

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyxeos 44 mg/100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 44 mg ta' daunorubicin u 100 mg ta' cytarabine.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni jkun fiha 2.2 mg/mL daunorubicin u 5 mg/mL cytarabine inkapsulati f' lipożomi f' kombinazzjoni fissa fi proporzjon molari 1:5.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kejk vjola lijofilizzat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vyxeos huwa indikat għall-kura ta' adulti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b' lewkinja majelode akuta relatata mat-terapija (t-AML) jew AML b' tibdil relatat mal-majelodisplazija (AML-MRC).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b' Vyxeos għandha tinbeda u tiġi mmonitorjata taħt is-supervizjoni ta' tabib b' esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Vyxeos għandu pożoloġija differenti minn daunorubicin għal injezzjoni u cytarabine għal injezzjoni u m' għandux jingħata minflok prodotti oħra li fihom daunorubicin u/jew cytarabine (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-dożaġġ ta' Vyxeos huwa bbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) skont l-iskeda li ġejja:

Terapija	Skeda tad-dożaġġ
L-ewwel induzzjoni	daunorubicin 44 mg/m ² u cytarabine 100 mg/m ² f'jiem 1, 3, u 5
It-tieni induzzjoni	daunorubicin 44 mg/m ² u cytarabine 100 mg/m ² f'jiem 1 u 3
Konsolidazzjoni	daunorubicin 29 mg/m ² u cytarabine 65 mg/m ² f'jiem 1 u 3

Skeda tad-dożaġġ rakkomandata għall-induzzjoni ta' remisjoni

L-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta' Vyxeos hija 44 mg/100 mg/m², mogħti ġol-vini għal 90 minuta:

- f'jiem 1, 3, u 5 bħala l-ewwel kors ta' terapija tal-induzzjoni;

- f'jiem 1 u 3 bhala l-kors sussegwenti ta' terapija tal-induzzjoni, jekk mehtieg.

Jista' jinghata kors sussegwenti tal-induzzjoni f'pazjenti li ma jurux progressjoni tal-marda jew effett tossiku mhux acċettabbli. Il-kisba ta' mudullun li jidher normali tista' tehtieg aktar minn kors tal-induzzjoni wiehed. L-evalwazzjoni tal-mudullun wara rkupru mill-kors ta' terapija tal-induzzjoni preċedenti tiddetermina jekk huwiex mehtieg kors ieħor tal-induzzjoni. Il-kura għandha titkompla sakemm il-pazjent jibqa' jibbenefika jew sakemm tipprogressa l-marda sa massimu ta' 2 korsijiet tal-induzzjoni.

Skeda tad-dożaġġ rakkomandata għall-konsolidazzjoni

L-ewwel ċiklu ta' konsolidazzjoni għandu jinghata 5 sa 8 ġimgħat wara l-bidu tal-aħħar induzzjoni.

L-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta' Vyxeos hija 29 mg/65 mg/m², mogħti ġol-vini għal 90 minuta:

- f'jiem 1 u 3 bhala korsijiet sussegwenti ta' terapija tal-konsolidazzjoni, jekk mehtieg.

It-terapija tal-konsolidazzjoni hija rakkomandata għal pazjenti li jiksbu remissjoni li rkupraw għall-għadd assolut tan-newtrofili (ANC) > 500/μL u l-għadd tal-pjastrini jkun irkupra għal aktar minn 50,000/μL fin-nuqqas ta' effett tossiku mhux acċettabbli. Jista' jinghata kors sussegwenti tal-konsolidazzjoni f'pazjenti li ma jurux progressjoni tal-marda jew effett tossiku mhux acċettabbli fil-medda ta' 5 sa 8 ġimgħat wara l-bidu tal-ewwel konsolidazzjoni. Il-kura għandha titkompla sakemm il-pazjent jibqa' jibbenefika jew sakemm tipprogressa l-marda, sa massimu ta' 2 korsijiet tal-konsolidazzjoni.

Aġġustamenti fid-doża rakkomandati waqt il-kura

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal rispons ematologiku u effetti tossiċi.

Id-dożaġġ għandu jiġi ttardjat jew jitwaqqaf b'mod permanenti, jekk mehtieg, kif deskritt hawn taħt.

Il-pazjenti jistgħu jiġu medikati minn qabel għal nawsja u rimettar. Għandha tiġi kkunsidrata terapija kontra livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-dem (eż., allopurinol) qabel il-bidu ta' Vyxeos.

Sensittività eċċessiva

Għal sintomi ta' sensittività eċċessiva ħfief (eż., vampati ħfief, raxx ħfief, prurite ħfief), il-kura għandha titwaqqaf, u l-pazjent għandu jiġi sorveljat, inkluż monitoraġġ ta' sinjali ewlenin. Il-kura għandha terġa' tinbeda bil-mod ladarba jkun fiequ s-sintomi, billi r-rata tal-infuzjoni tinghata bin-nofs u jinghata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg) u dexamethasone ġol-vini (10 mg).

Għal sintomi ta' sensittività eċċessiva moderati (eż., raxx moderat, vampati, dispnea ħafifa, skumdità fis-sider), il-kura għandha titwaqqaf. Għandu jinghata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg jew ekwivalenti) u dexamethasone ġol-vini (10 mg). L-infuzjoni m'għandhiex tinbeda mill-ġdid. Meta l-pazjent jiġi kkurat mill-ġdid, Vyxeos għandu jinghata bl-istess doża u rata u bi premedikazzjoni.

Għal sintomi ta' sensittività eċċessiva severi/ta' periklu għall-hajja (eż., pressjoni baxxa li tehtieg terapija b'vażopressur, anġjoedima, tbatija respiratorja li tehtieg terapija ta' bronkodilazzjoni, urtikarja ġeneralizzata), il-kura għandha titwaqqaf. Għandu jinghata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg) u dexamethasone (10 mg), u jekk indikati għandhom jiżdiedu epinefrina (adrenalina) jew bronkodilaturi. Terġax tibda l-infuzjoni, u terġax tikkura. Il-kura b'Vyxeos għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sakemm is-sintomi jiġu riżolti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' Vyxeos, id-doża għandha tinghata malajr kemm jista' jkun u l-iskeda tad-dożaġġ għandha tiġi aġġustata kif xieraq, billi jinżamm l-intervall tal-kura.

Kardjotossicità

Hija rakkomandata valutazzjoni tal-funzjoni kardijaka qabel il-bidu tal-kura, speċjalment f'pazjenti b'riskju għoli ta' kardjotossicità. Il-kura b'Vyxeos għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' kardjomijopatia, sakemm il-benefiċċji ma jkunux akbar mir-riskji (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif (tneħhija tal-kreatinina [CrCL] 60 mL/min sa 89 mL/min skont l-ekwazzjoni ta' Cockcroft Gault [C-G]) jew moderat (CrCL 30 mL/min sa 59 mL/min). M'hemm l-ebda esperjenza b'Vyxeos f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (CrCL 15 mL/min sa 29 mL/min) jew b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju. Vyxeos għandu jintuża biss f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jekk il-benefiċċji jkunu akbar mir-riskji (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'livelli tal-bilirubina inqas minn jew daqs 50 µmol/L. M'hemm l-ebda esperjenza b'Vyxeos f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied li jirriżulta f'livell tal-bilirubina akbar minn 50 µmol/L. Vyxeos għandu jintuża biss f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever jekk il-benefiċċji jkunu akbar mir-riskji (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni anzjana

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (≥65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vyxeos fit-tfal minn età 0-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Vyxeos huwa għal użu ġol-vini biss. Dan m'għandux jingħata permezz ta' rotta ġol-muskoli, ġot-teka jew taħt il-ġilda.

