vyxeos liposomal (n=375)

Classificazione per sistemi e organi	ADR/Frequenza (%)	ADR di grado 3-5/Frequenza (%)
Infezioni ed infestazioni	**Molto comune** Infezione (78,1)	**Molto comune** Infezione (58,7)
Patologie del sistema emolinfopoietico	**Molto comune** Neutropenia febbrile (63,5) **Comune** Trombocitopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anemia (3,2)	**Molto comune** Neutropenia febbrile (62,4) **Comune** Trombocitopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anemia (2,1)
Disturbi del sistema immunitario	**Molto comune** Ipersensibilità (inclusa eruzione cutanea) (66,9)	**Comune** Ipersensibilità (inclusa eruzione cutanea) (9,1)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	**Comune** Sindrome da lisi tumorale (7,5)	**Comune** Sindrome da lisi tumorale (2,7)
Disturbi psichiatrici	**Molto comune** Disturbi del sonno (25,1) Ansia (17,3) Delirium (15,5)	**Comune** Delirium (2,4) **Non comune** Disturbi del sonno (0,5)
Patologie del sistema nervoso	**Molto comune** Cefalea (32,3) Capogiro (23,2)	**Comune** Cefalea (1,1) **Non comune** Capogiro (0,8)
Patologie dell'occhio	**Molto comune** Compromissione della visione (10,4)	**Non comune** Compromissione della visione (0,3)
Patologie cardiache	**Molto comune** Cardiotossicità (72) Aritmia[a] (30,4) Dolore al petto (17,6)	**Molto comune** Cardiotossicità (18,7) **Comune** Aritmia[a] (4,3) Dolore al petto (1,9)
Patologie vascolari	**Molto comune** Emorragia (69,1) Ipotensione (23,7) Ipertensione (17,3)	**Molto comune** Emorragia (13,1) **Comune** Ipertensione (6,9) Ipotensione (4,5)

Classificazione per sistemi e organi	ADR/Frequenza (%)	ADR di grado 3-5/Frequenza (%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	**Molto comune** Dispnea (36,5) Tosse (33,9) Versamento della pleura (13,9)	**Molto comune** Dispnea (13,1) **Non comune** Versamento della pleura (0,8)
Patologie gastrointestinali	**Molto comune** Nausea (51,7) Diarrea/colite (49,9) Mucosite (49,9) Stipsi (42,7) Dolore addominale (36,3) Appetito ridotto (33,9) Vomito (27,7) **Comune** Dispepsia (9,6)	**Comune** Diarrea/colite (6,1) Dolore addominale (2,9) Mucosite (2,1) Appetito ridotto (1,6) Stipsi (1,1) Nausea (1,1) **Non comune** Dispepsia (0,5) Vomito (0,3)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	**Molto comune** Prurito (17,3) Iperidrosi (10,1) **Comune** Sudorazioni notturne (8,3) Alopecia (3,2) **Non comune** Eritrodisestesia palmo-plantare (0,8)	**Non comune** Iperidrosi (0,3)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	**Molto comune** Dolore muscolo-scheletrico (44,5)	**Comune** Dolore muscolo-scheletrico (5,1)
Patologie renali e urinarie	**Molto comune** Insufficienza renale (10,4)	**Comune** Insufficienza renale (6,4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	**Molto comune** Edema (52,3) Stanchezza (46,4) Brividi (31,2) Piressia (29,6)	**Molto comune** Stanchezza (10,4) **Comune** Piressia (3,2) Edema (2,7) **Non comune** Brividi (0,3)

[a] Il termine aritmia include fibrillazione atriale e bradicardia, e l'aritmia più comunemente segnalata è stata la tachicardia.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Infezioni
A causa della neutropenia riscontrata con Vyxeos liposomal, le ADR molto comuni includono infezioni di vario tipo. Le ADR gravi di tipo infettivo osservate più frequentemente nella popolazione degli studi clinici sono state polmonite, sepsi e batteriemia. L'incidenza di eventi infettivi è stata del 78,1%; l'incidenza di eventi infettivi non gravi è stata del 73,1%, l'incidenza di eventi infettivi gravi è stata del 28,5%; l'incidenza di infezioni che hanno comportato l'interruzione del trattamento è stata dello 0,5%. L'incidenza di infezioni fatali è stata del 6,9%. Le infezioni fatali sviluppate dai pazienti sono state sepsi e polmonite (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia
A causa della trombocitopenia riscontrata con Vyxeos liposomal, negli studi clinici sono stati osservati eventi emorragici di vario tipo, fra i quali l'epistassi è stato il più comune, e per la maggioranza sono stati considerati non gravi (29,1%). L'incidenza di eventi emorragici è stata del 69,1%; l'incidenza di eventi emorragici non gravi è stata del 67,2%; l'incidenza di eventi emorragici gravi è stata del 5,6%; l'incidenza di emorragia che ha comportato l'interruzione del trattamento è stata pari a 0. L'incidenza di emorragie fatali è stata del 2,1%. In pazienti trattati con Vyxeos liposomal sono stati osservati eventi emorragici gravi o fatali, incluse emorragie fatali del SNC, associati a trombocitopenia severa (vedere paragrafo 4.4).

