1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny.

Po rekonstytucji roztwór zawiera 2,2 mg/ml daunorubicyny i 5 mg/ml cytarabiny zamknięte w liposomach, w stałych proporcjach, w stosunku molowym 1:5.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Fioletowa, zliofilizowana bryłka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vyxeos liposomal jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML*) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię produktem Vyxeos liposomal powinien rozpocząć i nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutycznych produktów leczniczych.

Dawkowanie produktu Vyxeos liposomal jest inne niż dawkowanie daunorubicyny i cytarabiny podawanych we wstrzyknięciu, dlatego nie wolno go stosować zamiennie z innymi produktami zawierającymi daunorubicynę i (lub) cytarabinę (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawka produktu Vyxeos liposomal zależna jest od powierzchni ciała (ang. *body surface area, BSA*) pacjenta i ustalana zgodnie z poniższym schematem:

Tabela 1: Dawka i schemat dawkowania produktu Vyxeos liposomal

Terapia	Schemat dawkowania
Pierwsza indukcja	daunorubicyna 44 mg/m^2 i cytarabina 100 mg/m^2 w dniu 1, 3 i 5
Druga indukcja	daunorubicyna 44 mg/m^2 i cytarabina 100 mg/m^2 w dniu 1 i 3
Konsolidacja	daunorubicyna 29 mg/m^2 i cytarabina 65 mg/m^2 w dniu 1 i 3

Zalecany schemat dawkowania w fazie indukcji remisji
Zalecany schemat dawkowania produktu Vyxeos liposomal obejmuje dożylne podanie 44 mg/100 mg/m^2 w ciągu 90 minut:

- w dniach 1., 3. i 5. w ramach pierwszego cyklu leczenia indukcyjnego;
- w dniach 1. i 3. w ramach kolejnego cyklu leczenia indukcyjnego, w razie potrzeby.

Kolejny cykl leczenia indukcyjnego można zastosować u pacjentów, u których nie wykazuje się progresji choroby lub niedopuszczalnych objawów toksyczności. Uzyskanie prawidłowego obrazu szpiku kostnego może wymagać zastosowania więcej niż jednego cyklu leczenia indukcyjnego. Ocena szpiku kostnego po okresie regeneracji po ostatnim cyklu leczenia indukcyjnego pozwoli ustalić, czy potrzebny jest kolejny cykl leczenia indukcyjnego. Leczenie powinno być kontynuowane, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do czasu progresji choroby i do maksymalnie 2 cyklów indukcyjnych.

Zalecany schemat dawkowania w fazie konsolidacji
Pierwszy cykl konsolidacyjny należy podać 5-8 tygodni po rozpoczęciu ostatniej indukcji.

Zalecany schemat dawkowania produktu Vyxeos liposomal obejmuje dożylne podanie 29 mg/65 mg/m^2 w ciągu 90 minut:

- w dniach 1. i 3. w ramach kolejnych cyklów leczenia konsolidacyjnego, w razie potrzeby.

Przeprowadzenie leczenia konsolidacyjnego zalecane jest u pacjentów, którzy osiągnęli remisję, u których bezwzględna liczba neutrofili powróciła do poziomu > 500/µl, a liczba płytek krwi powróciła do poziomu > 50 000/µl przy braku niedopuszczalnych objawów toksyczności. Kolejny cykl leczenia konsolidacyjnego można zastosować u pacjentów, u których nie wykazuje się progresji choroby lub niedopuszczalnych objawów toksyczności po 5-8 tygodniach od rozpoczęcia pierwszej konsolidacji. Leczenie powinno być kontynuowane, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do czasu progresji choroby i do maksymalnie 2 cyklów konsolidacyjnych.

Zalecane dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia
Pacjentów należy monitorować pod kątem odpowiedzi hematologicznej i objawów toksyczności.

W razie konieczności podanie dawki należy odroczyć lub przerwać na stałe, jak opisano poniżej.

U pacjentów można zastosować premedykację produktami przeciwko nudnościom i wymiotom. Przed wdrożeniem produktu Vyxeos liposomal należy rozważyć zastosowanie terapii przeciw hiperurykemii (np. allopurynol).

Nadwrażliwość
W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości o łagodnym nasileniu (np. łagodne uderzenia gorąca, wysypka, świąd), leczenie należy przerwać, a pacjenta należy nadzorować, w tym monitorować parametry życiowe. Po ustąpieniu objawów należy powoli ponownie rozpocząć infuzję z szybkością wlewu mniejszą o połowę oraz podać dożylnie difenhydraminę (20-25 mg) i deksametazon (10 mg).

W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości o umiarkowanym nasileniu (np. wysypka o umiarkowanym nasileniu, uderzenia gorąca, łagodna duszność, dyskomfort w klatce piersiowej) leczenie należy przerwać. Należy podać dożylnie difenhydraminę (20-25 mg lub produkt o równoważnym działaniu) i deksametazon (10 mg). Wlewu nie należy ponownie rozpoczynać. Podczas ponownego wdrażania leczenia, produkt Vyxeos liposomal należy podać w tej samej dawce, z taką samą szybkością i z zastosowaniem premedykacji.

W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości o ciężkim nasileniu i (lub) objawów zagrażających życiu (np. hipotensja wymagająca podania leków wazopresyjnych, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca podania leków rozszerzających oskrzela, pokrzywka uogólniona) leczenie należy przerwać. Należy podać dożylnie difenhydraminę (20-25 mg) i deksametazon (10 mg) oraz jeśli jest to uzasadnione, dołączyć epinefrynę (adrenalinę) lub leki rozszerzające oskrzela. Nie rozpoczynać ponownie wlewu ani nie wdrażać ponownie leczenia. Leczenie produktem Vyxeos liposomal należy zaprzestać na stałe. Pacjentów należy monitorować do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Pominięcie dawki
Jeśli pominięto zaplanowaną dawkę produktu Vyxeos liposomal, należy ją podać jak najszybciej, a schemat dawkowania odpowiednio dostosować, utrzymując przerwę w leczeniu.

Kardiotoksyczność
Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie oceny czynności serca, szczególnie w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawów kardiotoksyczności. Leczenie produktem Vyxeos liposomal należy przerwać u pacjentów, u których pojawią się objawy przedmiotowe lub podmiotowe kardiomiopatii, chyba że korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CrCL] 60 ml/min do 89 ml/min według równania Cockcroft-Gaulta [C-G]) lub umiarkowanymi (CrCL 30 ml/min do 59 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu Vyxeos liposomal u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 15 ml/min do 29 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Produkt Vyxeos liposomal należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wyłącznie, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest niższe lub równe 50 µmol/l. Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu Vyxeos liposomal u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby skutkującymi stężeniem bilirubiny powyżej 50 µmol/l. Produkt Vyxeos liposomal należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wyłącznie, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Poza zatwierdzonymi wskazaniami, produkt leczniczy Vyxeos liposomal był badany u dzieci i młodych dorosłych w wieku 1–21 lat z nawrotową AML. Ze względu na ograniczony zakres tych badań, nie jest możliwe stwierdzenie, czy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 5.1 oraz 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
Produkt Vyxeos liposomal przeznaczony jest wyłącznie do podania dożylnego. Nie podawać domięśniowo, dokanałowo ani podskórnie.