Vyxeos jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini għal perjodu ta' 90 minuta. Għandha tittiehed attenzjoni sabiex jiġi żgurat li ma jkun hemm l-ebda ekstravażazzjoni sabiex jiġi pprevjenut ir-riskju ta' nekrozi tat-tessut.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Storja ta' sensittività eċċessiva serja għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Prodotti oħrajn li fihom daunorubicin u/jew cytarabine

Vyxeos m'għandux ikun sostitwit jew jinbidel ma 'prodotti oħra li fihom dikarubiċina u / jew cytarabine. Minhabba d-differenzi sostanzjali fil-parametri tal-farmakokinetika, ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża u tal-iskeda għal Vyxeos huma differenti minn dawg għal daunorubicin hydrochloride għal injezzjoni, cytarabine għal injezzjoni, lipożomu taċ-ċitrat ta' daunorubicin għal injezzjoni u lipożomu ta' cytarabine għal injezzjoni. L-isem u d-doża tal-prodott mediċinali għandhom jiġu vverifikati qabel l-għoti sabiex jiġu evitati żbalji fid-dożaġġ.

Majelosoppressjoni severa

Ġiet irrappurtata majelosoppressjoni severa (inkluż infezzjonijiet fatali u avvenimenti emorraġiċi fatali) fil-pazjenti wara l-għoti ta' doża terapewtika ta' Vyxeos. Seħhew avvenimenti emorraġiċi serji jew fatali, inklużi emorraġiji fatali tas-sistema nervuża ċentrali (CNS), assoċjati ma' tromboċitopenja

severa, f'pazjenti kkurati b'Vyxeos. Għandha tinkiseb valutazzjoni fil-linja bażi tal-ghadd tad-dem, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni waqt il-kura b'Vyxeos għal kumplikazzjonijiet kliniċi possibbli minhabba l-majelosoppressjoni. Minhabba n-nofs haġja plażmatika twila ta' Vyxeos, iż-żmien għall-irkupru tal-ANC u tal-pjastrini jista' jittawwal u jkun jehtieġ monitoraġġ addizzjonali.

Jistgħu jingħataw aġenti kontra l-infezzjoni profilattici (inkluż antibatterici, antivirali, antifungali) matul il-perjodu ta' newtropenja profonda sakemm l-ANC jirritorna għal 500/ μ L jew aktar. Jekk isehħu kumplikazzjonijiet majelosoppressivi, għandhom jintużaw miżuri ta' sostenn xierqa, eż., aġenti kontra l-infezzjoni, fatturi stimolanti tal-kolonja, trasfuzjonijiet. L-ghadd tad-dem għandu jiġi mmonitorjat regolarment sal-irkupru (ara sezzjoni 4.8).

Kardjotossicità

Il-kardjotossicità hija riskju magħruf ta' kura b'antraċiklini. Qabel it-terapija b'antraċiklini (inkluż pazjenti li precedentement irċievew id-dożi kumulattivi massimi rakkomandati ta' doxorubicin jew daunorubicin hydrochloride), mard kardijaku pre-eżistenti (inkluż funzjoni kardijaka indebolita), radjoterapija precedenti tal-mediastinum, jew użu konkomitanti ta' prodotti kardjotossici jistgħu jżidu r-riskju ta' kardjotossicità indotta minn daunorubicin.

Dożi kumulattivi totali ta' daunorubicin mhux lipożomali akbar minn 550 mg/m² ġew assoċjati ma' inċidenza miżjuda ta' insufficjenza kongestiva tal-qalb indotta mil-kura. Il-limitu jidher li huwa aktar baxx (400 mg/m²) f'pazjenti li rċievew terapija ta' radjazzjoni għall-mediastinum. Ir-relazzjoni bejn doża kumulattiva ta' Vyxeos u r-riskju ta' kardjotossicità ma gietx iddeterminata. L-esponiment kumulattiv totali ta' daunorubicin ġie deskritt fit-tabella ta' hawn taħt.

Tabella 1: Esponiment kumulattiv ta' daunorubicin għal kull kors ta' Vyxeos

Terapija	Daunorubicin għal kull doża	Numru ta' dożi għal kull kors	Daunorubicin għal kull kors
L-ewwel induzzjoni	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
It-tieni induzzjoni	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Kull konsolidazzjoni	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Hija rakkomandata evalwazzjoni kardijaka tal-linja bażi b'elettrokardjograma (ECG) u sken ta' anġjografija radjonuklide skattata f'diversi punti (MUGA) jew ekokardjografija (ECHO), speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal effett tossiku miżjud fuq il-qalb. Il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib.

Il-kura b'Vyxeos għandha titwaqqaf f'pazjenti b'funzjoni kardijaka indebolita sakemm il-beneficċju tal-bidu jew tal-kontinwità tal-kura ma jkunx ikbar mir-riskju (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Twissija fit-tqala/nisa li jistgħu joħorġu tqal

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Vyxeos. Pazjenti rġiel u nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu ta' kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 6 xhur wara l-aħhar doża ta' Vyxeos (ara sezzjoni 4.6).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji, inkluż reazzjonijiet anafilattici b'daunorubicin u cytarabine.

Għal sintomi ta' sensitività eċċessiva moderati (eż., raxx moderat, vampati, dispnea hafifa, skumdità fis-sider), il-kura għandha titwaqqaf. Għandu jingħata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg jew ekwivalenti) u dexamethasone ġol-vini (10 mg). L-infuzjoni m'għandhiex tinbeda mill-ġdid. Meta l-pazjent jiġi kkurat mill-ġdid, Vyxeos għandu jingħata bl-istess doża u rata u bi premedikazzjoni.

Għal sintomi ta' sensitività eċċessiva severi/ta' periklu għall-hajja (eż., pressjoni baxxa li teħtieġ terapija b'vażopressur, anġjoedima, tbatija respiratorja li teħtieġ terapija ta' bronkodilazzjoni, urtikarja generalizzata), il-kura għandha titwaqqaf. Għandu jingħata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg) u dexamethasone (10 mg), u jekk indikati għandhom jiżiedu epinefrina (adrenalina) jew bronkodilaturi. Terġax tibda l-infuzjoni, u terġax tikkura. Il-kura b'Vyxeos għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sakemm is-sintomi jiġu riżolti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Nekrozi tat-tessut

Daunorubicin ġie assoċjat ma' nekrozi tat-tessut lokali fis-sit tal-ekstravażazzjoni tal-prodott mediċinali. Fl-istudji kliniċi b'Vyxeos, sehħ avveniment wiehed ta' ekstravażazzjoni, iżda ma ġiet osservata l-ebda nekrozi. Għandha tingħata attenzjoni sabiex jiġi żgurat li ma jkun hemm l-ebda ekstravażazzjoni tal-prodott mediċinali meta jingħata Vyxeos. Vyxeos għandu jingħata ġol-vini biss. Tagħtihx permezz ta' rotta ġol-muskoli, ġot-teka jew taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi

Indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi jista' jżid ir-riskju ta' effett tossiku assoċjat ma' daunorubicin u cytarabine. Hija rakkomandata evalwazzjoni tal-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi permezz ta' testijiet tal-laboratorju kliniċi konvenzjonali qabel l-ġhoti ta' Vyxeos u perjodikament waqt il-kura. M'hemm l-ebda esperjenza b'Vyxeos f'pazjenti b'bilirubina fis-seru fil-linja bażi akbar minn 50 µmol/L, indeboliment tal-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina inqas minn 30 mL/min), jew marda tal-kliewi fl-aħħar stadju. Vyxeos għandu jintuża biss f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u/jew tal-kliewi sever jekk il-benefiċċji jkunu ikbar mir-riskji (ara sezzjoni 4.2).