Cardiotossicità
Negli studi clinici su Vyxeos liposomal sono state osservate tossicità cardiache. Le ADR gravi più frequentemente segnalate sono state la riduzione della frazione di eiezione e l'insufficienza cardiaca congestizia. La cardiotossicità è un rischio noto del trattamento con antracicline. L'incidenza della totalità degli eventi di cardiotossicità è stata del 72,0%; l'incidenza di eventi non gravi di cardiotossicità è stata del 68,5%; l'incidenza di eventi gravi di cardiotossicità è stata del 9,1%; l'incidenza di cardiotossicità che ha comportato l'interruzione del trattamento è stata dello 0,5%. L'incidenza di eventi fatali di cardiotossicità è risultata pari allo 0,5%. L'arresto cardiaco è stato segnalato come evento fatale in un paziente, il quale ha sviluppato trombocitopenia e neutropenia che hanno contribuito all'arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità
Le reazioni di ipersensibilità sono risultate ADR molto comuni negli studi clinici con Vyxeos liposomal. Le ADR di ipersensibilità più frequentemente riportate, e per la maggior parte non gravi, sono state eruzione cutanea (38,9%). L'incidenza di tutti gli eventi di ipersensibilità è stata del 66,9%; l'incidenza degli eventi non gravi di ipersensibilità è stata del 66,4% di cui al 38,9% eruzione cutanea; l'incidenza degli eventi gravi di ipersensibilità è stata dell'1,1%; la frequenza di eventi di ipersensibilità che hanno comportato l'interruzione del trattamento è stata pari a 0. La frequenza degli eventi fatali di ipersensibilità è risultata pari a 0 (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Il profilo di sicurezza di Vyxeos liposomal in 38 pazienti pediatrici con AML recidivante nello studio AAML 1421 è risultato in generale simile a quello osservato nell'indicazione approvata negli adulti con AML appena trattata con Vyxeos liposomal (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, nello studio AAML 1421 gli eventi avversi osservati nei pazienti pediatrici, diversi o più severi di quelli osservati negli adulti (riconoscendo le limitazioni dei confronti tra studi) includevano eruzione cutanea maculo-papulare (47,4%), prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma (28,9%), insorgenza precoce di cardiotossicità (definita come riduzione > 10% della LVEF fino a una LVEF finale < 50%; 21,0%), ipokaliemia severa (13,2%), iperglicemia (7,9%) e ALT aumentata (7,9%). È stata osservata ipertensione nel 18,2% di questi pazienti pediatrici.

Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici che superino la durata dello studio (26 mesi). Pertanto, non sono disponibili dati di sicurezza nei pazienti pediatrici riguardo alla cardiotossicità a lungo termine di Vyxeos liposomal, inclusa la cardiotossicità a lungo termine quando utilizzato a dosi superiori alla dose massima cumulativa di antracicline nel corso della vita. Non sono disponibili dati relativi agli effetti del trattamento con Vyxeos liposomal sulla crescita e sulla maturazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono esperienze specifiche nella gestione del sovradosaggio nei pazienti. In caso di sovradosaggio, si prevede un'esacerbazione delle reazioni avverse associate a Vyxeos liposomal e occorre fornire una terapia di supporto (inclusi antinfettivi, trasfusioni di sangue e piastrine, fattori stimolanti le colonie e terapia intensiva, se necessario) fino alla ripresa del paziente. Osservare attentamente il paziente nel corso del tempo per eventuali segni di cardiotossicità e fornire una terapia di supporto appropriata come clinicamente indicato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, combinazioni di agenti antineoplastici, citarabina e daunorubicina, codice ATC: L01XY01.

Meccanismo d'azione
Vyxeos liposomal è una formulazione liposomiale di una associazione fissa di daunorubicina e citarabina in rapporto molare 1:5. È stato dimostrato sia *in vitro* sia *in vivo* che il rapporto molare 1:5 massimizza l'attività antitumorale sinergica nella AML.