Produkt Vyxeos liposomal podaje się we wlewie dożylnym trwającym 90 minut. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wynaczynienia, co może powodować ryzyko wystąpienia martwicy tkanek.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Wystąpienie w przeszłości ciężkiej nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Inne produkty zawierające daunorubicynę i (lub) cytarabinę
Vyxeos liposomal nie można zastępować ani zamieniać z innymi produktami zawierającymi daunorubicynę i / lub cytarabinę. Ze względu na znacznie różniące się właściwości farmakokinetyczne, zalecenia dotyczące dawkowania i schematu podawania dla produktu Vyxeos liposomal różnią się od zaleceń dotyczących podawania chlorowodorku doksorubicyny we wstrzyknięciu, cytarabiny we wstrzyknięciu, liposomowej postaci cytrynianu daunorubicyny we wstrzyknięciu i liposomowej postaci cytarabiny we wstrzyknięciu. Przed podaniem należy potwierdzić nazwę i dawkę produktu leczniczego, aby uniknąć błędów w dawkowaniu.

Ciężka mielosupresja
Opisywano przypadki ciężkiej mielosupresji (w tym zakażenia i krwotoki prowadzące do zgonu) u pacjentów po podaniu terapeutycznej dawki produktu Vyxeos liposomal. U pacjentów leczonych produktem Vyxeos liposomal opisywano ciężkie i prowadzące do zgonu przypadki krwotoków, w tym krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego ze skutkiem śmiertelnym, związane z ciężką małopłytkowością. Należy przeprowadzić wyjściową ocenę morfologii krwi i ściśle monitorować pacjentów w trakcie leczenia produktem Vyxeos liposomal w kierunku możliwych powikłań klinicznych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Ze względu na długi okres półtrwania produktu Vyxeos liposomal w osoczu, czas powrotu bezwzględnej liczby neutrofili i płytek krwi do normalnego poziomu może być wydłużony i wymagać dodatkowego monitorowania.

W okresie ciężkiej neutropenii i do czasu powrotu bezwzględnej liczby neutrofili do poziomu co najmniej 500/µl można profilaktycznie stosować produkty przeciwzakaźne (w tym produkty przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze). W przypadku wystąpienia powikłań związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego, należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające, np. produkty przeciwzakaźne, czynniki stymulujące wzrostu kolonii granulocytów, transfuzje krwi. Należy prowadzić regularne oznaczanie morfologii krwi obwodowej do czasu uzyskania normalnego obrazu (patrz punkt 4.8).

Kardiotoksyczność
Kardiotoksyczność to znane ryzyko związane ze stosowaniem antracyklin. Wcześniejsze leczenie antracyklinami (w tym pacjenci, którzy otrzymali wcześniej zalecaną maksymalną skumulowaną dawkę chlorowodorku doksorubicyny lub daunorubicyny), istniejąca choroba serca (w tym zaburzenia czynności serca), stosowana wcześniej radioterapia śródpiersia lub jednoczesne stosowanie produktów

kardiotoksycznych może zwiększać ryzyko wystąpienia toksycznego działania na serce wywołanego stosowaniem daunorubicyny.

W dwóch jednoramiennych badaniach z udziałem 65 dzieci wstępnie leczonych antracykliną z nawrotową lub oporną na leczenie AML, leczonych pojedynczym cyklem indukcyjnym (Cykl 1) produktu leczniczego Vyxeos liposomal obserwowano zaburzenia serca (w tym tachykardię zatokową, wydłużenie odstępu QT, zmniejszoną frakcję wyrzutową). Kilka innych długoterminowych badań dotyczących leczenia antracykliną i (lub) antracenedionem u dzieci sugeruje, że z wieloletnim opóźnieniem mogą występować kardiomiopatie zastoinowe (patrz punkt 4.8).

Odnotowano przypadki zwiększonej częstości występowania zastoinowej niewydolności serca podczas leczenia po podaniu całkowitej skumulowanej dawki daunorubicyny w postaci nieliposomowej większej niż 550 mg/m^2. Ta wielkość dawki wydaje się być niższa (400 mg/m^2) u pacjentów, którzy byli wcześniej poddani radioterapii śródpiersia. Nie określono związku pomiędzy zastosowaniem skumulowanej dawki produktu Vyxeos liposomal a ryzykiem toksycznego działania na serce. Całkowitą skumulowaną ekspozycję na działanie daunorubicyny opisano w tabeli poniżej.

Tabela 2: Skumulowana ekspozycja na daunorubicynę na cykl leczenia produktem Vyxeos liposomal

Terapia	Ilość daunorubicyny na dawkę	Liczba dawek w cyklu	Ilość daunorubicyny na cykl
Pierwsza indukcja	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Druga indukcja	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Każda konsolidacja	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

Zaleca się przeprowadzenie wyjściowej oceny czynności serca przez wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) i wielobramkowej angiografii radioizotopowej (badanie MUGA) lub badania echokardiograficznego (ECHO), szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiększonego działania toksycznego na serce. Należy ściśle monitorować czynność serca.

Leczenie produktem Vyxeos liposomal należy przerwać u pacjentów z zaburzeniami czynności serca, chyba że korzyści płynące z wdrożenia lub kontynuacji leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Ostrzeżenie dla kobiet w okresie ciąży/kobiety w wieku rozrodczym
Pacjentkom należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę w czasie leczenia produktem Vyxeos liposomal. Pacjenci płci męskiej i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vyxeos liposomal (patrz punkt 4.6).

Reakcje nadwrażliwości
Podczas stosowania daunorubicyny i cytarabiny odnotowano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości o umiarkowanym nasileniu (np. wysypka o umiarkowanym nasileniu, uderzenia gorąca, łagodna duszność, dyskomfort w klatce piersiowej) leczenie należy przerwać. Należy podać dożylnie difenhydraminę (20-25 mg lub produkt o równoważnym działaniu) i deksametazon (10 mg). Wlewu nie należy ponownie rozpoczynać. Podczas ponownego wdrażania leczenia, produkt Vyxeos liposomal należy podać w tej samej dawce, z taką samą szybkością i z zastosowaniem premedykacji.

W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości o ciężkim nasileniu, objawów zagrażających życiu (np. hipotensja wymagająca podania leków wazopresyjnych, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca podania leków rozszerzających oskrzela, pokrzywka uogólniona) leczenie należy przerwać. Należy podać dożylnie difenhydraminę (20-25 mg)

i deksametazon (10 mg) oraz jeśli jest to uzasadnione, dołączyć epinefrynę (adrenalinę) lub leki rozszerzające oskrzela. Nie rozpoczynać ponownie wlewu ani nie wdrażać ponownie leczenia. Leczenie produktem Vyxeos liposomal należy zaprzestać na stałe. Pacjentów należy monitorować do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Martwica tkanek
W związku z podawaniem daunorubicyny opisywano przypadki miejscowej martwicy tkanek w miejscu wynaczynienia produktu leczniczego. W badaniach klinicznych produktu Vyxeos liposomal odnotowano jeden przypadek wynaczynienia, jednak nie obserwowano wystąpienia martwicy. Należy zachować ostrożność, aby nie doprowadzić do wynaczynienia podczas podawania produktu Vyxeos liposomal. Produkt Vyxeos liposomal należy podawać wyłącznie dożylnie. Nie podawać domięśniowo, dokanałowo ani podskórnie (patrz punkt 4.2).