Testijiet tal-laboratorju

Vyxeos jista' jinduċi iperurikemija sekondarja għal lizi rapida ta' ċelluli lewkimiċi. Il-livelli ta' aċidu uriku fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati u għandha tinbeda terapija xierqa f'każ li tiżviluppa iperurikemija.

Storja ta' marda ta' Wilson jew marda oħra relatata mar-ram

Kull kunjett fih 100 mg ta' glukonat tar-ram, li jikkorrispondi għal 14 mg ta' ram elementali. Vyxeos għandu jintuża biss f'pazjenti bi storja ta' Wilson jew b'marda oħra relatata mar-ram jekk il-benefiċċji jkunu ikbar mir-riskji (ara sezzjoni 6.1). Waqqaf Vyxeos f'pazjenti b'sinjali jew b'sintomi ta' tossiċità akuta għar-ram.

Effetti immunosoppressanti/Żieda fis-suxxetibbiltà għal infezzjonijiet

L-ġhoti ta' vaċċini hajjin jew vaċċini hajjin attenwati f'pazjenti li huma immunokompromessi minn aġenti kimoterapewtiċi jista' jirriżulta f'infezzjonijiet serji jew fatali. It-tilqim b'vaċċin haj għandu jiġi evitat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu Vyxeos. Jista' jingħata tilqim inattivati; madankollu, ir-rispons għal vaċċini bħal dawn jista' jtnaqqas.

Mukożite gastrointestinali u dijarea

Għandu jiġi kkunsidrat li l-assorbiment ta' prodotti mediċinali ta' akkumpanjament orali jistgħu jiġu influwenzati b'mod konsiderevoli minn mukożite gastrointestinali u/jew dijarea li spiss issehħ b'rabta ma' kimoterapija intensiva.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'Vyxeos. It-twassil ta' daunorubicin u cytarabine fil-formulazzjoni lipożomali ta' Vyxeos huwa antiċipat li jnaqqas il-possibbiltà ta' interazzjonijiet, minhabba li l-konċentrazzjonijiet sistemici mingħajr mediċina ta' daunorubicin u cytarabine huma hafna aktar baxxi milli meta jingħataw bħala l-formulazzjoni mhux lipożomali.

Aġenti kardjotossiċi

L-użu konkurrenti ta' aġenti kardjotossiċi jista' jżid ir-riskju ta' kardjotossiċità. L-użu ta' Vyxeos f'pazjenti li precedentement irċievew doxorubicin iżid ir-riskju ta' kardjotossiċità (ara sezzjoni 4.4). Tagħtix Vyxeos flimkien ma' aġenti kardjotossiċi oħrajn sakemm ma tiġix immonitorjata mill-qrib il-funzjoni kardijaka tal-pazjent.

Aġenti epatotossiċi

Prodotti mediċinali epatotossiċi jistgħu jindebolixxu l-funzjoni tal-fwied u jzidu l-effett tossiku. Peress li daunorubicin jiġi mmetabolizzat mill-fwied, tibdil fil-funzjoni tal-fwied indott minn terapiji konkomitanti jista' jaffettwa l-metaboliżmu, il-farmakokinetika, l-effikaċja terapewtika u/jew l-effett tossiku ta' Vyxeos (ara sezzjoni 5.2). Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata aktar ta' spiss meta Vyxeos jingħata flimkien ma' aġenti epatotossiċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/Kontraċettiv fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jevitaw milli jgħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Vyxeos. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt li huma jew is-sieheb raġel tagħhom jirċievu t-trattament. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal m'għandhomx jirċievu t-trattament sakemm tiġi eskluża t-tqala.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandu jsirilhom test tat-tqala qabel il-bidu ta' Vyxeos. L-irġiel bi shab sesswali li jistgħu jgħorġu tqal u n-nisa għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Vyxeos.

Tqala

M'hemm dx dejta dwar l-użu ta' Vyxeos f'nisa tqal. Abbażi tar-riżultati minn studji f'annimali u l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, Vyxeos m'għandux jintuża waqt it-tqala, sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ trattament u tkun tiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu (ara 5.3).

Jekk il-prodott mediċinali jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta tohroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi Vyxeos, il-mara għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu. Fi kwalunkwe każ, huma rakkomandati eżaminazzjoni kardjologika u għadd tad-demem fil-feti u fit-trabi tat-twelid li jitwiieldu minn ommijiet li rċievew trattament waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Vyxeos jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji minn Vyxeos fi tfal li jkunu qed jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jiġu infurmati biex iwaqqfu t-treddigh waqt terapija b'Vyxeos.

Fertilità

Abbażi ta' sejbiet f'annimali, il-fertilità fl-irġiel tista' tiġi kompromessa permezz ta' trattament b'Vyxeos (ara 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vyxeos għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati għeja u sturdament bl-użu ta' Vyxeos. Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta ssuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi (ADRs) li seħhew bl-aktar mod frekwenti kienu sensitività eċċessiva inkluż raxx (66.9 %), newtropenja bid-deni (63.5 %), edema (52.3 %), dijarea/kolite (49.9 %), mukożite (49.9 %), għeja (46.4 %), uġiġħ muskolu-skeletriku (44.5 %), uġiġħ addominali (36.3 %), tnaqqis fl-aptit (33.9 %), sogħla (33.9 %), uġiġħ ta' ras (32.3 %), dehriet ta' bard (31.2 %), aritmija (30.4 %), deni (29.6 %), disturbi tal-irqad (25.1 %), u ipotensjoni (23.7 %).

L-ADRs l-aktar serji u li sehhew bl-aktar mod frekwenti kienu infezzjoni (58.7 %), kardjotossicità (18.7 %) u emorraġja (13.1 %).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

L-ADRs ġew inklużi taht il-kategorija x-xierqa fit-tabella ta' hawn taht skont l-ogħla frekwenza osservata fi kwalunkwe waħda mill-istudji kliniċi ewlenin.

Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni tal-aktar serja l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji. Għall-klassifikazzjoni ta' ADRs li jsehhu fi Gradi 3-5, hemm elenkar komprensiv disponibbli mill-NCI f'CTCAE tal-NCI. L-effett tossiku huwa mmarkat bhala hafif (Grad 1), moderat (Grad 2), sever (Grad 3), jew ta' periklu għall-ħajja (Grad 4), b'parametri speċifiċi skont is-sistema tal-organi involuta. Mewt (Grad 5) tintuża għal xi wħud mill-kriterji biex tfisser fatalità.