Daunorubicina esplica un'attività antimitotica e citotossica formando complessi con il DNA, inibendo l'attività della topoisomerasi II e delle DNA polimerasi, influenzando la regolazione dell'espressione genica e inducendo la produzione di radicali liberi che danneggiano il DNA.

Citarabina è un agente antineoplastico fase specifico del ciclo cellulare, che colpisce le cellule solo nella fase S della divisione cellulare. All'interno della cellula, citarabina viene convertita in citarabina-5-trifosfato (ara-CTP), che è il metabolita attivo. Il meccanismo d'azione non è completamente noto, ma sembra che ara-CTP agisca primariamente attraverso l'inibizione della sintesi del DNA. Anche l'incorporazione nel DNA e nel RNA potrebbe contribuire alla citotossicità della citarabina. In coltura, citarabina è citotossica per le cellule di mammifero in proliferazione.

Dopo l'infusione endovenosa, i liposomi di Vyxeos liposomal presentano un'emivita plasmatica prolungata, con oltre il 99% di daunorubicina e di citarabina presenti nel plasma che resta incapsulato nei liposomi. Vyxeos liposomal fornisce alle cellule leucemiche una associazione sinergica di daunorubicina e citarabina per un periodo prolungato. In base ai dati sugli animali, i liposomi di Vyxeos liposomal si accumulano e permangono in concentrazione elevata nel midollo osseo, dove vengono inglobati in via preferenziale dalle cellule leucemiche in un processo di fagocitosi attiva. In topi leucemici, i liposomi vengono inglobati dalle cellule leucemiche in misura maggiore rispetto alle cellule del midollo osseo normale. Dopo l'internalizzazione, i liposomi di Vyxeos liposomal vanno incontro a degradazione rilasciando daunorubicina e citarabina nell'ambiente intracellulare e consentendo ai medicinali di svolgere la loro attività antineoplastica sinergica.

Efficacia e sicurezza clinica
L'efficacia di Vyxeos liposomal in adulti per il trattamento dell'AML di nuova diagnosi è stata valutata in un unico studio clinico controllato (studio 301), mentre l'efficacia di Vyxeos liposomal in pazienti pediatrici per il trattamento dell'AML recidivante è stata valutata in un unico studio clinico AAML 1421.

Studio 301 su pazienti con AML ad alto rischio non trattata
Lo studio 301, uno studio di superiorità di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, ha valutato Vyxeos liposomal rispetto a una associazione standard di citarabina e daunorubicina (7+3) in 309 pazienti di età compresa tra 60 e 75 anni che presentavano AML ad alto rischio non trattata. Nello studio sono stati inclusi i pazienti con i seguenti sottotipi di AML: AML correlata a terapia (t-AML), AML con sindrome mielodisplastica (MDS AML) e AML con leucemia mielomonocitica cronica (CMMoL AML), con storia documentata di MDS o CMMoL prima della trasformazione in AML, e AML *de novo* con alterazioni cariotipiche caratteristiche di mielodisplasia (secondo i criteri OMS 2008).

Lo studio prevedeva 2 fasi: 1) una Fase di trattamento durante la quale i pazienti hanno ricevuto fino a 2 cicli di induzione e 2 cicli di consolidamento e 2) una Fase di follow-up, iniziata 30 giorni dopo l'ultimo ciclo di induzione o consolidamento e proseguita fino a un massimo di 5 anni dalla randomizzazione. Il numero di induzioni e consolidamenti ricevuti da un paziente dipendeva dalla Risposta Completa (CR) o dalla Risposta Completa con recupero incompleto (CRi), confermata alla valutazione del midollo osseo. Solo negli studi clinici, Vyxeos liposomal 100 unità/m²/die (equivalente a 44 mg/100 mg/m²) è stato somministrato per via endovenosa nell'arco di 90 minuti nei giorni 1, 3 e 5 per la prima induzione e nei giorni 1 e 3 per i pazienti che necessitavano di una seconda induzione. Una seconda induzione era altamente raccomandata per i pazienti che non ottenevano una CR o CRi nel primo ciclo di induzione ed era obbligatoria per i pazienti che raggiungevano una riduzione dei blasti superiore al 50%. La terapia post-remissione con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) era consentita in sostituzione della chemioterapia di consolidamento o dopo chemioterapia di consolidamento. Per i cicli di consolidamento, solo negli studi clinici, la dose di Vyxeos liposomal è stata ridotta a 65 unità/m²/die (equivalente a 29 mg/65 mg/m²) nei giorni 1 e 3. Nel braccio 7+3, la prima induzione è consistita di 100 mg/m²/die di citarabina somministrata mediante infusione continua nei giorni 1-7 e di 60 mg/m²/die di daunorubicina nei giorni 1, 2 e 3, mentre per la seconda induzione e il consolidamento citarabina è stata somministrata nei giorni 1-5 e daunorubicina è stata somministrata nei giorni 1 e 2.