Ocena czynności wątroby i nerek
Zaburzenia czynności wątroby lub nerek mogą zwiększać ryzyko toksyczności związanej ze stosowaniem daunorubicyny i cytarabiny. Przed podaniem produktu Vyxeos liposomal oraz okresowo w trakcie leczenia zaleca się prowadzenie oceny czynności wątroby i nerek przy zastosowaniu konwencjonalnych, klinicznych badań laboratoryjnych. Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu Vyxeos liposomal u pacjentów z wyjściowym stężeniem bilirubiny > 50 µmol/l, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Produkt Vyxeos liposomal należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek, wyłącznie, jeśli korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne
Produkt Vyxeos liposomal może powodować hiperurykemię wtórną do szybkiego rozpadania się komórek białaczkowych. W przypadku wystąpienia hiperurykemii należy monitorować stężenie kwasu moczowego we krwi i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Pacjenci z chorobą Wilsona lub innym zaburzeniem metabolizmu miedzi
Każda fiolka zawiera 100 mg glukonianu miedzi, co odpowiada 14 mg wolnej miedzi. Produkt Vyxeos liposomal należy stosować u pacjentów z chorobą Wilsona lub innymi zaburzeniami metabolizmu miedzi wyłącznie, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 6.1). Podawanie produktu Vyxeos liposomal należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego zatrucia miedzią.

Działanie immunosupresyjne/Zwiększona podatność na zakażenia
Podawanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje lub żywych szczepionek atenuowanych pacjentom z obniżoną odpornością wynikającą z podawania produktów chemioterapeutycznych może prowadzić do ciężkich zakażeń lub zakażeń ze skutkiem śmiertelnym. Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów otrzymujących produkt Vyxeos liposomal. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zaburzona.

Zapalenie błon śluzowych żołądka i jelit oraz biegunka
Należy wziąć pod uwagę, iż wchłanianie jednocześnie stosowanych doustnych produktów leczniczych może być znacznie zaburzone przez zapalenie błon śluzowych żołądka i jelit i (lub) biegunkę często występujące w związku z intensywną chemioterapią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Vyxeos liposomal. Oczekuje się, że podanie daunorubicyny i cytarabiny w produkcie Vyxeos liposomal w postaci liposomowej zmniejsza możliwość interakcji, ponieważ układowe stężenie daunorubicyny i cytarabiny jest o wiele niższe niż po podaniu w postaci nieliposomowej.

Produkty kardiotoksyczne
Jednoczesne stosowanie leków kardiotoksycznych może zwiększać ryzyko toksycznego działania na serce. Stosowanie produktu Vyxeos liposomal u pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej

doksorubicynę zwiększa ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności (patrz punkt 4.4). Nie podawać produktu Vyxeos liposomal w skojarzeniu z innymi lekami kardiotoksycznymi, jeśli czynność serca pacjenta nie jest ściśle monitorowana.

Produkty hepatotoksyczne
Hepatotoksyczne produkty lecznicze mogą zaburzać czynność wątroby i zwiększać działanie toksyczne. Ponieważ daunorubicyna jest metabolizowana przez wątrobę, zmiany w czynności wątroby wywołane jednocześnie stosowanymi terapiami mogą wpłynąć na metabolizm, właściwości farmakokinetyczne, skuteczność terapeutyczną i (lub) działanie toksyczne produktu Vyxeos liposomal (patrz punkt 5.2). Czynność wątroby należy częściej monitorować w przypadku, gdy produkt Vyxeos liposomal jest podawany jednocześnie z produktami hepatotoksycznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę w czasie leczenia produktem Vyxeos liposomal. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie, gdy one lub ich partnerzy stosują leczenie. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny otrzymywać leczenia, dopóki nie zostanie wykluczone prawdopodobieństwo ciąży.

U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy przed wdrożeniem leczenia produktem Vyxeos liposomal. Pacjenci, których partnerki są w wieku rozrodczym oraz pacjentki muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vyxeos liposomal.

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania produktu Vyxeos liposomal u kobiet w okresie ciąży. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania, produktu Vyxeos liposomal nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania i uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 5.3).

Jeśli produkt leczniczy jest podawany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia produktem Vyxeos liposomal, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. W każdym przypadku zaleca się wykonanie badania kardiologicznego i morfologii krwi u płodów i noworodków, których matki stosowały leczenie w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy produkt Vyxeos liposomal przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z produktem Vyxeos liposomal u dzieci karmionych piersią, należy zalecić matkom, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia produktem Vyxeos liposomal.

Płodność
Z danych pochodzących z badań na zwierzętach wynika, że płodność u mężczyzn może zostać zaburzona w wyniku leczenia produktem Vyxeos liposomal (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Vyxeos liposomal wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas stosowania produktu Vyxeos liposomal zgłaszano przypadki zmęczenia i zawrotów głowy.
W związku z tym, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była nadwrażliwość, obejmująca wysypkę (66,9%), gorączkę neutropeniczną (63,5%), obrzęk (52,3%), biegunkę/zapalenie jelita grubego (49,9%), zapalenie błon śluzowych (49,9%), zmęczenie (46,4%), ból mięśniowo-szkieletowy (44,5%), ból brzucha (36,3%), obniżone łaknienie (33,9%), kaszel (33,9%), ból głowy (32,3%), dreszcze (31,2%), arytmię (30,4%), gorączkę (29,6%), zaburzenia snu (25,1%) i hipotensję (23,7%).

Najcięższymi i najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenie (58,7%), kardiotoksyczność (18,7%) i krwotok (13,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane opisane we wszystkich głównych badaniach klinicznych są wyszczególnione w odpowiednich kategoriach w tabeli poniżej według częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wyczerpujący wykaz działań niepożądanych stopnia 3.-5. opracowany jest przez amerykański Krajowy Instytut ds. Raka (NCI) i określony przy użyciu powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*). Toksyczność podzielona jest na łagodną (stopień 1.), umiarkowaną (stopień 2.), ciężką (stopień 3.) lub zagrażającą życiu (stopień 4.) i określona charakterystycznymi parametrami zgodnie z układem i narządem objętym działaniem toksycznym. Termin „Zgon" (stopień 5.) jest stosowany w przypadku niektórych kryteriów, aby określić przypadek śmiertelny.