Tabella 2: ADRs irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti kkurati b'Vyxeos (n=375)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	L-ADRs/Frekwenza (%)	ADRs ta' Grad 3-5/Frekwenza (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni Hafna Infezzjoni (78.1)	Komuni Hafna Infezzjoni (58.7)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni Hafna Newtropsenja bid-deni (63.5) Komuni Tromboċitopenja (4.5) Newtropsenja (3.7) Anemija (3.2)	Komuni Hafna Newtropsenja bid-deni (62.4) Komuni Tromboċitopenja (3.7) Newtropsenja (3.5) Anemija (2.1)
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni Hafna Sensittività eċċessiva (inkluż raxx) (66.9)	Komuni Sensittività eċċessiva (inkluż raxx) (9.1)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni Sindrome ta' lizi tat-tumur (7.5)	Komuni Sindrome ta' lizi tat-tumur (2.7)
Disturbi psikjatriċi	Komuni Hafna Disturbi tal-irqad (25.1) Ansjetà (17.3) Delirju (15.5)	Komuni Delirju (2.4) Mhux komuni Disturbi tal-irqad (0.5)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni Hafna Ugħigh ta' ras (32.3) Sturdament (23.2)	Komuni Ugħigh ta' ras (1.1) Mhux komuni Sturdament (0.8)
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni Hafna Vista batuta (10.4)	Mhux komuni Vista batuta (0.3)
Disturbi fil-qalb	Komuni Hafna Kardjotossicità (72) Aritmija ^a (30.4) Ugħigh fis-sider (17.6)	Komuni Hafna Kardjotossicità (18.7) Komuni Aritmija ^a (4.3) Ugħigh fis-sider (1.9)
Disturbi vaskulari	Komuni Hafna Emorraġja (69.1)	Komuni Hafna Emorraġja (13.1)

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	L-ADRs/Frekwenza (%)	ADRs ta' Grad 3-5/Frekwenza (%)
	Pressjoni baxxa (23.7) Pressjoni gholja (17.3)	<u>Komuni</u> Pressjoni gholja (6.9) Pressjoni baxxa (4.5)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<u>Komuni Hafna</u> Dispnea (36.5) Soghla (33.9) Effużjoni plewrali (13.9)	<u>Komuni Hafna</u> Dispnea (13.1) <u>Mhux komuni</u> Effużjoni plewrali (0.8)
Disturbi gastro-intestinali	<u>Komuni Hafna</u> Nawsja (51.7) Dijarea/kollite (49.9) Mukożite (49.9) Stitikezza (42.7) Ugigh addominali (36.3) Tnaqqis fl-aptit (33.9) Rimettar (27.7) <u>Komuni</u> Dispepsja (9.6)	<u>Komuni</u> Dijarea/kollite (6.1) Ugigh addominali (2.9) Mukożite (2.1) Tnaqqis fl-aptit (1.6) Stitikezza (1.1) Nawsja (1.1) <u>Mhux komuni</u> Dispepsja (0.5) Rimettar (0.3)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<u>Komuni Hafna</u> Prurite (17.3) Iperidrozi (10.1) <u>Komuni</u> Għaraq billejl (8.3) Alopeċja (3.2) <u>Mhux komuni</u> Sindrome ta' eritrodisesteżija palmari-plantari (0.8)	<u>Mhux komuni</u> Iperidrozi (0.3)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	<u>Komuni Hafna</u> Ugigh muskolu-skeletriku (44.5)	<u>Komuni</u> Ugigh muskolu-skeletriku (5.1)
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	<u>Komuni Hafna</u> Insuffiċjenza tal-kliwi (10.4)	<u>Komuni</u> Insuffiċjenza tal-kliwi (6.4)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	<u>Komuni Hafna</u> Edema (52.3) Gheja (46.4) Dehxiet ta' bard (31.2) Deni (29.6)	<u>Komuni Hafna</u> Gheja (10.4) <u>Komuni</u> Deni (3.2) Edema (2.7) <u>Mhux komuni</u> Dehxiet ta' bard (0.3)

^a It-termini tal-grupp ta' aritmija jinkludu fibrillazzjoni atrijali, bardikardija, u l-aritmija rrapportata bl-aktar mod komuni kienet takikardija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

Minhabba n-newtropenja esperjenzata b'Vyxeos, infezzjonijiet ta' diversi tipi kienu ADRs komuni hafna. Il-pulmonite, is-sepsis u l-batteremija kienu l-ADRs ta' infezzjoni serja li dehru bl-aktar mod frekwenti fil-popolazzjoni tal-istudji kliniċi. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' infezzjoni kienet 78.1 %; l-inċidenza ta' avvenimenti mhux serji ta' infezzjoni kienet 73.1 %, l-inċidenza ta' avvenimenti serji

ta' infezzjoni kienet 28.5 %; l-inċidenza ta' infezzjonijiet li wasslu għat-twaqqif hija 0.5 %. L-inċidenza ta' infezzjonijiet fatali kienet 6.9 %. L-infezzjonijiet fatali esperjenzati kienu sepsis u pulmonite (ara sezzjoni 4.4).

Emorraġija

Minhabba t-tromboċitopenja esperjenzata b'Vyxeos, dehru varjetà ta' avvenimenti emorraġiċi fl-istudji kliniċi. L-avveniment emorraġiku l-aktar komuni kien epistassi, u l-maġġoranza ta' dawn tqiesu bhala mhux serji (29.1%). L-inċidenza ta' avvenimenti emorraġiċi kienet 69.1 %; l-inċidenza ta' avvenimenti mhux serji ta' emorraġija kienet 67.2 %, l-inċidenza ta' avvenimenti serji ta' emorraġija kienet 5.6 %; l-inċidenza ta' emorraġija li wasslet għat-twaqqif hija 0. L-inċidenza ta' emorraġija fatali kienet 2.1 %. Dehru avvenimenti emorraġiċi serji jew fatali, inkluż emorraġiji tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) fatali, assoċjati ma' tromboċitopenja severa f'pazjenti kkurati b'Vyxeos (ara sezzjoni 4.4).

Kardjotossicità

Dehru kardjotossicitàjiet fl-istudji kliniċi b'Vyxeos. L-ADRs serji li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu frazzjonijiet ta' hrug imnaqqsa u insuffiċjenza kardijaka kongestiva. Il-kardjotossicità hija riskju magħruf ta' kura b'antraċiklini. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' kardjotossicità kienet 72.0 %; l-inċidenza ta' avvenimenti mhux serji ta' kardjotossicità kienet 68.5 %, l-inċidenza ta' avvenimenti serji ta' kardjotossicità kienet 9.1 %; l-inċidenza ta' kardjotossicità li wasslet għat-twaqqif hija 0.5 %. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' kardjotossicità fatali hija 0.5 %. L-arrest kardijaku ġie rrapportat bhala avveniment fatali; il-pazjent esperjenza tromboċitopenja u newtrogenja li kkontribwixxew għal arrest kardijaku (ara sezzjoni 4.4).