I pazienti randomizzati a Vyxeos liposomal sono stati 153, quelli randomizzati al braccio di controllo 7+3 sono stati 156. I pazienti randomizzati presentavano un'età mediana di 68 anni (range 60-75 anni), il 61% era di sesso maschile e l'88% aveva un indice di performance ECOG pari a 0-1. Al basale, il 20% presentava t-AML, il 54% AML con un pregresso disturbo ematologico e il 25% AML *de novo* con anomalie citogenetiche correlate a mielodisplasia; il 34% era stato trattato in precedenza con un agente ipometilante per la MDS; il 54% presentava un cariotipo avverso. Le caratteristiche demografiche e basali della malattia erano generalmente bilanciate tra i bracci di studio. La mutazione FLT3 è stata individuata nel 15% (43/279) dei pazienti valutati e la mutazione NPM1 è stata individuata nel 9% (25/283) dei pazienti valutati.

L'endpoint primario era la sopravvivenza globale misurata dalla data di randomizzazione al decesso per qualsiasi causa. Nella popolazione ITT Vyxeos liposomal ha dimostrato superiorità in termini di sopravvivenza globale rispetto al regime di trattamento 7+3 con il comparatore (Figura 1). La sopravvivenza mediana per il gruppo trattato con Vyxeos liposomal è stata di 9,56 mesi rispetto a 5,95 mesi per il gruppo di trattamento 7+3 (Hazard Ratio = 0,69, IC 95%= 0,52, 0,90, test dei ranghi logaritmici bilaterale p = 0,005).

La percentuale complessiva di HSCT è stata del 34% (52/153) nel braccio di trattamento con Vyxeos liposomal e del 25% (39/156) nel braccio di controllo.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale, popolazione ITT