Tabela 3: Działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Vyxeos liposomal (n=375)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane/Częstość występowania (%)**	**Działania niepożądane stopnia 3.-5./Częstość występowania (%)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	**Bardzo często** Zakażenie (78,1)	**Bardzo często** Zakażenie (58,7)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	**Bardzo często** Gorączka neutropeniczna (63,5) **Często** Małopłytkowość (4,5) Neutropenia (3,7) Niedokrwistość (3,2)	**Bardzo często** Gorączka neutropeniczna (62,4) **Często** Małopłytkowość (3,7) Neutropenia (3,5) Niedokrwistość (2,1)
Zaburzenia układu immunologicznego	**Bardzo często** Nadwrażliwość (obejmująca wysypkę) (66,9)	**Często** Nadwrażliwość (obejmująca wysypkę) (9,1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**Często** Zespół rozpadu guza (7,5)	**Często** Zespół rozpadu guza (2,7)
Zaburzenia psychiczne	**Bardzo często** Zaburzenia snu (25,1) Niepokój (17,3) Delirium (15,5)	**Często** Delirium (2,4) **Niezbyt często** Zaburzenia snu (0,5)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane/Częstość występowania (%)	Działania niepożądane stopnia 3.-5./Częstość występowania (%)
Zaburzenia układu nerwowego	**Bardzo często** Ból głowy (32,3) Zawroty głowy (23,2)	**Często** Ból głowy (1,1) **Niezbyt często** Zawroty głowy (0,8)
Zaburzenia oka	**Bardzo często** Zaburzenia widzenia (10,4)	**Niezbyt często** Zaburzenia widzenia (0,3)
Zaburzenia serca	**Bardzo często** Kardiotoksyczność (72) Arytmia[a] (30,4) Ból w klatce piersiowej (17,6)	**Bardzo często** Kardiotoksyczność (18,7) **Często** Arytmia[a] (4,3) Ból w klatce piersiowej (1,9)
Zaburzenia naczyniowe	**Bardzo często** Krwotok (69,1) Hipotensja (23,7) Nadciśnienie (17,3)	**Bardzo często** Krwotok (13,1) **Często** Nadciśnienie (6,9) Hipotensja (4,5)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**Bardzo często** Duszność (36,5) Kaszel (33,9) Wysięk opłucnowy (13,9)	**Bardzo często** Duszność (13,1) **Niezbyt często** Wysięk opłucnowy (0,8)
Zaburzenia żołądka i jelit	**Bardzo często** Nudności (51,7) Biegunka/zapalenie jelita grubego (49,9) Zapalenie błon śluzowych (49,9) Zaparcia (42,7) Ból brzucha (36,3) Obniżone łaknienie (33,9) Wymioty (27,7) **Często** Dyspepsja (9,6)	**Często** Biegunka/zapalenie jelita grubego (6,1) Ból brzucha (2,9) Zapalenie błon śluzowych (2,1) Obniżone łaknienie (1,6) Zaparcia (1,1) Nudności (1,1) **Niezbyt często** Dyspepsja (0,5) Wymioty (0,3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	**Bardzo często** Świąd (17,3) Hiperhydroza (10,1) **Często** Nocne poty (8,3) Łysienie (3,2) **Niezbyt często** Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (0,8)	**Niezbyt często** Hiperhydroza (0,3)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	**Bardzo często** Ból mięśniowo-szkieletowy (44,5)	**Często** Ból mięśniowo-szkieletowy (5,1)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	**Bardzo często** Niewydolność nerek (10,4)	**Często** Niewydolność nerek (6,4)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane/Częstość występowania (%)	Działania niepożądane stopnia 3.-5./Częstość występowania (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**Bardzo często** Obrzęk (52,3) Zmęczenie (46,4) Dreszcze (31,2) Gorączka (29,6)	**Bardzo często** Zmęczenie (10,4) **Często** Gorączka (3,2) Obrzęk (2,7) **Niezbyt często** Dreszcze (0,3)

[a] Terminy z grupy „Arytmia" obejmują migotanie przedsionków, bradykardię oraz częstoskurcz, który był najczęściej zgłaszanym typem arytmii

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
Ze względu na neutropenię występującą podczas stosowania produktu Vyxeos liposomal, zakażenia różnego rodzaju są bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi. Zapalenie płuc, posocznica i bakteriemia były najczęściej obserwowanymi ciężkimi zakażeniami w populacji objętej badaniami klinicznymi. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych obejmujących zakażenia wyniosła 78,1%; odsetek zakażeń innych niż ciężkie wyniósł 73,1%, odsetek ciężkich zakażeń wyniósł 28,5%; odsetek zakażeń prowadzących do zaprzestania leczenia wyniósł 0,5%. Odsetek zakażeń prowadzących do zgonu wyniósł 6,9%. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym obejmowały posocznicę i zapalenie płuc (patrz punkt 4.4).

Krwotok
Ze względu na małopłytkowość występującą podczas stosowania produktu Vyxeos liposomal, w badaniach klinicznych obserwowano zdarzenia niepożądane obejmujące różnego rodzaju krwotoki. Najczęściej występującym rodzajem krwotoku było krwawienie z nosa, przy czym większości z nich nie uważano za zdarzenie ciężkie (29,1%). Częstość występowania działań niepożądanych obejmujących krwotoki wyniosła 69,1%; odsetek krwotoków innych niż ciężkie wyniósł 67,2%; odsetek ciężkich krwotoków wyniósł 5,6%; odsetek krwotoków prowadzących do zaprzestania leczenia wyniósł 0. Odsetek krwotoków prowadzących do zgonu wyniósł 2,1%. U pacjentów leczonych produktem Vyxeos liposomal opisywano ciężkie lub prowadzące do zgonu przypadki krwotoków, w tym krwotoki do OUN ze skutkiem śmiertelnym, związane z ciężką małopłytkowością (patrz punkt 4.4).

Kardiotoksyczność
W badaniach klinicznych produktu Vyxeos liposomal obserwowano przypadki kardiotoksyczności. Najczęściej zgłaszanymi przypadkami ciężkich zdarzeń niepożądanych były zmniejszenie frakcji wyrzutowej i zastoinowa niewydolność serca. Kardiotoksyczność to znane ryzyko związane ze stosowaniem antracyklin. Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych obejmujących kardiotoksyczność wyniosła 72,0%; odsetek przypadków kardiotoksyczności innych niż ciężkie wyniósł 68,5%; odsetek ciężkich przypadków kardiotoksyczności wyniósł 9,1%; odsetek przypadków kardiotoksyczności prowadzących do zaprzestania leczenia wyniósł 0,5%. Odsetek przypadków kardiotoksyczności prowadzących do zgonu wyniósł 0,5%. Zatrzymanie krążenia zostało opisane jako zdarzenie niepożądane ze skutkiem śmiertelnym. U pacjenta wystąpiła małopłytkowość i neutropenia, które przyczyniły się do zatrzymania krążenia (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość
W badaniach klinicznych produktu Vyxeos liposomal reakcje nadwrażliwości były bardzo często występującymi zdarzeniami niepożądanymi. Najczęściej zgłaszanym rodzajem nadwrażliwości była wysypka, przy czym większość przypadków nie była uznawana za zdarzenia ciężkie (38,9%). Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych obejmujących nadwrażliwość wyniosła 66,9%; odsetek przypadków nadwrażliwości innych niż ciężkie wyniósł 66,4%, z

czego 38,9% to przypadki wysypki; odsetek ciężkich przypadków nadwrażliwości wyniósł 1,1%; częstość występowania przypadków nadwrażliwości prowadzących do zaprzestania leczenia wyniósł 0. Częstość występowania przypadków nadwrażliwości prowadzących do zgonu wynosiła 0 (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos liposomal u 38 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z nawrotową AML w badaniu AAML 1421 wydawał się być ogólnie podobny do obserwowanego w zatwierdzonym wskazaniu u dorosłych z nowo rozpoznaną AML leczoną produktem leczniczym Vyxeos liposomal (patrz punkt 4.2). Jednak działania niepożądane w badaniu AAML 1421, obserwowane u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży były inne lub cięższe niż obserwowane u dorosłych (uwzględniając ograniczenia porównań między badaniami), i obejmowały wysypkę plamisto-grudkowa (47,4%), wydłużenie nieskorygowanego odstępu QT na elektrokardiogramie (28,9%), wczesne wystąpienie kardiotoksyczności (definiowanej jako zmniejszenie o > 10% wartości LVEF do końcowej wartości LVEF < 50% LVEF, 21,0%), ciężką hipokaliemię (13,2%), hiperglikemię (7,9%) oraz zwiększoną aktywność ALT (7,9%). Nadciśnienie obserwowano u 18,2% pacjentów należących do tej populacji.

Nie są dostępne żadne długoterminowe dane o bezpieczeństwie zebrane po zakończeniu badania (26 miesięcy). Dlatego nie ma danych o bezpieczeństwie dotyczących długoterminowej kardiotoksyczności produktu leczniczego Vyxeos liposomal w populacji dzieci i młodzieży, w tym długoterminowej kardiotoksyczności podczas stosowania w dawkach większych niż maksymalna skumulowana dawka antracykliny podana w ciągu życia pacjenta. Brak danych dotyczących wpływu leczenia produktem leczniczym Vyxeos liposomal na wzrost i dojrzewanie.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznych doświadczeń dotyczących postępowania po przedawkowaniu. W przypadku przedawkowania oczekuje się nasilenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Vyxeos liposomal i należy zastosować leczenie podtrzymujące (obejmujące produkty przeciwzakaźne, przetoczenie krwi pełnej i płytek krwi, czynniki stymulujące wzrostu kolonii granulocytów i intensywną opiekę, w razie konieczności) do czasu powrotu pacjenta do zdrowia. Pacjenta należy dokładnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych kardiotoksyczności i zapewnić odpowiednią, uzasadnioną klinicznie terapię podtrzymującą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, produkty złożone zawierające leki przeciwnowotworowe, cytarabina i daunorubicyna, kod ATC: L01XY01.