Sensittività eċċessiva

Ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu ADRs komuni ħafna fl-istudji kliniċi b'Vyxeos. L-ADRs ta' sensittività eċċessiva li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu raxx u l-maġġoranza ta' dawn ma kinux serji (38.9%) L-inċidenza tal-avvenimenti kollha ta' sensittività eċċessiva kienet 66.9 %; l-inċidenza ta' avvenimenti mhux serji ta' sensittività eċċessiva kienet 66.4 %, li minnhom 38.9 % kienu raxx; l-inċidenza ta' avvenimenti serji ta' sensittività eċċessiva hija 1.1 %; il-frekwenza ta' sensittività eċċessiva li wasslet għat-twaqqif hija 0. Il-frekwenza ta' avvenimenti ta' sensittività eċċessiva fatali kienet 0 (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza speċifika fl-immaniġġjar ta' doża eċċessiva fil-pazjenti. Jekk isseħħ doża eċċessiva, huwa mistenni taħrix tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Vyxeos u għandha tiġi pprovduta kura ta' sostenn (inkluż aġenti kontra l-infezzjoni, trasfużjonijiet tad-demem u tal-pjastrini, fatturi stimolanti tal-kolonja u kura intensiva kif meħtieġ) sakemm jirkupra l-pazjent. Osserva l-pazjent bir-reqqa maż-żmien għal sinjali ta' kardjotossicità u pprovidi terapija ta' sostenn xierqa kif indikat klinikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti neoplastiċi oħra, kombinazzjonijiet ta' aġenti antineoplastiċi, Kodiċi ATC: L01XY01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vyxeos huwa formulazzjoni lipożomali ta' kombinazzjoni fissa ta' daunorubicin u cytarabine fi proporzjon molar 1:5. Il-proporzjon molar 1:5 intwera *in vitro* u *in vivo* li jimmassimizza attività kontra t-tumur sinergistika f' AML.

Daunorubicin għandu attività antimitotika u ċitotossika, li tinkiseb bil-formazzjoni ta' kumplessi mad-DNA, li tinibixxi l-attività ta' topoisomerase II, tinibixxi l-attività ta' polimerazi tad-DNA, taffettwa r-regolazzjoni tal-espressjoni ġenika, u tipproduċi radikali hielsa li jagħmlu hsara lid-DNA.

Cytarabine huwa aġent antineoplastiku speċifiku għall-fażi taċ-ċiklu taċ-ċelluli, li jaffettwa liċ-ċelluli biss matul il-fażi S tad-diviżjoni ċellulari. Fiċ-ċelluli, cytarabine jinbidel f'cytarabine-5-triphosphate (ara-CTP), li huwa l-metabolit attiv. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni mhuwiex mifhum għalkollox, iżda jidher li ara-CTP jaġixxi primarjament permezz tal-inibizzjoni tas-sintezi tad-DNA. L-inkorporazzjoni fid-DNA u fir-RNA tista' tikkontribwixxi wkoll għal ċitotossicità ta' cytarabine. Cytarabine huwa ċitotossiku għal proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-mammiferi fil-koltura.

Il-lipożomi ta' Vyxeos juru nofs haġja plażmatika mtawla wara infużjoni ġol-vini, b'aktar minn 99 % ta' daunorubicin u cytarabine fil-plażma li jibqa' inkapsulat fil-lipożomi. Vyxeos jagħti kombinazzjoni sinergistika ta' daunorubicin u cytarabine liċ-ċelluli tal-lewkimja għal perjodu ta' żmien imtawwal. Abbażi ta' dejta f'animali, il-lipożomi ta' Vyxeos jakkumulaw u jippersistu f'koncentrazzjoni għolja fil-mudullun, fejn dawn b'mod preferenzjali jiġu assorbiti intatti miċ-ċelluli tal-lewkimja fi proċess ta' ingolfar attiv. Fi ġrieden bil-lewkimja, il-lipożomi jiġu assorbiti miċ-ċelluli tal-lewkimja għal livell akbar minn miċ-ċelluli tal-mudullun normali. Wara l-internalizzazzjoni, il-lipożomi ta' Vyxeos issirilhom degradazzjoni, billi jirrilaxxaw daunorubicin u cytarabine fl-ambjent intraċellulari, billi jippermettu l-prodotti mediċinali jeżerċitaw l-attività antineoplastika sinergistika tagħhom.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Vyxeos fil-kura ta' AML ta' riskju għoli ġiet evalwata fi studju kkontrollat wiehed.

Studju 301 f'pazjenti b'AML ta' riskju għoli mhux ikkurata

Studju 301 kien studju ta' Fażi 3, randomizzat, multiċentriku, open-label, ta' fergħa parallela, ta' superjorità li evalwa Vyxeos kontra kombinazzjoni standard ta' cytarabine u daunorubicin (7+3) fi 309 pazjenti bejn età ta' 60 u 75 sena b'AML ta' riskju għoli mhux ikkurata. Il-pazjenti bis-sottotipi ta' AML li ġejjin ġew inkluzi fl-istudju: AML relatata mat-terapija (t-AML), AML ta' sindrome majelodisplastiku (MDS AML) u AML lewkimja majelomonoċitika kronika (CMMoL AML) bi storja ddokumentata ta' MDS jew CMMoL qabel it-trasformazzjoni għal AML, u AML *de novo* b'karatteristika ta' tibdil fil-karjotip ta' majelodisplażija, (skont il-kriterji tal-WHO tal-2008).

L-istudju inkluda 2 fażijiet, 1) Fażi ta' Kura li matulha l-pazjenti rċievew sa 2 korsijiet tal-induzzjoni u 2 tal-konsolidazzjoni, u 2) Fażi ta' Segwitu, li bdiet 30 jum wara l-aħħar kors ta' induzzjoni jew konsolidazzjoni u kompliet sa 5 snin mir-randomizzazzjoni. In-numru ta' induzzjonijiet u konsolidazzjonijiet li pazjent irċieva kienu jiddependu fuq Rispons Komplet (CR) jew Rispons Komplet bi rkupru mhux komplet (CRi), li ġie kkonfermat minn valutazzjoni tal-mudullun. Fl-istudji kliniċi biss, Vyxeos 100 unità/m²/jum (ekwivalenti għal 44 mg/100 mg/m²) ingħata ġol-vini għal 90 minuta f'jiem 1, 3 u 5 għall-ewwel induzzjoni u f'jiem 1 u 3 għall-pazjenti li kienu jehtieġu t-tieni induzzjoni. It-tieni induzzjoni kienet rakkomandata hafna għall-pazjenti li ma kisbux CR jew CRi fl-ewwel kors tal-induzzjoni u kienet obbligatorja għall-pazjenti li kisbu tnaqqis akbar minn 50 % fi blasts perċentwali. It-terapija ta' wara r-remissjoni bi trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici (HSCT) ġiet permessa jew minflok jew wara kimoterapija ta' konsolidazzjoni. Għall-korsijiet tal-konsolidazzjoni, fl-istudji kliniċi biss, id-doża ta' Vyxeos tnaqqset għal 65 unità/m²/jum (ekwivalenti għal 29mg/65 mg/m²) f'jiem 1 u 3. Fil-fergħa 7+3, l-ewwel induzzjoni kienet tikkonsisti minn cytarabine 100 mg/m²/jum f'jiem 1 sa 7 permezz ta' infużjoni kontinwa, u daunorubicin 60 mg/m²/jum f'jiem 1, 2 u 3 filwaqt li fit-tieni induzzjoni u konsolidazzjoni, ġie ddożat cytarabine f'jiem 1 sa 5 u daunorubicin f'jiem 1 u 2.