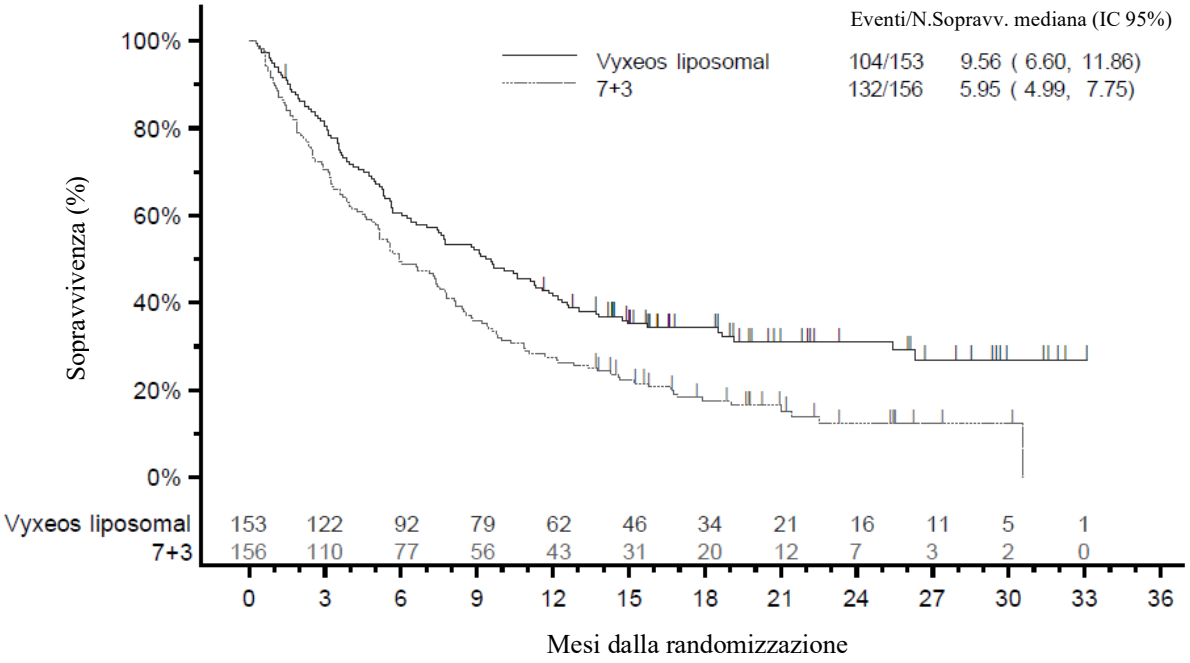

Tabella 4. Risultati di efficacia per lo studio 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Sopravvivenza globale		
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Hazard ratio (IC 95%)	0,69 (0,52, 0,90)	
Valore di p (bilaterale)[a]	0,005	
Sopravvivenza libera da eventi		
Sopravvivenza mediana, mesi (IC 95%)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Hazard ratio (IC 95%)	0,74 (0,58, 0,96)	
Valore di p (bilaterale) [a]	0,021	
Tasso di risposta completa		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds ratio (IC 95%)	1,69 (1,03, 2,78)	
Valore di p (bilaterale) [b]	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds ratio (IC 95%)	1,77 (1,11, 2,81)	
Valore di p (bilaterale) [b]	0,016	

Abbreviazioni: IC= intervallo di confidenza; CR= risposta completa; CRi= risposta completa con recupero incompleto

[a] Valore di p risultante dal test dei ranghi logaritmici con stratificazione per età e sottotipo di AML

[b] Valore di p risultante dal test di Cochran-Mantel-Haenszel con stratificazione per età e sottotipo di AML

Follow-up a 60 mesi

Il tasso di sopravvivenza globale a 60 mesi era superiore per il braccio di trattamento con Vyxeos liposomal (18%) rispetto al braccio di trattamento 7+3 (8%); l'Hazard ratio era 0,70, IC 95% = 0,55, 0,91.

Popolazione pediatrica

AML recidivante
L'efficacia di Vyxeos liposomal in monoterapia è stata valutata in uno studio di fase 1/2, a braccio singolo (AAML 1421) condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di Vyxeos liposomal in 38 pazienti pediatrici e giovani adulti di età compresa tra 1 e 21 anni con AML nella prima recidiva. Il trattamento dello studio consisteva in un ciclo di induzione di Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m^2 somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti nei giorni 1, 3 e 5, seguito da fludarabina, citarabina e G-CSF (FLAG) per il ciclo 2. L'età mediana dei pazienti era 11 anni (range 1-21 anni). Otto (21%) pazienti erano di età compresa tra 18 e 21 anni. I pazienti trattati con > 450 mg/m^2 di equivalenti della daunorubicina sono stati esclusi dallo studio.

L'endpoint primario era il tasso di risposta complessiva (definita come CR o CRp) dopo Vyxeos liposomal (ciclo 1) seguito da FLAG (ciclo 2). Il tasso di risposta complessiva è stato del 68% (IC Clopper-Pearson 90%: 53%-80%). Dopo il ciclo 1, 16 (43%) pazienti avevano una risposta al trattamento di CR + CRp, inclusi 14 (38%) pazienti che avevano raggiunto una CR e in base ai 7 soggetti con dati disponibili relativi alla recidiva, la durata mediana della CR è stata di 284 giorni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di daunorubicina e citarabina somministrate come Vyxeos liposomal sono state valutate in pazienti adulti che hanno ricevuto daunorubicina alla dose di 44 mg/m² e citarabina alla dose di 100 mg/m² somministrate mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti nei giorni 1, 3 e 5. La farmacocinetica di ciascun medicinale era basata sulle concentrazioni plasmatiche totali (ossia medicinale incapsulato più medicinale non incapsulato). Dopo la dose somministrata il giorno 5, la media (coefficiente di variazione [CV] in %) delle concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) è risultata pari a 26,0 (32,7%) mcg/mL per daunorubicina e 62,2 (33,7%) mcg/mL per citarabina. La media (%CV) dell'area sotto la curva (AUC) durante un intervallo di somministrazione è stata di 637 (38,4%) mcg.h/mL per daunorubicina e di 1.900 (44,3%) mcg.h/mL per citarabina.

Quando daunorubicina e citarabina vengono somministrate come componenti di Vyxeos liposomal, i liposomi sembrano controllare la loro distribuzione nei tessuti e i rispettivi tassi di eliminazione. Pertanto, mentre i medicinali non liposomiali presentano notevoli differenze di clearance (CL), volume di distribuzione (V) ed emivita terminale ($t_{1/2}$), Vyxeos liposomal determina la convergenza di questi parametri farmacocinetici.