Mechanizm działania
Produkt Vyxeos liposomal to produkt liposomowy zawierający w stałych proporcjach daunorubicynę i cytarabinę w stosunku molowym 1:5. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że stosunek molowy 1:5 maksymalizuje synergiczne działanie przeciwnowotworowe w AML.

Daunorubicyna ma działanie antymitotyczne i cytotoksyczne, które wynika z formowania kompleksów z DNA, hamowania aktywności topoizomerazy II, hamowania aktywności polimerazy DNA, zaburzania regulacji ekspresji genów i tworzenia wolnych rodników uszkadzających DNA.

Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na cykl komórkowy, które wpływają na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, trifosforan-5'-cytarabiny (Ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie Ara-CTP polega głównie na zahamowaniu syntezy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć również związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina działa cytotoksycznie na hodowle proliferujących komórek ssaków.

Po podaniu we wlewie dożylnym liposomy produktu Vyxeos liposomal wykazują wydłużony okres półtrwania w osoczu, przy czym ponad 99% daunorubicyny i cytarabiny obecnej w osoczu pozostaje zamknięta w liposomach. Produkt Vyxeos liposomal powoduje ekspozycję komórek białaczkowych na skojarzone działanie daunorubicyny i cytarabiny przez wydłużony okres czasu. W oparciu o dane wynikające z badań na zwierzętach, liposomy produktu Vyxeos liposomal są kumulowane i utrzymują się w dużych stężeniach w szpiku kostnym, gdzie są głównie wychwytywane w niezmienionej postaci przez komórki białaczkowe w aktywnym procesie wchłaniania. U myszy z wszczepioną białaczką liposomy są wychwytywane przez komórki białaczkowe w większym stopniu niż przez zdrowe komórki szpiku kostnego. Po wniknięciu do komórki, liposomy produktu Vyxeos liposomal są rozkładane i uwalniają wewnątrzkomórkowo daunorubicynę i cytarabinę umożliwiając produktom leczniczym wywieranie skojarzonego działania przeciwnowotworowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Vyxeos liposomal u dorosłych w leczeniu nowo rozpoznanej AML oceniano w jednym badaniu klinicznym (badanie 301) z grupą kontrolną, a skuteczność produktu Vyxeos liposomal u dzieci i młodzieży w leczeniu nawrotowej AML oceniano w jednym badaniu klinicznym AAML 1421.

Badanie 301 u pacjentów z nieleczoną AML wysokiego ryzyka

Badanie 301 było randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem III fazy prowadzonym w grupach równoległych oceniającym skuteczność produktu Vyxeos liposomal w porównaniu do standardowego połączenia cytarabiny i daunorubicyny (7+3) u 309 pacjentów w wieku 60-75 lat z nieleczoną AML wysokiego ryzyka. Do badania włączono pacjentów z następującymi podtypami AML: zależna od terapii ostra białaczka szpikowa (t-AML), ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (MDS AML) oraz przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia AML, CMMoL AML*) z udokumentowaną historią MDS lub CMMoL przed transformacją w AML, oraz noworozpoznana AML ze zmianami kariotypu charakterystycznymi dla mielodysplazji (wg kryteriów WHO z 2008 r.).

Badanie składało się z dwóch faz: 1) Faza Leczenia, w trakcie której pacjenci otrzymali do 2 cykli indukcyjnych i 2 cykli konsolidacyjnych, oraz 2) Faza Kontrolna, która rozpoczynała się 30 dni po ostatniej indukcji lub konsolidacji i trwała przez okres do 5 lat od randomizacji. Liczba cykli indukcyjnych i konsolidacyjnych zastosowanych u pacjenta zależała od całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *Complete Response, CR*) lub całkowitej odpowiedzi na leczenie z niepełną regeneracją (ang. *Complete Response with incomplete recovery, CRi*) potwierdzanej oceną szpiku kostnego. Wyłącznie w badaniach klinicznych, produkt Vyxeos liposomal w dawce 100 jednostek/m^2/dzień (co odpowiada 44 mg/100 mg/m^2) był podawany dożylnie we wlewie trwającym 90 minut w dniach 1., 3., i 5 w przypadku pierwszej indukcji i w dniach 1. i 3. w przypadku pacjentów wymagających podania drugiego cyklu indukcyjnego. Zastosowanie drugiej indukcji było wysoce zalecane u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi w trakcie pierwszego cyklu indukcji i było obowiązkowe u pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie odsetka blastów o powyżej 50%. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) w leczeniu poremisyjnym było dozwolone w miejscu chemioterapii konsolidacyjnej lub po jej zakończeniu. W cyklach konsolidacyjnych, podawanych wyłącznie w ramach badań klinicznych, dawka produktu Vyxeos liposomal była zmniejszona do 65 jednostek/m^2/dzień (co

odpowiada 29 mg/65 mg/m^2) w dniach 1. i 3. W grupie 7+3, pierwsza indukcja składała się z podania cytarabiny 100 mg/m^2/dzień w dniach 1. do 7. we wlewie ciągłym oraz daunorubicyny 60 mg/m^2/dzień w dniach 1., 2. i 3., przy czym w trakcie drugiej indukcji i konsolidacji cytarabinę podawano w dniach 1. do 5., a daunorubicynę w dniach 1. i 2.

Do grupy otrzymującej produkt Vyxeos liposomal zrandomizowano 153 pacjentów, a do grupy kontrolnej 7+3 zrandomizowano 156 pacjentów. Mediana wieku zrandomizowanych pacjentów wynosiła 68 lat (zakres 60-75 lat), 61% pacjentów stanowili mężczyźni, a stan sprawności w skali ECOG 88% pacjentów wyniósł 0-1. Na początku leczenia 20% pacjentów miało t-AML, 54% miało AML poprzedzoną inną chorobą układu krwiotwórczego, a 25% miało *de novo* AML z aberracjami cytogenetycznymi związanymi z mielodysplazją; 34% pacjentów było wcześniej leczonych produktami o działaniu hipometylującym, a 54% pacjentów miała niekorzystny kariotyp. Parametry demograficzne i wyjściowe czynniki związane z chorobą były na ogół równomiernie rozłożone pomiędzy badanymi grupami. Mutację FLT3 wykryto u 15% (43/279) przebadanych pacjentów, a mutację NPM1 u 9% (25/283) przebadanych pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był całkowity okres przeżycia mierzony od daty randomizacji do zgonu bez względu na przyczynę. Produkt Vyxeos liposomal wykazywał większą skuteczność w zakresie całkowitego okresu przeżycia w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat, ITT*) w porównaniu z leczeniem porównawczym w schemacie 7+3 (Rycina 1). Średni okres przeżycia w grupie leczonej produktem Vyxeos liposomal wyniósł 9,56 miesięcy w porównaniu z 5,95 miesiącami w grupie leczonej w schemacie 7+3 (hazard względny = 0,69, 95% CI = 0,52, 0,90, w dwustronnym teście log-rank p = 0,005).