Kien hemm 153 pazjent randomizzati għal Vyxeos u 156 pazjent randomizzati għall-fergħa ta' kontroll 7+3. Il-pazjenti randomizzati kellhom età medjana ta' 68 (medda 60-75 sena), 61 % kienu rġiel, u 88 % kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0-1. Fil-linja bażi 20 % kellhom t-AML, 54 %

kellhom AML b' disturb ematologiku antecendent u 25 % kellhom AML *de novo* b' anormalitajiet citoġenetiċi relatati mal-majelodisplazija; 34 % kienu ġew ikkurati preċedentement b' aġent ipometilatanti għal MDS; 54 % kellhom karijotip avvers.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu generalment ibbilanċjati bejn il-fergħat tal-istudju. Il-mutazzjoni FLT3 ġiet identifikata fi 15 % (43/279) tal-pazjenti ttestjati u l-mutazzjoni NPM1 ġiet identifikata f' 9 % (25/283) tal-pazjenti ttestjati.

L-end-point primarju kien is-sopravivenza globali mkejla mid-data tar-randomizzazzjoni sal-mewt minn kwalunkwe kawża. Vyxeos wera superjorità fis-sopravivenza globali fil-popolazzjoni ITT meta mqabbel mal-komparatur reġimen ta' kura 7+3 (Figura 1). Is-sopravivenza medjana għall-grupp ta' kura ta' Vyxeos kienet 9.56 xhur meta mqabbla ma' 5.95 xhur għall-grupp ta' kura 7+3 (Proporzjon ta' Periklu = 0.69, 95% CI = 0.52, 0.90, test log-rank ta' p miż-żewġ naħat = 0.005).

Ir-rata globali ta' HSCT kienet 34 % (52/153) fil-fergħa ta' Vyxeos u 25 % (39/156) fil-fergħa tal-kontroll.

Figura 1: Kurva ta' Kaplan-Meier għal sopravivenza globali, popolazzjoni ITT

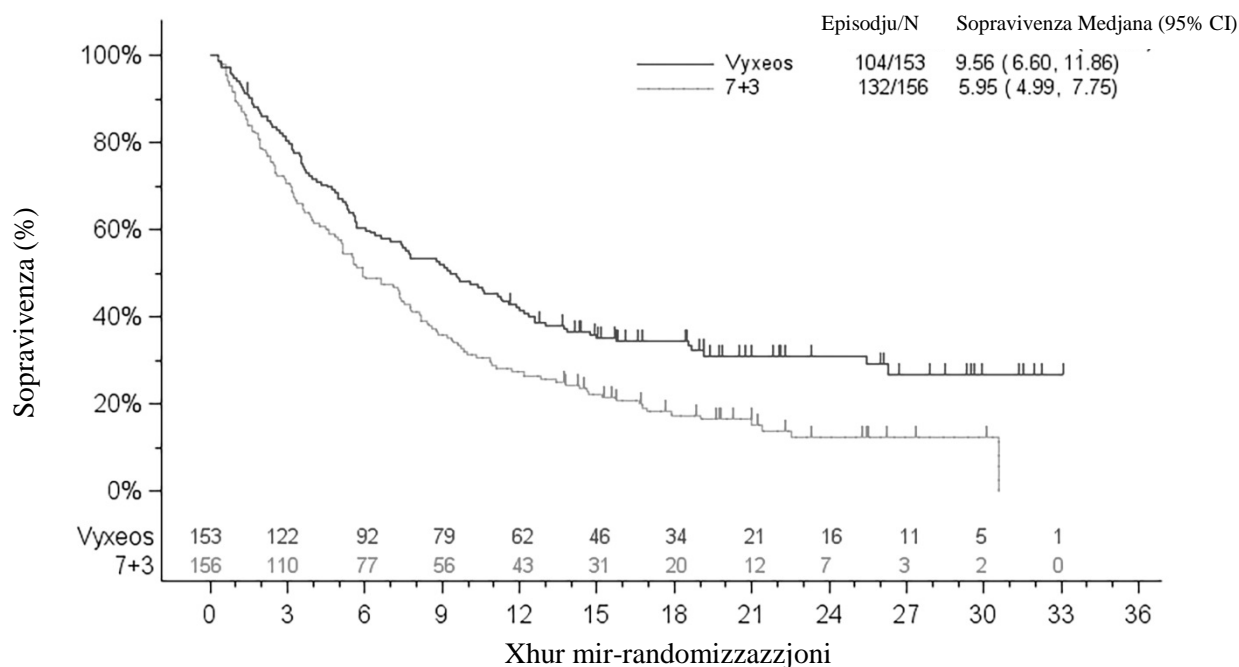


Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja għal studju 301

	Vyxeos N=153	7+3 N=156
Sopravivenza globali		
Sopravivenza medjana, xhur (CI ta' 95 %)	9.56 (6.60, 11.86)	5.95 (4.99, 7.75)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.69 (0.52, 0.90)	
valur-p (miż-żewġ naħat) ^a	0.005	
Sopravivenza mingħajr avvenimenti		
Sopravivenza medjana, xhur (CI ta' 95 %)	2.53 (2.07, 4.99)	1.31 (1.08, 1.64)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.74 (0.58, 0.96)	
valur-p (miż-żewġ naħat) ^a	0.021	

	Vyxeos N=153	7+3 N=156
Rata ta' rispons komplet		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95 %)	1.69 (1.03, 2.78)	
valur-p (miż-żewġ naħat) ^b	0.040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95 %)	1.77 (1.11, 2.81)	
valur-p (miż-żewġ naħat) ^b	0.016	

Abbrevjazzjonijiet: CI = Intervall ta' kunfidenza; CR = Rispons komplet; CRi = Rispons komplet bi rkupru mhux komplet

^a valur p minn test log rank stratifikat li jikklassifika skont l-età u s-sottotip ta' AML

^b valur-p minn test ta' Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat ikklassifikat skont l-età u s-sottotip ta' AML

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Vyxeos f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'AML (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' daunorubicin u cytarabine mogħtija bhala Vyxeos giet investigata f'pazjenti adulti li rċievew doża ta' daunorubicin 44 mg/m² u cytarabine 100 mg/m² mogħtija bhala infużjoni ġol-vini ta' 90 minuta f'jiem 1, 3 u 5. Il-farmakokinetika ta' kull prodott mediċinali giet ibbazata fuq il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma (jiġifieri, prodott mediċinali inkapsulat flimkien ma' mhux inkapsulat). Wara d-doża mogħtija f'jum 5, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma massimi (C_{max}) medji (% koeffiċjent tal-varjazzjoni [CV]) għal daunorubicin kienu 26.0 (32.7%) mcg/mL u għal cytarabine kienu 62.2 (33.7%) mcg/mL. L-erja taħt il-kurva (AUC) medja (%CV) waqt intervall tad-dożaġġ wiehed għal daunorubicin kienet 637 (38.4%) mcg.h/mL u għal cytarabine kienet 1900 (44.3%) mcg.h/mL.