Il rapporto di accumulo è risultato di 1,3 per daunorubicina e di 1,4 per citarabina. Non sono emerse evidenze di cinetiche tempo-dipendenti o di deviazioni maggiori dalla proporzionalità della dose nell'intervallo di 1,3 mg/3 mg per m² e 59 mg/134 mg per m² (da 0,03 a 1,3 volte la dose raccomandata approvata).

Distribuzione
Il volume di distribuzione (%CV) è risultato di 6,6 L (36,8%) per daunorubicina e di 7,1 L (49,2%) per citarabina. La capacità di legame con le proteine plasmatiche non è stata valutata.

Metabolismo e biotrasformazione
Analogamente a daunorubicina e citarabina non liposomiali, successivamente al rilascio dai liposomi di Vyxeos liposomal, sia daunorubicina sia citarabina vengono estesamente metabolizzate nell'organismo. Daunorubicina è perlopiù catalizzata dalla aldo-cheto reduttasi e dalla carbonil reduttasi epatiche e non epatiche nel metabolita attivo daunorubicinolo. Citarabina è metabolizzata dalla citidina deaminasi nel metabolita inattivo 1-β (beta)-D-arabinofuranosiluracile (AraU). A differenza di daunorubicina e di citarabina non liposomiali, che vengono rapidamente metabolizzate nei rispettivi metaboliti, dopo la somministrazione di Vyxeos liposomal daunorubicina e citarabina sono basi libere incapsulate in liposomi. I profili concentrazione plasmatica-tempo ottenuti da 13 a 26 pazienti trattati con Vyxeos liposomal 100 unità/m² (equivalenti a 44 mg/m² di daunorubicina e 100 mg/m² di citarabina) nei giorni 1, 3 e 5 evidenziano rapporti medi AUC_{ult} metabolita:sostanza madre per daunorubicinolo:daunorubicina e AraU:citarabina rispettivamente

dell'1,79% e del 3,22%, inferiori a quelli tipicamente riportati per prodotti non-liposomiali, ~40-60% per daunorubicinolo:daunorubicina e ~80% per AraU:citarabina. Le più basse percentuali dei rapporti metabolita: sostanza madre successivamente alla somministrazione di Vyxeos liposomal indicano che la maggioranza di daunorubicina e di citarabina totali in circolo è intrappolata nei liposomi di Vyxeos liposomal, dove sono inaccessibili a enzimi metabolizzanti i medicinali.

Eliminazione
Vyxeos liposomal presenta un'emivita prolungata (%CV) di 31,5 h (28,5%) per daunorubicina e 40,4 h (24,2%) per citarabina con una percentuale superiore al 99% di daunorubicina e di citarabina plasmatiche che restano incapsulate nei liposomi. La clearance (%CV) è pari a 0,16 L/h (53,3%) per daunorubicina e a 0,13 L/h (60,2%) per citarabina.

L'escrezione urinaria di daunorubicina e di daunorubicinolo rappresenta il 9% della dose somministrata di daunorubicina e l'escrezione urinaria di citarabina e di AraU rappresenta il 71% della dose somministrata di citarabina.

Popolazioni speciali
In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla clearance e sui parametri di volume di daunorubicina e citarabina in base a età (1-81 anni), sesso, razza, peso corporeo, indice di massa corporea e conta dei globuli bianchi.

Popolazione pediatrica
Le esposizioni medie normalizzate per la dose di daunorubicina e citarabina osservate in pazienti pediatrici dopo 59 mg/135 mg/m^2 erano sovrapponibili a quelle di daunorubicina e citarabina dopo 44 mg/100 mg/m^2 negli adulti.

Popolazione anziana
La farmacocinetica di Vyxeos liposomal in pazienti di età >85 anni non è stata ancora valutata. Non ci sono dati disponibili.

Insufficienza renale
Da uno studio dedicato alla valutazione dell'impatto dell'insufficienza renale da moderata a severa sulla farmacocinetica di Vyxeos liposomal e da un'analisi di farmacocinetica di popolazione con dati di studi clinici su pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata non sono state osservate differenze significative nella clearance di daunorubicina o citarabina in pazienti con insufficienza renale preesistente di grado lieve, moderato o severo rispetto a pazienti con funzionalità renale normale al basale. Gli effetti potenziali della malattia renale in stadio terminale gestita con dialisi sulla farmacocinetica di daunorubicina e di citarabina somministrate come Vyxeos liposomal non sono noti (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica
La farmacocinetica di daunorubicina e di citarabina totali non sono risultate alterate in pazienti con bilirubina ≤50 µmol/L. La farmacocinetica in pazienti con bilirubina superiore a 50 µmol/L non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità a dosi ripetute di Vyxeos liposomal è stata valutata in studi di tossicità su ratti e cani con due cicli di infusioni endovenose intervallati da periodi di recupero di 28 giorni. A tutti i livelli di dose (margini di sicurezza nulli o bassi, in base alle esposizioni sistemiche) si sono verificati effetti avversi a Vyxeos liposomal generalmente in linea con quelli documentati per daunorubicina e/o citarabina non liposomiali, inclusi principalmente reperti gastrointestinali ed ematologici. Benché i parametri relativi al sistema nervoso centrale (SNC) e all'apparato cardiovascolare fossero inclusi in questi studi, a fronte della morbilità e della mortalità osservate, le informazioni raccolte non erano sufficienti ai fini di condurre una valutazione integrata della farmacologia di sicurezza di Vyxeos liposomal.