Całkowity wskaźnik wykonanych HSCT wyniósł 34% (52/153) w grupie leczonej produktem Vyxeos liposomal i 25% (39/156) w grupie kontrolnej.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego okresu przeżycia w populacji ITT

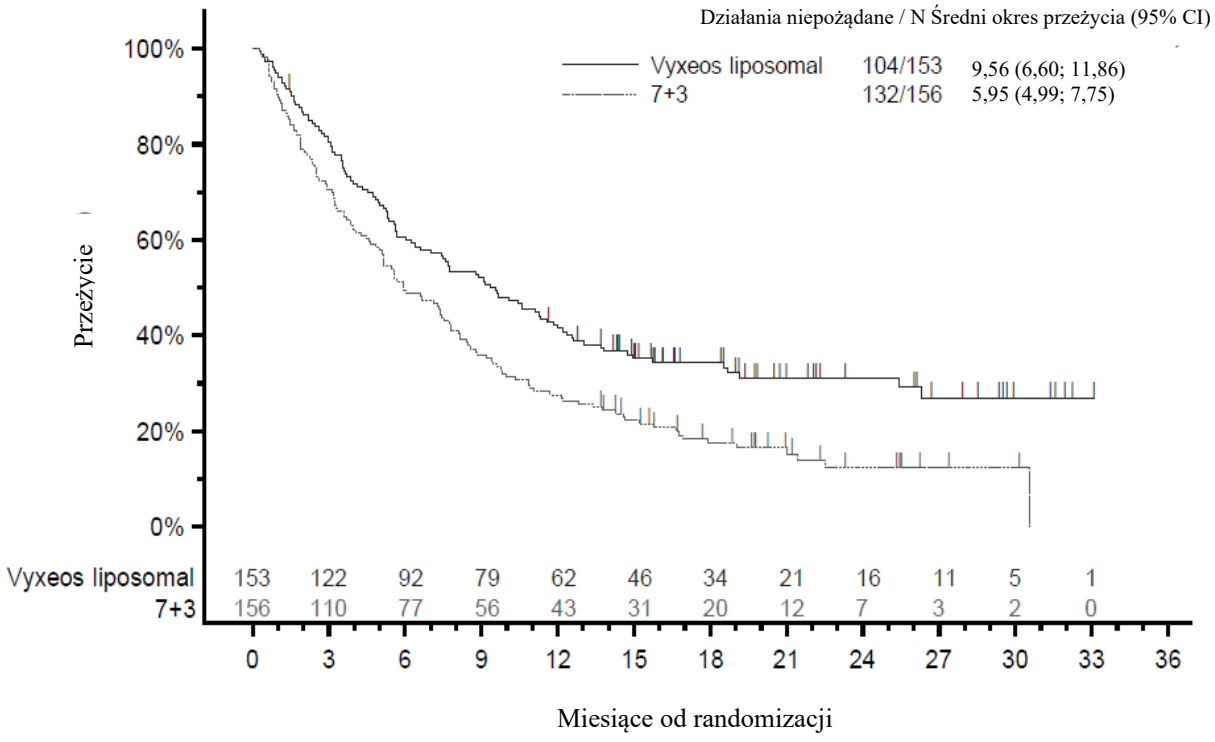

Tabela 4: Wyniki skuteczności dla badania 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Całkowity okres przeżycia		
Mediana czasu przeżycia, miesiące (CI 95%)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Hazard względny (CI 95%)	0,69 (0,52, 0,90)	
p-wartość (dwustronna) [a]	0,005	
Przeżycie wolne od objawów choroby		
Mediana czasu przeżycia, miesiące (CI 95%)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Hazard względny (CI 95%)	0,74 (0,58, 0,96)	
p-wartość (dwustronna) [a]	0,021	
Całkowity odsetek odpowiedzi		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Iloraz szans (CI 95%)	1,69 (1,03, 2,78)	
p-wartość (dwustronna) [b]	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Iloraz szans (CI 95%)	1,77 (1,11, 2,81)	
p-wartość (dwustronna) [b]	0,016	

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); CR= całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Complete Response*); CRi= całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją (ang. *Complete Response with incomplete recovery*)

[a] p-wartość na podstawie stratyfikowanego testu log-rank ze stratyfikacją według wieku i podtypu AML

[b] p-wartość na podstawie stratyfikowanego testu Cochrana-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według wieku i podtypu AML

Trwający 60 miesięcy okres obserwacji

Wskaźnik przeżycia całkowitego w ciągu 60 miesięcy był wyższy w grupie leczenia produktem Vyxeos liposomal (18%) w porównaniu z grupą leczenia 7+3 (8%); współczynnik ryzyka względnego wynosił 0,70, 95% CI = 0,55; 0,91.

Dzieci i młodzież

Nawrotowa AML

Skuteczność produktu Vyxeos liposomal stosowanego w monoterapii oceniano w badaniu fazy I/II, z jednym ramieniem badania (AAML 1421), przeprowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Vyxeos liposomal u 38 dzieci i młodych dorosłych w wieku 1-21 lat z AML w pierwszym nawrocie. Leczenie stosowane w badaniu obejmowało jeden cykl leczenia indukcyjnego produktem Vyxeos liposomal w dawce 59 mg/135 mg/m^2, podawanym w trwającym 90 minut wlewie dożylnym w dniach 1., 3. i 5., po czym podawano fludarabinę, cytarabinę i G-CSF (FLAG) w ramach cyklu 2. Mediana wieku pacjentów wynosiła 11 lat (zakres 1-21 lat). Ośmiu (21%) pacjentów było w wieku od 18 do 21 lat; Pacjenci, którzy otrzymali > 450 mg/m^2 równoważników daunorubicyny zostali wyłączeni z badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był całkowity odsetek odpowiedzi (definiowany jako CR lub CRp) po zastosowaniu produktu leczniczego Vyxeos liposomal (cykl 1.), a następnie FLAG (cykl 2.). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 68% (90% Clopper-Pearson CI: 53% do 80%). Po cyklu 1. u 16 (43%) pacjentów stwierdzono odpowiedź na leczenie CR + CRp, w tym 14 (38%) pacjentów osiągnęło CR, a na podstawie dostępnych danych dotyczących nawrotu, uzyskanych u 7 uczestników badania, mediana czasu trwania CR wynosiła 284 dni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne daunorubicyny i cytarabiny podawanych w postaci produktu Vyxeos liposomal badano u pacjentów dorosłych, którzy otrzymali dawkę daunorubicyny 44 mg/m^2 i cytarabiny 100 mg/m^2 we wlewie dożylnym trwającym 90 minut w dniach 1., 3. i 5. Parametry farmakokinetyczne każdego produktu leczniczego były oparte na całkowitym stężeniu w osoczu (tzn. stężenie produktu leczniczego zamkniętego i niezamkniętego w liposomach). Po podaniu dawki w dniu 5, średnie (% współczynnik zmienności [ang. *coefficient of variation, CV*]) maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) dla daunorubicyny wyniosło 26,0 (32,7%) mcg/ml, a dla cytarabiny 62,2 (33,7%) mcg/ml. Średnia wartość (%CV) pola pod krzywą (ang. *area under the curve, AUC*) w czasie jednej przerwy w dawkowaniu wyniosła dla daunorubicyny 637 (38,4%) mcg.h/ml, a dla cytarabiny 1900 (44,3%) mcg.h/ml.

Kiedy daunorubicyna i cytarabina podawane są jako komponenty produktu Vyxeos liposomal, liposomy wydają się określać ich dystrybucję w tkankach i szybkość eliminacji; z tego względu, mimo że klirens (CL), objętość dystrybucji (V) i końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) nieliposomowych produktów leczniczych znacznie się od siebie różnią, produkt Vyxeos liposomal powoduje, że parametry farmakokinetyczne stają się podobne.