Meta daunorubicin u cytarabine jingħataw bhala komponenti ta' Vyxeos, il-lipożomi jidhru li jirregolaw id-distribuzzjoni fit-tessut u r-rati ta' eliminazzjoni tagħhom; għalhekk, filwaqt li l-prodotti mediċinali mhux lipożomali għandhom tneħħija (CL), volum tad-distribuzzjoni (V) u nofs ħajja terminali (t_{1/2}) differenti sew, Vyxeos jagħmel dawn il-parametri farmakokinetiċi jikkonverġu.

Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien 1.3 għal daunorubicin u 1.4 għal cytarabine. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' kinetika dipendenti fuq iż-żmien jew tluq maġġuri mill-proporzjonalità tad-doża fuq il-medda ta' 1.3 mg/3 mg għal kull m² sa 59 mg/134 mg għal kull m² (0.03 sa 1.3 drabi d-dożaġġ rakkomandat approvat).

Distribuzzjoni

Il-volum tad-distribuzzjoni (%CV) għal daunorubicin huwa 6.6 L (36.8%) u għal cytarabine huwa 7.1 L (49.2%). It-twahħil tal-proteina mal-plażma ma giex evalwat.

Metaboliżmu u bijotrasformazzjoni

B'mod simili għal daunorubicin u cytarabine mhux lipożomali, sussegwenti għar-rilaxx mil-lipożomi ta' Vyxeos, kemm daunorubicin kif ukoll cytarabine jiġu mmetabolizzati b'mod estensiv fil-ġisem. Daunorubicin jiġi l-aktar katalizzat minn riduttażi aldoketo mhux epatika u riduttażi carbonyl għall-metabolit attiv daunorubicinol. Cytarabine jiġi mmetabolizzat minn cytidine deaminase għall-metabolit inattiv 1-β (beta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU). Għall-kuntrarju ta' daunorubicin u cytarabine mhux lipożomali, li malajr jiġu mmetabolizzati għall-metaboliti rispettivi, daunorubicin u cytarabine wara l-ġhoti ta' Vyxeos huma bażijiet liberi inkapsulati fil-lipożomi. Il-profilu taż-żmien tal-konċentrazzjoni fil-plażma miksuba minn 13 sa 26 pazjent li rċievew Vyxeos 100 unità/m² (ekwivalenti għal 44 mg/m² ta' daunorubicin u 100 mg/m² ta' cytarabine) f'jiem 1, 3 u 5 urew li l-_{ahhar}

proporzjon metabolit:oriġinarju medju f' AUC għal daunorubicinol u AraU kien 1.79 % u 3.22 % għal dak għal daunorubicin u cytarabine, rispettivament; li huma aktar baxxi minn daww tipikament irrappurtati għal prodotti mhux lipożomali, ~40-60 % għal daunorubicinol:daunorubicin u ~80 % għal AraU:cytarabine. Il-perċentwali aktar baxxi ta' proporzjonijiet metabolit:oriġinarju wara l-ġhotti ta' Vyxeos jidnikaw li ħafna mit-total ta' daunorubicin u cytarabine fiċ-ċirkolazzjoni jinqabad għewwa l-lipożomi ta' Vyxeos, fejn dawn mhumiex aċċessibbli għall-enzimi li jimmetabolizzaw il-prodott mediċinali.

Eliminazzjoni

Vyxeos jinibixxi nofs ħajja mtawla (%CV) ta' 31.5 h (28.5%) għal daunorubicin u 40.4 h (24.2%) għal cytarabine b'aktar minn 99 % tad-daunorubicin u cytarabine fil-plażma li jibqa' inkapsulat għol-lipożomi. It-tneħħija (%CV) hija 0.16 L/h (53.3%) għal daunorubicin u 0.13 L/h (60.2%) għal cytarabine.

L-eliminazzjoni mill-awrina għal daunorubicin u daunorubicinol tammonta għal 9 % tad-doża mogħtija ta' daunorubicin u l-eliminazzjoni mill-awrina ta' cytarabine u AraU tammonta għal 71 % tad-doża mogħtija ta' cytarabine.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età, is-sess, ir-razza, il-piż tal-ġisem, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-dem m'għandhomx effett klinikament importanti fuq l-esponiment tat-total ta' daunorubicin jew cytarabine wara l-aġġustament tad-doża mill-erja tas-superfċje tal-ġisem.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma ngabritx biżżejjed dejta tal-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi biex jinstiltu konklużjonijiet.

Popolazzjoni anzjana

Il-farmakokinetika ta' Vyxeos f'pazjenti li għadhom > 85 sena għadha ma għietx evalwata s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika tat-total ta' daunorubicin u cytarabine ma nbidlitx f'pazjenti b'bilirubina $\leq 50 \mu\text{mol/L}$. Il-farmakokinetika f'pazjenti b'bilirubina iktar minn $50 \mu\text{mol/L}$ mhijiex magħrufa.

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni permezz ta' dejta minn studji kliniċi fil-pazjenti, ma għiet osservata l-ebda differenza sinifikanti fit-tneħħija ta' daunorubicin jew cytarabine f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif sa moderat preeżistenti ($60 \text{ mL/min} \geq \text{sa} \leq 89 \text{ mL/min}$ tneħħija tal-kreatinina [CrCL] għal ħafif, u $30 \text{ mL/min} \geq \text{sa} \leq 59 \text{ mL/min}$ tneħħija tal-kreatinina [CrCL] għal moderat) meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali fil-linja bażi ($\text{CrCL} \geq 90 \text{ mL/min}$). L-effetti potenzjali ta' indeboliment tal-kliwi sever ($\text{CrCL} 15 \text{ mL/min} \geq \text{sa} \leq 29 \text{ mL/min}$, C-G) u marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq il-farmakokinetika ta' daunorubicin u cytarabine mogħtija bhala Vyxeos mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-effett tossiku minn dozi ripetuti ta' Vyxeos gie ttestjat fi studji dwar l-effett tossiku minn infużjoni għol-vini ta' żewġ ċikli f'perjodi ta' rkupru ta' 28 jum li saru f'firien u fi klieb. L-effetti avversi ta' Vyxeos sehħew bil-livelli kollha ttestjati tad-doża (margini tas-sigurtà baxxi għal xejn skont l-esponiment sistemiku) u ġeneralment kienu konsistenti ma' daww magħrufa għal daunorubicin u/jew cytarabine mhux lipożomali, li kienu jikkonsistu prinċipalment minn sejbiet ta' effett tossiku gastrointestinali u ematoloġiku. Għalkemm il-parametri tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) u tas-sistema kardjovaskulari ġew inkluzi f'dawn l-istudji, minħabba l-morbidità u l-mortalità osservati, ma kienx hemm biżżejjed informazzjoni sabiex wieħed jasal għal valutazzjoni integrata tal-farmakoloġija tas-sigurtà ta' Vyxeos. Vyxeos fih daunorubicin, li huwa magħruf għall-potenzjal ta' kardjotossicità profund tiegħu, u cytarabine, li huwa magħruf li huwa assoċjat ma' tossicitajiet fis-CNS.

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġenicità, il-mutaġenicità u l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'Vyxeos.

Filwaqt li cytarabine mhuwiex karċinoġenu, daunorubicin huwa karċinoġenu possibbli, għalhekk, Vyxeos jista' jiġi assoċjat ma' potenzjal karċinoġeniku. Kemm daunorubicin kif ukoll cytarabine għandhom effett tossiku fuq il-ġeni, għalhekk, Vyxeos jista' jiġi assoċjat ma' riskju ta' effett tossiku fuq il-ġeni.

Ġiet osservata inċidenza għolja ta' tumuri mammarji madwar 120 jum wara doża waħda ġol-vini ta' daunorubicin fil-firien (b'madwar 1.7 drabi tad-doża fil-bnieem fuq bażi ta' mg/m²). Daunorubicin kien mutaġeniku f'testijiet *in vitro* (Assaġġ ta' Ames, assaġġ taċ-ċellula tal-ħamster V79), u klastoġeniku *in vitro* (limfoblasts fil-bniedem CCRF-CEM) u f'testijiet *in vivo* (assaġġ SCE fil-mudullun tal-ġurdien).

Cytarabine kien mutaġeniku f'testijiet *in vitro* u klastoġeniku *in vitro* (aberrazzjonijiet kromożomiċi u SCE fil-lewkoċiti tal-bniedem) u *in vivo* (aberrazzjonijiet kromożomiċi u assaġġ SCE fil-mudullun tar-roditur, assaġġ tal-mikronukleu tal-ġurdien). Cytarabine kkawża t-trasformazzjoni taċ-ċelluli tal-embrijun tal-ħamster u ċelluli H43 tal-far *in vitro*.

Cytarabine kien klastoġeniku għaċ-ċelluli mejtoċi.

Kemm cytarabine kif ukoll daunorubicin, li ġew ittestjati b'mod separat, urew effetti teratoġeniċi u embrijotossiċi fi studji f'annimali. Barra minn hekk, daunorubicin ikkawża atrofiya testikolari u aplazija totali tal-ispermatoċiti fit-tubuli seminiferużi fil-klieb u cytarabine, anormalitajiet fir-ras tal-isperma fil-ġrieden. Doża waħda ta' cytarabine fil-firien, mogħtija f'jum 14 tal-ġestazzjoni naqqsu d-daqs tal-moħħ qabel u wara t-twelid u kkawżat l-indeboliment permanenti tal-hila tat-tagħlim.

Valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali (ERA)

Stima ta' riskju ambjentali wriet li Vyxeos mhuwiex antiċipat li jkollu l-potenzjal li jkun persistenti, bjoakkumulattiv, jew tossiku għall-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Distearoilphosphatidylcholine
Distearoilphosphatidylglycerol
Kolesterol
Glukonat tar-ram
Trolamine (għal aġġustament tal-pH)
Sukrożju

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuhin

Sentejn.

Stabbiltà tas-sospensjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal 4 sigħat f'2°C sa 8°C meta nżamm f'pożizzjoni wieqfa.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, il-prodott għandu jintuża immedjatament, Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żminijiet u l-kondizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Stabbiltà ta' soluzzjoni ta' infużjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 4 sigħat f' 2°C sa 8°C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, il-prodott għandu jintuża immedjatament, Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żminijiet u l-kondizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fi friġġ (2°C – 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. Ahžen f'pożizzjoni wieqfa.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 50 mL (hġieġ tat-tip 1) b'tapp (gomma chlorobutyl), u sigill (aluminju) li fih 44 mg daunorubicin u 100 mg cytarabine.

Kull pakkett fih jew kunjett 1, 2 kunjetti jew 5 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Vyxeos huwa prodott mediċinali ċitotossiku. Għandhom jiġu segwiti l-proċeduri applikabbli tal-immaniġġar speċjali u tar-rimi. Il-prodott huwa maħsub għal użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-aġenti ċitotossiċi.

Istruzzjonijiet għat-thejjija:

- Iddetermina d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Vyxeos abbażi tal-BSA individwali tal-pazjent kif deskritt f' sezzjoni 4.2.
- Nehhi n-numru xieraq ta' kunjetti ta' Vyxeos mill-friġġ u hallihom joqogħdu għat-temperatura ambjentali (15°C sa 30°C) għal 30 minuta.
- Imbagħad, irrikostitwixxi kull kunjett b' 19 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet billi tuża siringa ta' 20 mL, u immedjatament wara dan ibda timer ta' 5 minuti.
- B'attenzjoni dawwar il-kontenut tal-kunjett għal 5 minuti filwaqt li bil-mod teqleb il-kunjett kull 30 sekonda.
- Issaħħnux, iddawrux jew thalltu bis-saħħa.
- Wara r-rikostituzzjoni, hallih joqogħod għal 15-il minuta.
- Il-prodott rikostitwit għandu jkun dispersjoni omogenea opaka, vjola, essenzjalment mingħajr partikuli li jidhru.
- Jekk il-prodott rikostitwit ma jiġix dilwit f'borża tal-infużjoni immedjatament, ahžen fi friġġ (2°C sa 8°C) sa 4 sigħat.
- Ikkalkula l-volum ta' Vyxeos rikostitwit meħtieġ billi tuża l-formula li ġejja: [volum meħtieġ (mL) = doża ta' daunorubicin (mg/m²) x BSA tal-pazjent (m²)/2.2 (mg/mL)]. Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita hija 44 mg/20 mL (2.2 mg/mL) daunorubicin u 100 mg/20 mL (5 mg/mL) cytarabine.
- Bil-mod epleb kull kunjett 5 darbiet qabel tiġbed il-konċentrat għad-dilwizzjoni.

- B'mod asettiku iġbed il-volum ikkalkulat ta' Vyxeos rikostitwit mill-kunjett(i) b'siringa sterili u ttrasferih f'borża tal-infużjoni li jkun fiha 500 mL ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew 5 % glukożju. Jista' jibqa' prodott residwu fil-kunjett. Armi l-porzjon li ma jkunx intuża.
- Bil-mod ekleb il-borża biex thallat is-soluzzjoni. Id-dilwizzjoni tal-prodott rikostitwit tirriżulta f' dispersjoni omoġenja fonda vjola u translucida.
- Jekk is-soluzzjoni tal-infużjoni dilwita ma tintużax immedjatament, ahżen fi frigġ (2°C sa 8°C) sa 4 sigħat.
- Bil-mod ekleb il-borża biex thallat is-soluzzjoni wara t-tkessih.

Istruzzjonijiet għall-ghoti

- Thallatx Vyxeos ma', jew tagħti bhala infużjoni ma', prodotti mediċinali oħra.
- Agħti Vyxeos permezz ta' infużjoni ġol-vini kostanti għal 90 minuta permezz ta' pompa tal-infużjoni minn katiter venuż ċentrali jew katiter ċentrali li jiddaħhal b'mod periferali. **Tużax filtru f'linja.**
- Flaxxja l-linja wara l-ghoti bi klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Dan il-prodott mediċinali jista' jkollu riskju potenzjali għall-ambjent minhabba l-attivitajiet ċitotossici u antimetotici, li jistgħu jinduċu effetti possibbli fuq is-sistema riproduttiva. Il-materjali kollha li jintużaw għad-dilwizzjoni u għall-ghoti għandhom jintremew skont il-proċeduri lokali applikabbli għar-rimi tal-aġenti antineoplastici. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali għal aġenti ċitotossici.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1308/001 kunjett 1
EU/1/18/1308/002 2 kunjetti
EU/1/18/1308/003 5 kunjetti

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta 'Awwissu 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

08/2018

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>