Non sono stati condotti studi su Vyxeos liposomal tesi a indagare la genotossicità, la carcinogenicità e la tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tuttavia, sono disponibili studi condotti sui singoli agenti.

Genotossicità
Citarabina o il suo metabolita attivo Ara-C sono risultati mutageni (test di mutagenicità batterica) e clastogeni sia *in vitro* (aberrazioni cromosomiche e scambi tra cromatidi fratelli [SCE] nei leucociti umani) sia *in vivo* (aberrazioni cromosomiche e test SCE nei roditori). Citarabina ha causato la trasformazione di cellule embrionali di criceto e cellule H43 di ratto *in vitro* ed è risultata clastogena nei confronti di cellule in meiosi. Daunorubicina è risultata mutagena (test di mutagenicità batterica, test su cellule di criceto V79) e clastogena sia *in vitro* (linfoblasti umani CCRF–CEM) sia *in vivo* (test SCE su midollo osseo di topo).

Carcinogenità
Non sono stati identificati studi con citarabina. I dati pubblicati relativi ad Ara-C, il metabolita attivo di citarabina, non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità. I dati pubblicati relativi a daunorubicina suggeriscono possibile tumorigenicità nei ratti dopo una singola dose di 5 o 10 mg/kg (da 0,68 a 1,4 volte l'RHD *"dose raccomandata nell'uomo"* su base mg/m^2). Il gruppo di lavoro IARC (IARC 2000) ha classificato daunorubicina nel gruppo 2B (possibilmente cancerogeno per l'uomo).

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo
Citarabina è risultata embriotossica nei topi e teratogena nei topi e nei ratti quando somministrata durante l'organogenesi. Citarabina ha inoltre causato anomalie della testa degli spermatozoi nei topi e compromissione della spermatogenesi nei ratti. Una singola dose di citarabina somministrata a esemplari femmina di ratto, al 14° giorno di gestazione, ha determinato una riduzione delle dimensioni pre- e postnatali del cervello e ha provocato una compromissione permanente dell'abilità di apprendimento. Daunorubicina è risultata embriotossica e ha provocato malformazioni fetali quando somministrata durante il periodo dell'organogenesi nei ratti. Daunorubicina ha causato atrofia testicolare e aplasia totale degli spermatociti nei tubuli seminiferi nei cani.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment*, ERA)
In base alla valutazione del rischio ambientale, non si prevede che Vyxeos liposomal presenti un potenziale di persistenza, bioaccumulazione o tossicità per l'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Distearoilfosfatidilcolina
Distearoilfosfatidilglicerolo
Colesterolo
Rame gluconato
Trolamina (per la correzione del pH)
Saccarosio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi:
30 mesi.

Stabilità della sospensione ricostituita nel flaconcino
La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 ore alla temperatura di 2 °C–8 °C se i flaconcini sono conservati in posizione verticale.
Da un punto di vista microbiologico, salvo il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente.
Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Stabilità della soluzione per infusione diluita
La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 ore alla temperatura di 2 °C–8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, salvo il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente.
Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Il tempo di conservazione combinato massimo del prodotto ricostituito nel flaconcino e del prodotto ricostituito diluito in una sacca per infusione è fino a 4 ore a 2 °C–8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C).

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in posizione verticale.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 50 mL (vetro di tipo 1) con tappo (gomma clorobutilica) e ghiera (alluminio) contenente 44 mg di daunorubicina e 100 mg di citarabina.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino, 2 flaconcini o 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vyxeos liposomal è un medicinale citotossico. Osservare le procedure particolari applicabili per la manipolazione e lo smaltimento. Il medicinale è esclusivamente monouso. L'eventuale medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente per gli agenti citotossici.