Wskaźnik kumulacji wyniósł 1,3 dla daunorubicyny i 1,4 dla cytarabiny. Nie wykazano dowodów na zależność kinetyki od czasu lub dużych odstępstw od proporcjonalności dawki w zakresie dawek od 1,3 mg/3 mg/m^2 do 59 mg/134 mg/m^2 (0,03-1,3-krotność zatwierdzonej zalecanej dawki).

Dystrybucja
Objętość dystrybucji (%CV) dla daunorubicyny wynosi 6,6 l (36,8%), a dla cytarabiny 7,1 l (49,2%). Nie oceniano stopnia wiązania z białkami osocza.

Metabolizm i biotransformacja
Podobnie jak nieliposomowa daunorubicyna i cytarabina, zarówno daunorubicyna jak i cytarabina uwolnione z liposomów produktu Vyxeos liposomal są w znacznym stopniu metabolizowane w organizmie. Daunorubicyna jest katalizowana głównie przez wątrobową i niewątrobową aldo-ketoreduktazę i reduktazę karbonylową do aktywnego metabolitu daunorubicynolu. Cytarabina jest metabolizowana przez deaminazę cytydyny do nieaktywnego metabolitu 1-β (beta)-D-arabinofuranozylouracylu (AraU). W odróżnieniu od nieliposomowych postaci daunorubicyny i cytarabiny, które są szybko metabolizowane do swoich odpowiednich metabolitów, daunorubicyna i cytarabina po podaniu w produkcie Vyxeos liposomal są wolnymi zasadami zamkniętymi w liposomach. Profile zależności stężenia w osoczu od czasu uzyskane od 13 do 26 pacjentów, którzy otrzymali produkt Vyxeos liposomal w dawce 100 jednostek/m^2 (co odpowiada 44 mg/m^2 daunorubicyny i 100 mg/m^2 cytarabiny) w dniach 1., 3. i 5. wykazują, że średnie wartości stosunku AUC_{last} metabolitu do związku macierzystego wyniosły odpowiednio 1,79% i 3,22% dla daunorubicynolu w stosunku do daunorubicyny i AraU w stosunku do cytarabiny; wartości te są niższe niż te typowo opisywane dla produktów nieliposomowych, ~40-60% w przypadku daunorubicynolu do daunorubicyny i ~80% w przypadku AraU do cytarabiny. Niższe wartości stosunków metabolitów do związków macierzystych po podaniu produktu Vyxeos liposomal wskazują, że większość całkowitej daunorubicyny i cytarabiny w krążeniu uwięziona jest wewnątrz liposomów produktu Vyxeos liposomal, gdzie są one niedostępne dla enzymów metabolizujących produkty lecznicze.

Eliminacja
Produkt Vyxeos liposomal wykazuje wydłużony okres półtrwania (%CV) wynoszący 31,5 h (28,5%) dla daunorubicyny i 40,4 h (24,2%) dla cytarabiny, przy czym ponad 99% daunorubicyny i cytarabiny obecnych w osoczu pozostaje zamknięte w liposomach. Klirens (%CV) wynosi 0,16 l/h (53,3%) dla daunorubicyny i 0,13 l/h (60,2%) dla cytarabiny.

Daunorubicyna i daunorubicynol wydalane z moczem stanowią 9% podanej dawki daunorubicyny, a cytarabina i AraU wydalane z moczem stanowią 71% podanej dawki cytarabiny.

Szczególne grupy pacjentów
W analizie parametrów farmakokinetycznych populacji nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu wieku (od 1 do 81 lat), płci, rasy, masy ciała, wskaźnika masy ciała i liczby białych krwinek na klirens oraz parametry objętościowe daunorubicyny i cytarabiny.

Dzieci i młodzież
Średnie znormalizowane ekspozycje całkowite na dawkę daunorubicyny i cytarabiny obserwowane u dzieci i młodzieży po podaniu dawki 59 mg/135 mg/m^2 były porównywalne z wartościami po podaniu dawek daunorubicyny i cytarabiny 44 mg/100 mg/m^2 u osób dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie oceniono dotychczas właściwości farmakokinetycznych produktu Vyxeos liposomal u pacjentów w wieku >85 lat. Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności nerek
W oparciu o analizę parametrów farmakokinetycznych populacji z wykorzystaniem danych z badań klinicznych u pacjentów, nie zaobserwowano istotnej różnicy w klirensie daunorubicyny ani cytarabiny u pacjentów z istniejącymi łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (60 ml/min ≥ do ≤ 89 ml/min klirens kreatyniny [CrCL] w przypadku łagodnych zaburzeń i 30 ml/min ≥ do ≤ 59 ml/min klirens kreatyniny [CrCL] w przypadku umiarkowanych zaburzeń) w porównaniu do pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością nerek (CrCL ≥ 90 ml/min). Nie jest znany potencjalny wpływ ciężkiego zaburzenia czynności nerek (CrCL 15 ml/min ≥ do ≤ 29 ml/min, C-G) i schyłkowej niewydolności nerek na parametry farmakokinetyczne daunorubicyny i cytarabiny podanej w postaci produktu Vyxeos liposomal (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Parametry farmakokinetyczne całkowitej daunorubicyny i cytarabiny nie zmieniały się u pacjentów ze stężeniem bilirubiny ≤ 50 µmol/l. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów ze stężeniem bilirubiny powyżej 50 µmol/l nie są znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność produktu Vyxeos liposomal po podaniu wielokrotnym oceniano w badaniach składających się z podania dwóch cyklów we wlewie dożylnym z 28-dniowym okresem regeneracji na szczurach i psach. Działania niepożądane występowały po podaniu wszystkich wielkości dawek produktu Vyxeos liposomal (niski do braku marginesu bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową) i zazwyczaj odpowiadały udokumentowanym działaniom niepożądanym związanym z podawaniem nieliposomowych postaci daunorubicyny i (lub) cytarabiny, i obejmowały głównie wpływ na układ pokarmowy i krwiotwórczy. Mimo iż parametry związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) i układem krążenia były uwzględnione w tych badaniach, ze względu na obserwowaną zachorowalność i umieralność nie zebrano wystarczających danych pozwalających na przeprowadzenie zintegrowanej oceny bezpieczeństwa farmakologicznego produktu Vyxeos liposomal.

Nie prowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozród ani rozwój z zastosowaniem produktu Vyxeos liposomal. Dostępne są jednak badania dotyczące monoterapii.

Genotoksyczność
Cytarabina lub jej aktywny metabolit Ara-C wykazywała działanie mutagenne (test mutagenności bakteryjnej) i klastogenne w warunkach *in vitro* [aberracje chromosomowe i wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) w leukocytach ludzkich] oraz *in vivo* (aberracje chromosomowe i test SCE u gryzoni). Cytarabina powodowała transformację komórek zarodkowych chomika oraz komórek szczurzych H43 w warunkach *in vitro* oraz była klastogenna wobec komórek mejotycznych. Daunorubicyna wykazywała działanie mutagenne (test mutagenności bakteryjnej, test komórek V79 chomika) i klastogenne w warunkach *in vitro* (limfoblasty ludzkie CCRF-CEM) oraz *in vivo* (test SCE w szpiku kostnym myszy).