Istruzioni per la preparazione
- Determinare la dose e il numero dei flaconcini di Vyxeos liposomal in base alla BSA del singolo paziente, come descritto nel paragrafo 4.2.
- Estrarre dal frigorifero il numero appropriato di flaconcini di Vyxeos liposomal e lasciare che raggiungano la temperatura ambiente (15 °C–30 °C) per 30 minuti.
- Quindi, usando una siringa da 20 mL, ricostituire ogni flaconcino con 19 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili e subito dopo impostare un cronometro per 5 minuti.
- Miscelare delicatamente il contenuto del flaconcino per 5 minuti, capovolgendo il flaconcino ogni 30 secondi.
- Non riscaldare, roteare vorticosamente o agitare vigorosamente.
- Dopo la ricostituzione, lasciar riposare per 15 minuti.
- Il prodotto ricostituito deve risultare una dispersione omogenea, di colore viola e di aspetto opaco, praticamente priva di particelle visibili.
- Se il prodotto ricostituito non viene diluito immediatamente in una sacca per infusione, conservare in frigorifero (2 ºC–8 ºC) per un massimo di 4 ore.

- Dopo la conservazione del prodotto ricostituito nel flaconcino per un massimo di 4 ore a 2 °C–8 °C in posizione verticale, il prodotto ricostituito deve essere diluito immediatamente in una soluzione per infusione e somministrato nel tempo di infusione di 90 minuti.
    - Il prodotto ricostituito nel flaconcino e il prodotto ricostituito che è stato diluito in una soluzione per infusione sono stabili per un tempo di conservazione combinato massimo fino a 4 ore se conservati a 2 °C–8 °C. Il periodo di stabilità di 4 ore per il prodotto ricostituito nel flaconcino non consente un ulteriore periodo di stabilità di 4 ore dopo che la dose appropriata prelevata dal flaconcino ricostituito viene diluita nella soluzione per infusione.
    - Il periodo di stabilità di 4 ore quando il prodotto ricostituito diluito nella sacca per infusione è conservato a 2 °C–8 °C non include il tempo necessario per la ricostituzione o il tempo di infusione di 90 minuti.
    - La soluzione per infusione diluita deve essere infusa immediatamente per il tempo di infusione di 90 minuti dopo il periodo di stabilità massimo di 4 ore.
- Calcolare il volume di Vyxeos liposomal ricostituito necessario usando la seguente formula: [volume necessario (mL) = dose di daunorubicina (mg/m²) x la BSA del paziente (m²)/2,2 (mg/mL)]. La concentrazione della soluzione ricostituita è pari a 44 mg/20 mL (2,2 mg/mL) di daunorubicina e 100 mg/20 mL (5 mg/mL) di citarabina.
- Capovolgere delicatamente ogni flaconcino per 5 volte prima di prelevare il concentrato per la diluizione.
- Con tecnica asettica, prelevare il volume calcolato di Vyxeos liposomal ricostituito dal/i flaconcino/i con una siringa sterile e trasferirlo in una sacca per infusione contenente 500 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o glucosio al 5%. Nel flaconcino può restare del prodotto residuo. Eliminare la parte non utilizzata.
- Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione. La diluizione del prodotto ricostituito produce una dispersione omogenea, traslucida, di colore viola scuro.
- Se la soluzione per infusione diluita non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero (2 °C–8 °C) per un massimo di 4 ore.
- Se la soluzione è stata conservata in frigorifero, capovolgere delicatamente la sacca per miscelarla.

<u>Istruzioni per la somministrazione</u>

- Non miscelare Vyxeos liposomal con altri medicinali né somministrarlo in infusione con altri medicinali.
- Somministrare Vyxeos liposomal mediante infusione endovenosa costante nell'arco di 90 minuti usando una pompa per infusione attraverso un catetere venoso centrale o un catetere centrale a inserimento periferico. Per l'infusione endovenosa di Vyxeos liposomal è possibile usare un filtro a membrana in linea, purché il diametro minimo dei pori sia maggiore di o pari a 15 µm.
- Dopo la somministrazione, irrigare la linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Questo medicinale potrebbe comportare un rischio potenziale per l'ambiente poiché esplica attività citotossica e antimitotica, che potrebbe avere possibili effetti sulla riproduzione. Tutti i materiali usati per la diluizione e la somministrazione devono essere smaltiti in conformità con le procedure locali applicabili all'eliminazione degli agenti antineoplastici. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per gli agenti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1308/001 1 flaconcino
EU/1/18/1308/002 2 flaconcini
EU/1/18/1308/003 5 flaconcini

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http:/www.ema.europa.eu