Rakotwórczość
Nie zidentyfikowano badań z użyciem cytarabiny. Opublikowane dane dotyczące Ara-C, aktywnego metabolitu cytarabiny, nie dostarczyły dowodów na działanie rakotwórcze. Opublikowane dane dotyczące daunorubicyny sugerują możliwe tworzenie nowotworów u szczurów po podaniu pojedynczej dawki 5 lub 10 mg/kg (od 0,68 do 1,4 wartości RHD na podstawie mg/m^2). Grupa robocza IARC (IARC 2000) sklasyfikowała daunorubicynę do grupy 2B — może być rakotwórcza u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój
Cytarabina wykazywała działanie embriotoksyczne u myszy oraz teratogenne u myszy i szczurów po podaniu w trakcie organogenezy. Cytarabina powodowała również nieprawidłowości w główkach plemników u myszy i zaburzoną spermatogenezę u szczurów. Pojedyncza dawka cytarabiny u szczurów, podawana w 14. dniu ciąży, powodowała zmniejszenie wielkości mózgu w okresie prenatalnym i poporodowym oraz powodowała trwałe zaburzenia zdolności uczenia się. Daunorubicyna wykazywała działanie embriotoksyczne i powodowała wady rozwojowe płodu w przypadku podania w okresie organogenezy u szczurów. Daunorubicyna powodowała zanik jąder i całkowitą aplazję spermatocytów w kanalikach nasiennych u psów.

Ocena ryzyka dla środowiska
Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, iż nie oczekuje się, aby produkt Vyxeos liposomal posiadał potencjalnie trwały, kumulujący się lub toksyczny wpływ na środowisko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Distearylofosfatydylocholina
Distearylofosfatydyloglicerol
Cholesterol
Miedzi glukonian
Trolamina (do wyrównania pH)
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki
30 miesięcy

Okres trwałości zrekonstytuowanej zawiesiny we fiolce
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przechowywanego przez 4 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C w pozycji pionowej.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że sposób otwierania, rekonstytucji, rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego.
Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

Okres trwałości rozcieńczonego roztworu do infuzji
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przechowywanego przez 4 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że sposób otwierania, rekonstytucji, rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego.
Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

Maksymalny całkowity czas przechowywania produktu zrekonstytuowanego w fiolce i produktu zrekonstytuowanego rozcieńczonego w worku infuzyjnym wynosi 4 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w pozycji pionowej.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 50 ml (ze szkła typu 1) z korkiem (z gumy chlorobutylowej) i kapslem uszczelniającym (z aluminium) zawierająca 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę, 2 fiolki lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Vyxeos liposomal jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Należy przestrzegać obowiązujących specjalnych procedur dotyczących przygotowania produktu leczniczego i jego usuwania. Ten produkt leczniczy przeznaczony jest do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania produktów cytotoksycznych.

Instrukcja przygotowania:

- Ustalić dawkę i liczbę fiolek produktu Vyxeos liposomal na podstawie powierzchni ciała pacjenta, jak podano w punkcie 4.2.
- Wyjąć odpowiednią liczbę fiolek produktu Vyxeos liposomal z lodówki i pozostawić na okres 30 minut, aby temperatura fiolek wyrównała się do temperatury pokojowej (15°C do 30°C).
- Następnie używając 20 ml strzykawki zrekonstytuować każdą fiolkę w 19 ml jałowej wody do wstrzykiwań i natychmiast rozpocząć odliczanie 5 minut przy użyciu minutnika.
- Ostrożnie wirować zawartość fiolki przez 5 minut delikatnie odwracając fiolkę co 30 sekund.
- Nie podgrzewać, nie wirować nadmiernie ani nie potrząsać gwałtownie.
- Po rekonstytucji, odstawić na 15 minut.
- Zrekonstytuowany produkt powinien być nieprzezroczystą, fioletową, jednorodną dyspersją, zasadniczo bez widocznych cząstek stałych.
- Jeśli zrekonstytuowany produkt nie jest natychmiast rozcieńczony w worku infuzyjnym, przechowywać w lodówce (2ºC do 8ºC) przez okres do 4 godzin.
- Po okresie przechowywania zrekonstytuowanego produktu w fiolce przez okres do 4 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C w pozycji pionowej należy niezwłocznie rozcieńczyć zrekonstytuowany produkt w roztworze do infuzji i rozpocząć trwający 90 minut wlew.
    - Zrekonstytuowany produkt w fiolce i zrekonstytuowany produkt, który został rozcieńczony w roztworze do infuzji, są stabilne przez maksymalny łączny okres przechowywania wynoszący do 4 godzin w przypadku przechowywania w temperaturze

od 2 °C do 8 °C. Trwający 4 godziny okres stabilności zrekonstytuowanego produktu w fiolce nie jest uwzględniany w przypadku dodatkowego okresu stabilności trwającego 4 godziny po rozcieńczeniu odpowiedniej dawki ze zrekonstytuowanej fiolki w roztworze do infuzji.
  - Trwający 4 godziny okres stabilności, gdy zrekonstytuowany produkt rozcieńczony w worku infuzyjnym jest przechowywany w temperaturze od 2 °C do 8 °C, nie obejmuje czasu wymaganego na rekonstytucję ani trwającego 90 minut wlewu.
  - Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać niezwłocznie w trwającym 90 minut wlewie po trwającym maksymalnie 4 godziny okresie stabilności.
- Obliczyć objętość potrzebnego zrekonstytuowanego produktu Vyxeos liposomal korzystając z poniższego wzoru:
  [wymagana objętość (ml) = dawka daunorubicyny (mg/m^2) x powierzchnia ciała pacjenta (m^2)/2,2 (mg/ml)]. Stężenie zrekonstytuowanego roztworu wynosi 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicyny i 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabiny.
- Delikatnie odwrócić fiolkę do góry 5 razy przed pobraniem koncentratu do rozcieńczenia.
- Obliczoną objętość produktu Vyxeos liposomal pobrać aseptycznie z fiolki (fiolek) jałową strzykawką i przenieść do worka infuzyjnego zawierającego 500 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub glukozy 5%. We fiolce może pozostać szczątkowa ilość produktu. Niewykorzystaną część produktu należy wyrzucić.
- Delikatnie odwrócić worek infuzyjny, aby wymieszać roztwór. Po rozcieńczeniu zrekonstytuowanego produktu otrzymuje się ciemnofioletową, przezroczystą i jednorodną dyspersję.
- Jeśli rozcieńczony roztwór do infuzji nie zostanie natychmiast wykorzystany, należy go przechowywać w lodówce (2 °C do 8 °C) przez okres do 4 godzin.
- Po wyjęciu z lodówki, delikatnie odwrócić worek infuzyjny, aby wymieszać roztwór.

Instrukcje dotyczące podawania
- Nie mieszać produktu Vyxeos liposomal z innymi produktami leczniczymi ani nie podawać we wlewie z innymi produktami.
- Produkt Vyxeos liposomal należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 90 minut przy użyciu pompy infuzyjnej przez cewnik założony do żyły centralnej lub cewnik centralny wprowadzony z dostępu obwodowego. Do wlewu dożylnego produktu Vyxeos liposomal można zastosować wbudowany filtr membranowy pod warunkiem, że minimalna średnica porów filtra jest większa lub równa 15 µm.
- Po podaniu przepłukać linię infuzyjną roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Ten produkt leczniczy może stanowić potencjalne ryzyko dla środowiska ze względu na działanie cytotoksyczne i antymitotyczne, które mogą wywierać wpływ na układ rozrodczy. Wszelkie materiały wykorzystane do rozcieńczania i podawania produktu należy usunąć zgodnie z lokalnymi procedurami dotyczącymi usuwania produktów przeciwnowotworowych. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania produktów cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1308/001 1 fiolka
EU/1/18/1308/002 2 fiolki
EU/1/18/1308/003 5 fiolek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu