

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyxeos 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține daunorubicină 44 mg și citarabină 100 mg.

După reconstituire, soluția conține daunorubicină 2,2 mg/ml și citarabină 5 mg/ml, încapsulate în lipozomi, într-o combinație fixă cu raportul molar de 1:5.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Masă compactă liofilizată, de culoare violet.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vyxeos este indicat pentru tratamentul adulților nou-diagnosticați cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) sau LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vyxeos trebuie să fie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapeutice.

Vyxeos are o posologie diferită de cea a daunorubicinei injectabile și a citarabinei injectabile, și nu trebuie să fie utilizat ca alternativă la alte medicamente care conțin daunorubicină și/sau citarabină (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza de Vyxeos se stabilește în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, conform următoarei scheme:

Terapia	Schema terapeutică
Prima inducție	daunorubicină 44 mg/m ² și citarabină 100 mg/m ² în zilele 1, 3 și 5
A doua inducție	daunorubicină 44 mg/m ² și citarabină 100 mg/m ² în zilele 1 și 3
Consolidare	daunorubicină 29 mg/m ² și citarabină 65 mg/m ² în zilele 1 și 3

Schema terapeutică recomandată pentru inducția remisiei

Schema terapeutică recomandată este Vyxeos 44 mg/100 mg/m², administrat intravenos pe o durată de 90 de minute:

- în zilele 1, 3 și 5, ca primă terapie de inducție;
- în zilele 1 și 3, ca terapie de inducție ulterioară, dacă este necesară.

O terapie de inducție ulterioară poate fi administrată la pacienții care nu prezintă progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pentru obținerea unui aspect normal al măduvei osoase pot fi necesare mai multe terapii de inducție. Evaluarea măduvei osoase după recuperarea de după terapia de inducție anterioară va determina dacă este necesară o terapie de inducție suplimentară. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât pacientul continuă să prezinte beneficiu terapeutic sau până la progresia bolii, până la maximum 2 terapii de inducție.

Schema terapeutică recomandată pentru consolidare

Primul ciclu de consolidare trebuie administrat la 5-8 săptămâni după începerea ultimei terapii de inducție.

Schema terapeutică recomandată este Vyxeos 29 mg/65 mg/m², administrat intravenos pe o durată de 90 de minute:

- în zilele 1 și 3, ca terapii de consolidare ulterioare, dacă sunt necesare.

Terapia de consolidare este recomandată pentru pacienții care obțin remisie, care s-au recuperat până la o valoare a numărului absolut de neutrofile (NAN) > 500/μl și la care valoarea trombocitelor s-a restabilit până la o valoare mai mare de 50000/μl, în absența toxicității inacceptabile. O terapie de consolidare ulterioară poate fi administrată la pacienții care nu prezintă progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă în intervalul de 5-8 săptămâni după începerea primei consolidări. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât pacientul continuă să prezinte beneficiu terapeutic sau până la progresia bolii, până la maximum 2 terapii de consolidare.

Modificări ale dozei recomandate pe durata tratamentului

Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru decelarea răspunsului hematologic și a toxicităților.

Administrarea dozelor trebuie să fie amânată sau întreruptă definitiv, dacă este necesar, conform descrierii de mai jos.

Pacienților li se poate administra medicație antiemetică și împotriva greței. Trebuie să fie luată în considerare o terapie antihiperuricemică (de exemplu, alopurinol) înainte de instituirea tratamentului cu Vyxeos.

Hipersensibilitate

În cazul simptomelor de hipersensibilitate ușoare (de exemplu, eritem facial ușor, erupție cutanată ușoară, prurit ușor), tratamentul trebuie oprit, iar pacientul trebuie supravegheat, inclusiv prin monitorizarea semnelor vitale. După dispariția simptomelor, tratamentul trebuie să fie reînceput lent, la un debit al perfuziei înjumătățit, și trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate moderate (de exemplu, erupție cutanată moderată, eritem facial, dispnee ușoară, disconfort toracic), tratamentul trebuie oprit. Trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg sau echivalent) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos. Perfuzia nu trebuie reluată. Atunci când pacientul este tratat din nou, Vyxeos trebuie să fie administrat în aceeași doză, la același debit, cu premedicație.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate severe/care pun viața în pericol (de exemplu, hipotensiune arterială care necesită terapie cu vasopresoare, angioedem, detresă respiratorie care necesită terapie bronhodilatatoare, urticarie generalizată), tratamentul trebuie oprit. Trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos, iar dacă este indicat,

trebuie să se adauge epinefrină (adrenalină) sau bronhodilatatoare. A nu relua perfuzia și nu se reîncepe tratamentul. Tratamentul cu Vyxeos trebuie oprit definitiv. Pacienții trebuie să fie monitorizați până când simptomele se remit (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doză omisă

Dacă este omisă iar schema terapeutică trebuie modificată corespunzător, menținând intervalul de tratament.

Cardiotoxicitate

Se recomandă evaluarea funcției cardiace înainte de începerea tratamentului, în special la pacienții cu risc crescut de toxicitate cardiacă. Tratamentul cu Vyxeos trebuie să fie întrerupt la pacienții care dezvoltă semne sau simptome de cardiomiopatie, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară [clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) între 60 ml/min și 89 ml/min conform formulei Cockcroft-Gault (C-G)] sau moderată (Cl_{Cr} între 30 ml/min și 59 ml/min). Nu există experiență cu Vyxeos la pacienți cu insuficiență renală severă (Cl_{Cr} între 15 ml/min și 29 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal. Vyxeos trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu o valoare a bilirubinemiei mai mică sau egală cu 50 μ mol/l. Nu există experiență cu Vyxeos la pacienți cu insuficiență hepatică ce determină o valoare a bilirubinemiei mai mare de 50 μ mol/l. Vyxeos trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vyxeos la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Vyxeos este exclusiv pentru administrare intravenoasă. A nu se administra pe cale intramusculară, intratecală sau subcutanată.

Vyxeos se administrează prin perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 90 de minute. Este necesară precauție pentru a se asigura că nu se produce extravazarea, pentru a preveni riscul de necroză tisulară.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Antecedente de hipersensibilitate gravă la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alte medicamente care conțin daunorubicină și/sau citarabină

Vyxeos nu trebuie substituit sau înlocuit cu alte medicamente care conțin daunorubicină și / sau citarabină. Din cauza diferențelor substanțiale ale parametrilor farmacocinetici, doza și recomandările privind schema de tratament cu Vyxeos diferă față de cele pentru clorhidrat de daunorubicină injectabil, citarabină injectabilă, citrat de daunorubicină lipozomal injectabil și citarabină lipozomală

injectabilă. Denumirea medicamentului și doza trebuie să fie verificate înainte de administrare, pentru a evita erorile de tratament. Vyxeos este exclusiv pentru administrare intravenoasă.

Mielosupresie severă

Mielosupresia severă (inclusiv infecții și evenimente hemoragice letale) a fost raportată la pacienți după administrarea unei doze terapeutice de Vyxeos. La pacienții tratați cu Vyxeos au apărut evenimente hemoragice grave sau letale, inclusiv hemoragii la nivelul sistemului nervos central (SNC), asociate cu trombocitopenia severă. Trebuie să se efectueze evaluarea inițială a hemoleucogramei, iar pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Vyxeos pentru a decela eventualele complicații clinice cauzate de mielosupresie. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică lung al Vyxeos, este posibil ca intervalul până la recuperarea NAN și a trombocitelor să fie prelungit și să necesite monitorizare suplimentară.

În perioada de neutropenie marcată trebuie să se administreze tratament profilactic împotriva infecțiilor (inclusiv cu antibacteriene, antivirale, antifungice), până când valoarea NAN revine la 500/ μ l sau peste. Dacă apar complicații mielosupresive, trebuie să se instituie măsuri de suport, de exemplu tratament împotriva infecțiilor, factori de stimulare a coloniilor, transfuzii. Hemoleucograma trebuie să fie monitorizată cu regularitate până la recuperare (vezi pct. 4.8).

Cardiotoxicitate

Cardiotoxicitatea este un risc cunoscut al tratamentului cu antracicline. Terapia anterioară cu antracicline (inclusiv la pacienții cărora li s-au administrat în prealabil dozele cumulative recomandate maxime de doxorubicină sau clorhidrat de daunorubicină), boala cardiacă preexistentă (inclusiv disfuncția cardiacă), radioterapia anterioară la nivelul mediastinului sau utilizarea concomitentă a medicamentelor cardiotoxice poate crește riscul de toxicitate cardiacă indusă de daunorubicină.

Dozele cumulative totale de daunorubicină lipozomală care depășesc 550 mg/m² au fost asociate cu o incidență crescută a insuficienței cardiace congestive induse de tratament. Această limită pare a fi mai scăzută (400 mg/m²) la pacienții cărora li s-a administrat radioterapie la nivelul mediastinului. Relația dintre doza cumulativă de Vyxeos și riscul de toxicitate cardiacă nu a fost stabilită. Expunerea cumulativă totală la daunorubicină este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Expunerea cumulativă la daunorubicină la fiecare tratament cu Vyxeos

Terapia	Daunorubicină pe doză	Numărul de doze din cadrul tratamentului	Daunorubicină per tratament
Prima inducție	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
A doua inducție	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Fiecare consolidare	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Se recomandă evaluarea cardiacă inițială cu electrocardiogramă (ECG) și examinare prin angiografie cu radionuclizi cu achiziție multiplă (MUGA) sau ecocardiografie (ECHO), în special la pacienții cu factori de risc pentru toxicitate cardiacă crescută. Funcția cardiacă trebuie să fie monitorizată cu atenție.

Tratamentul cu Vyxeos trebuie să fie întrerupt la pacienții cu disfuncție cardiacă, cu excepția cazului în care beneficiile instituirii sau continuării tratamentului depășesc riscurile (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Avertizare cu privire la sarcină/femei aflate la vârsta fertilă

Pacientelor trebuie să li se spună să evite sarcina pe durata tratamentului cu Vyxeos. Pacienții bărbați și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de Vyxeos (vezi pct. 4.6).

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv reacții anafilactice, au fost raportate în asociere cu daunorubicina și citarabina.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate moderate (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie moderată, eritem facial, dispnee ușoară, disconfort la nivelul toracelui), tratamentul trebuie să fie oprit. Trebuie să se administreze tratament intravenos cu difenhidramină (20-25 mg sau echivalent) și dexametazonă (10 mg). Perfuzia nu trebuie reluată. Când pacientul este tratat din nou, Vyxeos trebuie să fie administrat în aceeași doză și la același debit, și cu premedicație.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate severe/care pun viața în pericol (de exemplu, hipotensiune arterială care necesită terapie cu vasopresoare, edem angioneurotic, detresă respiratorie care necesită terapie cu bronhodilatatoare, urticarie generalizată), tratamentul trebuie întrerupt. Trebuie să se administreze tratament intravenos cu difenhidramină (20-25 mg sau echivalent) și dexametazonă (10 mg), iar dacă este indicat, trebuie să se adauge epinefrină (adrenalină) sau bronhodilatatoare. A nu se reiniția perfuzia și a nu se relua tratamentul. Tratamentul cu Vyxeos trebuie să fie oprit definitiv. Pacienții trebuie să fie monitorizați până la dispariția simptomelor (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Necroză tisulară

Daunorubicina a fost asociată cu necroză tisulară locală în punctul unde s-a produs extravazarea medicamentului. În studiile clinice cu Vyxeos a avut loc un eveniment de extravazare, însă nu a fost observată necroza. Este necesară precauție pentru a se asigura că nu se produce extravazarea medicamentului atunci când se administrează Vyxeos. Vyxeos trebuie să fie administrat exclusiv pe cale intravenoasă. A nu se administra pe cale intramusculară, intratecală sau subcutanată (vezi pct. 4.2).

Evaluarea funcției hepatice și a funcției renale

Insuficiența hepatică sau renală poate crește riscul de toxicitate asociată cu daunorubicina și citarabina. Se recomandă ca funcția hepatică și funcția renală să fie evaluate prin analize de laborator convenționale înainte de administrarea Vyxeos, și periodic pe durata tratamentului. Nu există experiență cu Vyxeos la pacienți cu valoarea inițială a bilirubinei serice mai mare de 50 μmol/l, cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal. Vyxeos trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală severă numai dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.2).

Teste de laborator

Vyxeos poate induce hiperuricemia secundară lizei rapide a celulelor leucemice. Trebuie să fie monitorizate valorile acidului uric din sânge, iar dacă apare hiperuricemia, trebuie instituită terapia corespunzătoare.

Antecedente de boală Wilson sau alte tulburări asociate cu cuprul

Fiecare flacon conține gluconat de cupru 100 mg, corespunzător cu 14 mg de cupru. Vyxeos trebuie să fie utilizat la pacienții cu antecedente de boală Wilson sau alte tulburări asociate cu cuprul numai dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 6.1). Tratamentul cu Vyxeos trebuie să fie întrerupt la pacienții cu semne sau simptome de toxicitate cuprică acută.

Efecte imunosupresive/Susceptibilitate crescută la infecții

Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau a vaccinurilor cu virusuri vii atenuate la pacienții imunocompromiși din cauza administrării medicamentelor chimioterapeutice poate avea ca rezultat infecții grave sau letale. Vaccinarea cu un vaccin cu virus viu trebuie să fie evitată în cazul pacienților cărora li se administrează Vyxeos. Vaccinurile inactivate pot fi administrate; totuși, răspunsul la aceste vaccinuri poate fi diminuat.

Mucozită gastrointestinală și diaree

Trebuie să fie luat în considerare faptul că absorbția medicamentelor orale administrate concomitent poate fi influențată considerabil de mucozita gastrointestinală și/sau de diareea care apar frecvent în asociere cu chimioterapia intensivă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Vyxeos. Se anticipează că administrarea daunorubicinei și a citarabinei în preparatul lipozomal Vyxeos va reduce posibilitatea interacțiunilor, deoarece concentrațiile sistemice ale daunorubicinei și citarabinei în formă liberă sunt mult mai mici decât atunci când sunt administrate în formă non-lipozomală.

Substanțe cardiotoxice

Utilizarea concomitentă a substanțelor cardiotoxice poate crește riscul de cardiotoxicitate. Utilizarea Vyxeos la pacienții cărora li s-a administrat anterior doxorubicină crește riscul de cardiotoxicitate (vezi pct. 4.4). A nu se administra Vyxeos concomitent cu alte substanțe cardiotoxice decât dacă funcția cardiacă a pacientului este monitorizată cu atenție.

Substanțe hepatotoxice

Medicamentele hepatotoxice pot afecta funcția hepatică și pot crește toxicitatea. Deoarece daunorubicina este metabolizată pe cale hepatică, modificările funcției hepatice induse de terapiile concomitente pot afecta metabolizarea, farmacocinetica, eficacitatea terapeutică și/sau toxicitatea Vyxeos (vezi pct. 5.2). Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată mai frecvent atunci când Vyxeos este administrat concomitent cu substanțe hepatotoxice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu Vyxeos. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în perioada în care sunt tratate sau în cazul în care partenerii urmează tratamentul. Femeilor aflate la vârsta fertilă nu trebuie să li se administreze tratamentul până când sarcina nu este exclusă.

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se efectueze teste de sarcină înainte de instituirea tratamentului cu Vyxeos. Atât pacienții bărbați ale căror partenere sexuale sunt femei aflate la vârsta fertilă, cât și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de Vyxeos.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea Vyxeos la femeile gravide. Pe baza rezultatelor din studiile la animale și pe baza mecanismului său de acțiune, Vyxeos nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament și justifică potențialul risc pentru făt (vezi pct. 5.3).

Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii, sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Vyxeos, aceasta trebuie să fie informată cu privire la potențialul pericol pentru făt. În orice caz, se recomandă examinarea cardiologică și efectuarea hemoleucogramei la feții și nou-născuții ale căror mame au primit tratament în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Vyxeos se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de reacții adverse severe la Vyxeos al copiilor alăptați, femeilor trebuie să li se recomande să întrerupă alăptarea în timpul terapiei cu Vyxeos.

Fertilitatea

Pe baza constatărilor din studiile la animale, fertilitatea la bărbați poate fi compromisă de tratamentul cu Vyxeos (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vyxeos are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate fatigabilitate și amețeală asociate cu utilizarea Vyxeos. Prin urmare, se recomandă precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RAM) care au apărut cel mai frecvent au fost hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie (66,9 %), neutropenie febrilă (63,5 %), edem (52,3 %), diaree/colită (49,9 %), mucozită (49,9 %), fatigabilitate (46,4 %), dureri musculoscheletice (44,5 %), durere abdominală (36,3 %), scădere a poftei de mâncare (33,9 %), tuse (33,9 %), cefalee (32,3 %), frisoane (31,2 %), aritmie (30,4 %), pirexie (29,6 %), tulburări de somn (25,1 %) și hipotensiune arterială (23,7 %).

RAM cele mai grave și mai frecvente au fost infecția (58,7 %), cardiotoxicitatea (18,7 %) și hemoragia (13,1 %).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

RAM au fost incluse în categoria corespunzătoare în tabelul de mai jos în funcție de cea mai mare frecvență observată în oricare dintre principalele studii clinice.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$; cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Pentru clasificarea RAM care apar la gradele 3-5, lista completă este disponibilă de la Institutul Național al Cancerului din S.U.A. în Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului (NCI CTCAE). Toxicitatea este clasificată ca fiind ușoară (gradul 1), moderată (gradul 2), severă (gradul 3) sau care pune viața în pericol (gradul 4), cu parametri specifici în funcție de aparatul, sistemul sau organul implicat. Decesul (gradul 5) este utilizat pentru unele criterii pentru a indica rezultatul letal.

Tabelul 2: RAM raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu Vyxeos (n=375)

Aparate, organe și sisteme	RAM/frecvența (%)	RAM de gradul 3-5/frecvența (%)
Infecții și infestări	Foarte frecvente Infecție (78,1)	Foarte frecvente Infecție (58,7)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Neutropenie febrilă (63,5) Frecvente Trombocitopenie (4,5) Neutropenie (3,7) Anemie (3,2)	Foarte frecvente Neutropenie febrilă (62,4) Frecvente Trombocitopenie (3,7) Neutropenie (3,5) Anemie (2,1)
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente Hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie) (66,9)	Frecvente Hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie) (9,1)

Aparate, organe și sisteme	RAM/frecvența (%)	RAM de gradul 3-5/frecvența (%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente Sindrom de liză tumorală (7,5)	Frecvente Sindrom de liză tumorală (2,7)
Tulburări psihice	Foarte frecvente Tulburări de somn (25,1) Anxietate (17,3) Delir (15,5)	Frecvente Delir (2,4) Mai puțin frecvente Tulburări de somn (0,5)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Cefalee (32,3) Amețeală (23,2)	Frecvente Cefalee (1,1) Mai puțin frecvente Amețeală (0,8)
Tulburări oculare	Foarte frecvente Tulburări de vedere (10,4)	Mai puțin frecvente Tulburări de vedere (0,3)
Tulburări cardiace	Foarte frecvente Cardiotoxicitate (72) Aritmie ^a (30,4) Durere toracică (17,6)	Foarte frecvente Cardiotoxicitate (18,7) Frecvente Aritmie ^a (4,3) Durere toracică (1,9)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente Hemoragie (69,1) Hipotensiune arterială (23,7) Hipertensiune arterială (17,3)	Foarte frecvente Hemoragie (13,1) Frecvente Hipertensiune arterială (6,9) Hipotensiune arterială (4,5)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente Dispnee (36,5) Tuse (33,9) Revărsat pleural (13,9)	Foarte frecvente Dispnee (13,1) Mai puțin frecvente Revărsat pleural (0,8)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Greață (51,7) Diaree/colită (49,9) Mucozită (49,9) Constipație (42,7) Durere abdominală (36,3) Scădere a poftei de mâncare (33,9) Vărsături (27,7) Frecvente Dispepsie (9,6)	Frecvente Diaree/colită (6,1) Durere abdominală (2,9) Mucozită (2,1) Scădere a poftei de mâncare (1,6) Constipație (1,1) Greață (1,1) Mai puțin frecvente Dispepsie (0,5) Vărsături (0,3)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente Prurit (17,3) Hiperhidroză (10,1) Frecvente Transpirații nocturne (8,3) Alopecie (3,2) Mai puțin frecvente Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (0,8)	Mai puțin frecvente Hiperhidroză (0,3)
Tulburări musculo-	Foarte frecvente	Frecvente

Aparate, organe și sisteme	RAM/frecvența (%)	RAM de gradul 3-5/frecvența (%)
scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri musculoscheletice (44,5)	Dureri musculoscheletice (5,1)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente Insuficiență renală (10,4)	Frecvente Insuficiență renală (6,4)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Edem (52,3) Fatigabilitate (46,4) Frisoane (31,2) Febră cu valori mari (29,6)	Foarte frecvente Fatigabilitate (10,4) Frecvente Febră cu valori mari (3,2) Edem (2,7) Mai puțin frecvente Frisoane (0,3)

^a Grupa aritmiei include termenii: fibrilație atrială, bradicardie, iar aritmia raportată cel mai frecvent a fost tahicardia

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Din cauza neutropeniei apărute la administrarea Vyxeos, infecțiile de diverse tipuri au fost RAM foarte frecvente. Pneumonia, sepsisul și bacteriemia au fost infecțiile grave apărute ca RAM observate cel mai frecvent la populația din studiile clinice. Incidența evenimentelor de infecție a fost de 78,1 %; incidența evenimentelor de infecție non-grave a fost de 73,1 %, incidența evenimentelor de infecție grave a fost de 28,5 %; incidența infecțiilor care au determinat întreruperea tratamentului a fost de 0,5 %. Incidența infecțiilor letale a fost de 6,9 %. Infecțiile letale apărute au fost sepsisul și pneumonia (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

Din cauza trombocitopeniei apărute la administrarea Vyxeos, în studiile clinice au fost observate diverse evenimente hemoragice. Cel mai frecvent eveniment hemoragic a fost epistaxisul, iar majoritatea acestora au fost considerate ca nefiind grave (29,1 %). Incidența evenimentelor de hemoragie a fost de 69,1 %; incidența evenimentelor de hemoragie non-grave a fost de 67,2 %, incidența evenimentelor de hemoragie grave a fost de 5,6 %; incidența hemoragiilor care au determinat întreruperea tratamentului a fost 0. Incidența hemoragiilor letale a fost de 2,1 %. La pacienții tratați cu Vyxeos au fost observate evenimente hemoragice grave sau letale, inclusiv hemoragii la nivelul sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).

Cardiotoxicitate

În studiile clinice cu Vyxeos au fost observate cardiotoxicități. RAM grave raportate cel mai frecvent au fost scăderea fracției de ejeție și insuficiența cardiacă congestivă. Cardiotoxicitatea este un risc cunoscut al tratamentului cu antraciline. Incidența tuturor evenimentelor de cardiotoxicitate a fost de 72,0 %; incidența evenimentelor de cardiotoxicitate non-grave a fost de 68,5 %; incidența evenimentelor de cardiotoxicitate grave a fost de 9,1 %; incidența cardiotoxicității care a determinat întreruperea tratamentului a fost de 0,5 %. Incidența evenimentelor de cardiotoxicitate letale a fost de 0,5 %. Stopul cardiac a fost raportat ca eveniment letal; pacientul a prezentat trombocitopenie și neutropenie care au contribuit la stopul cardiac (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate au fost RAM foarte frecvente în studiile clinice cu Vyxeos. RAM de hipersensibilitate raportată cel mai frecvent a fost erupția cutanată tranzitorie, iar majoritatea acestor reacții nu au fost grave (38,9 %). Incidența tuturor evenimentelor de hipersensibilitate a fost de 66,9 %; incidența evenimentelor de hipersensibilitate non-grave a fost de 66,4 %, dintre care 38,9 % au fost erupții cutanate tranzitorii; incidența evenimentelor de hipersensibilitate grave a fost de 1,1 %; incidența hipersensibilității care a determinat întreruperea tratamentului a fost 0. Frecvența evenimentelor de hipersensibilitate letale a fost 0 (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență specifică în ceea ce privește abordarea terapeutică a supradozajului la pacienți. Dacă se produce supradozajul, se preconizează exacerbarea reacțiilor adverse asociate cu Vyxeos și trebuie asigurat tratamentul de susținere (sunt necesare inclusiv medicamente împotriva infecțiilor, transfuzii de sânge și de masă trombocitară, factori de stimulare a coloniilor și terapie intensivă) până când pacientul își revine. Pacientul trebuie ținut sub observație atentă pentru a decela semnele de cardiotoxicitate și a asigura tratamentul de susținere adecvat, conform indicațiilor clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, combinații de antineoplazice, codul ATC: L01XY01.

Mecanism de acțiune

Vyxeos este un preparat lipozomal care constă într-o combinație fixă de daunorubicină și citarabină într-un raport molar de 1:5. Studiile *in vitro* și *in vivo* au arătat că raportul molar de 1:5 maximizează activitatea antitumorală sinergică în LMA.

Daunorubicina are acțiune antimitotică și citotoxică, obținută prin formarea de complexe cu ADN-ul, inhibarea activității topoizomerazei II, inhibarea activității ADN-polimerazei, afectarea reglării expresiei genetice și producerea de radicali liberi cu efect de deteriorare a ADN-ului.

Citarabina este un antineoplazic specific pe faza ciclului celular, care poate afecta celulele numai în cursul fazei S a diviziunii celulare. Este convertită intracelular în citarabină-5-trifosfat (ara-CTP), care este metabolitul activ. Mecanismul de acțiune nu este complet înțeles, dar se pare că ara-CTP acționează în principal prin inhibarea sintezei ADN. Este posibil ca încorporarea în ADN și ARN să contribuie la citotoxicitatea citarabinei. Citarabina este citotoxică pentru culturile celulare proliferante de mamifere.

Lipozomii de Vyxeos au un timp de înjumătățire plasmatică prelungit după perfuzia intravenoasă, iar daunorubicina și citarabina din plasmă rămân încapsulate în lipozomi în proporție de peste 99 %. Vyxeos asigură administrarea unei combinații cu efect sinergic de daunorubicină și citarabină în celulele leucemice, pe o perioadă îndelungată. Pe baza datelor din studiile la animale, lipozomii de Vyxeos se acumulează și persistă în concentrații mari în măduva osoasă, unde sunt încorporați preferențial în stare intactă de celulele leucemice printr-un proces de înglobare activă. La șoarecii purtători de leucemie, lipozomii sunt încorporați de celulele leucemice într-o măsură mai mare decât de celulele medulare normale. După ce sunt internalizați, lipozomii de Vyxeos se degradează, eliberând daunorubicina și citarabina în mediul intracelular, ceea ce permite medicamentelor să își exercite sinergic activitatea antineoplazică.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Vyxeos în tratamentul LMA cu risc crescut a fost evaluată în cadrul unui studiu controlat.

Studiul 301 la pacienți cu LMA cu risc crescut netratată

Studiul 301 a fost un studiu de superioritate de fază 3, randomizat, multicentric, deschis, cu grupuri paralele, pentru evaluarea Vyxeos în comparație cu o combinație standard de citarabină și daunorubicină (7+3) la 309 pacienți cu vârsta cuprinsă între 60 și 75 de ani cu LMA cu risc crescut netratată. În studiu au fost incluși pacienți cu următoarele sub-tipuri de LMA: LMA asociată cu terapia (t-AML), LMA cu sindrom mielodisplazic (LMA SMD) și LMA cu leucemie mielomonocitară cronică (LMA LMMoC AML) cu istoric documentat de sindrom mielodisplazic sau leucemie mielomonocitară cronică înainte de transformarea în LMA, și cu LMA *de novo* cu modificări cariotipice caracteristice mielodisplaziei (conform criteriilor OMS 2008).

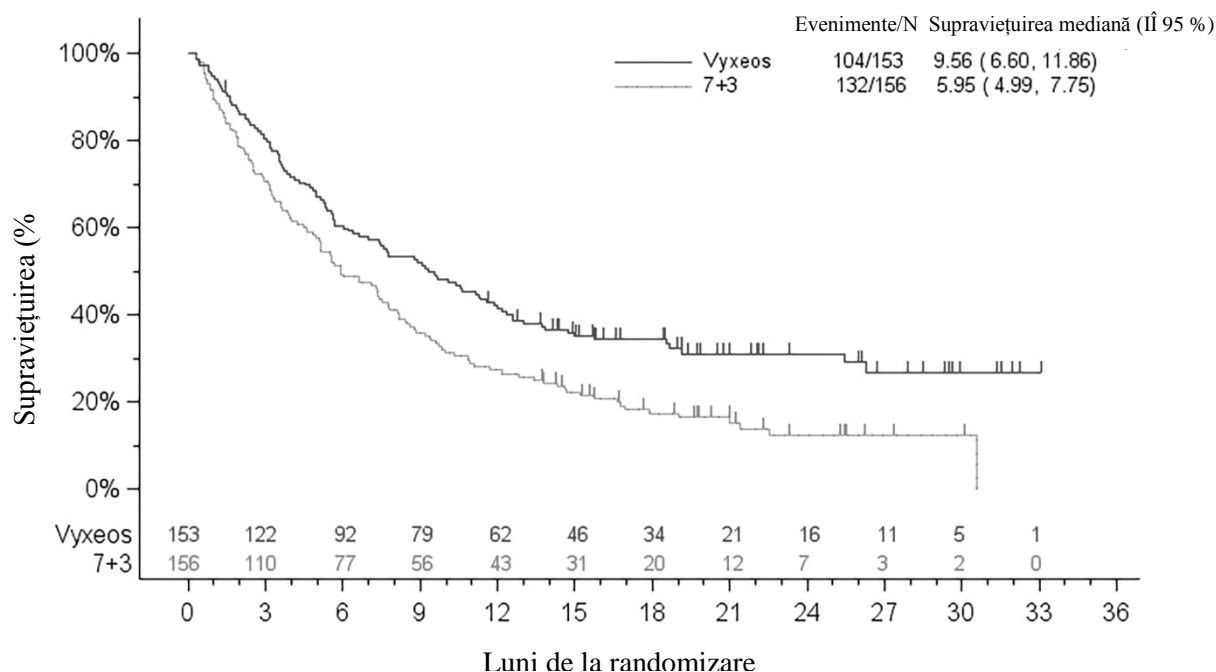
Studiul a inclus 2 faze, 1) Faza de tratament, pe durata căreia pacienților li s-au administrat maximum 2 tratamente de inducție și 2 tratamente de consolidare și 2) o Fază de urmărire, care a început la 30 de zile după ultimul tratament de inducție sau consolidare și a continuat timp de 5 ani de la randomizare. Numărul de induceri și consolidări administrate fiecărui pacient a fost stabilit în funcție de răspunsul complet [Complete Response (CR)] sau răspunsul complet cu recuperare incompletă [Complete Response with incomplete recovery (CRi)], care au fost confirmate prin evaluarea măduvei osoase. Exclusiv în studiile clinice, Vyxeos 100 unități/m²/zi (echivalent cu 44 mg/100 mg/m²) a fost administrat intravenos timp de 90 de minute în zilele 1, 3 și 5 pentru primul tratament de inducție și în zilele 1 și 3 pentru pacienții care au avut nevoie de a doua inducție. A doua inducție a fost foarte recomandată în cazul pacienților care nu au obținut CR sau CRi în primul tratament de inducție și a fost obligatorie în cazul pacienților care au obținut o reducere de peste 50 % a procentului de blaști. Terapia post-remisie cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) a fost permisă fie ca substitut al chimioterapiei de consolidare, fie după chimioterapia de consolidare. Pentru tratamentele de consolidare, exclusiv în studiile clinice, doza de Vyxeos a fost redusă la 65 unități/m²/zi (echivalent cu 29 mg/65 mg/m²) în zilele 1 și 3. În grupul 7+3, prima inducție a constat în administrarea de citarabină 100 mg/m²/zi în zilele 1-7 prin perfuzie continuă și administrarea de daunorubicină 60 mg/m²/zi în zilele 1, 2 și 3, în timp ce în a doua inducție și în consolidare citarabina a fost administrată în zilele 1-5, iar daunorubicina în zilele 1 și 2.

153 de pacienți au fost randomizați în grupul cu Vyxeos, iar 156 de pacienți au fost randomizați în grupul de control 7+3. Pacienții randomizați au avut vârsta mediană de 68 de ani (interval de 60-75 de ani), 61 % au fost bărbați, iar 88 % au avut un status de performanță ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 0-1. La intrarea în studiu, 20 % aveau t-LAM, 54 % aveau LMA cu tulburare hematologică în antecedente, iar 25 % aveau LMA *de novo* cu anomalii citogenetice asociate cu mielodisplazia; 34 % fuseseră tratați anterior cu un agent de hipometilare pentru sindromul mielodisplazic; 54 % aveau cariotip advers. Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost în general echilibrate între grupurile de studiu. Mutația FLT3 a fost identificată la 15 % (43/279) dintre pacienții testați, iar mutația NPM1 a fost identificată la 9 % (25/283) dintre pacienții testați.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea globală măsurată de la data randomizării până la decesul din orice cauză. Vyxeos a demonstrat superioritate în ceea ce privește supraviețuirea globală în populația cu intenție de tratament (ITT), în comparație cu schema de tratament cu medicamentul comparator 7+3 (Figura 1). Supraviețuirea mediană în grupul de tratament cu Vyxeos a fost de 9,56 luni, față de 5,95 luni în grupul de tratament cu schema 7+3 (raportul de risc = 0,69, ÎI 95 % = 0,52, 0,90, test de rang logaritmic bilateral cu valoarea p = 0,005).

Rata globală a TCSH a fost de 34 % (52/153) în grupul de tratament cu Vyxeos, respectiv de 25 % (39/156) în grupul de control.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (overall survival) la populația cu intenție de tratament (ITT)



Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din studiul 301

	Vyxeos N=153	7+3 N=156
Supraviețuirea globală		
Supraviețuirea mediană, în luni (Î 95 %)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Raportul de risc (Î 95 %)	0,69 (0,52, 0,90)	
Valoarea p (bilaterală) ^a	0,005	
Supraviețuirea fără evenimente		
Supraviețuirea mediană, în luni (Î 95 %)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Raportul de risc (Î 95 %)	0,74 (0,58, 0,96)	
Valoarea p (bilaterală) ^a	0,021	
Rata de răspuns complet		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Raportul cotelor (Î 95 %)	1,69 (1,03, 2,78)	
Valoarea p (bilaterală) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Raportul cotelor (Î 95 %)	1,77 (1,11, 2,81)	
Valoarea p (bilaterală) ^b	0,016	

Abrevieri: Î = interval de încredere; CR = răspuns complet (Complete response); CRi= răspuns complet cu recuperare incompletă (Complete response with incomplete recovery)

^a Valoarea p din testul de rang logaritm stratificat după vârstă și subtipul de LMA

^a Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat după vârstă și subtipul de LMA

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vyxeos la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în leucemia mieloidă acută (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica daunorubicinei și citarabinei administrate ca Vyxeos au fost investigate la pacienții adulți cărora li s-a administrat o doză de daunorubicină de 44 mg/m² și citarabină 100 mg/m² administrată prin perfuzie cu durata de 90 de minute în zilele 1, 3 și 5. Farmacocinetica fiecărui medicament s-a bazat pe concentrațiile plasmatice totale (adică medicamentul încapsulat plus medicamentul neîncapsulat). În urma dozei administrate în Ziua 5, media concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) [% coeficient de variație (CV)] pentru daunorubicină a fost de 26,0 (32,7 %) mcg/ml, iar pentru citarabină a fost de 62,2 (33,7 %) mcg/ml. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) medie (% CV) în timpul unui interval de dozare pentru daunorubicină a fost de 637 (38,4 %) μg·ora/ml, iar pentru citarabină a fost de 1900 (44,3 %) μg·ora/ml.

Atunci când daunorubicina și citarabina sunt administrate drept componente ale Vyxeos, se pare că lipozomii determină distribuția lor în țesuturi și vitezele de eliminare; prin urmare, deși medicamentele non-lipozomale diferă semnificativ în ceea ce privește clearance-ul (Cl), volumul de distribuție (V) și timpul de înjumătățire terminal (t_{1/2}), Vyxeos determină convergența acestor parametri farmacocinetici.

Raportul de acumulare a fost de 1,3 pentru daunorubicină și de 1,4 pentru citarabină. Nu au existat dovezi care să indice o cinetică dependentă de timp sau abateri majore de la proporționalitatea dozelor în intervalul de doze cuprins între 1,3 mg/3 mg pe m² și 59 mg/134 mg pe m² (de 0,03-1,3 ori doza recomandată aprobată).

Distribuție

Volumul de distribuție (% CV) pentru daunorubicină este de 6,6 l (36,8 %), iar pentru citarabină este de 7,1 l (49,2 %). Legarea de proteinele plasmatice nu a fost evaluată.

Metabolizare și biotransformare

La fel ca daunorubicina și citarabina non-lipozomale, după eliberarea din lipozomii Vyxeos, atât daunorubicina, cât și citarabina sunt metabolizate pe scară largă în organism. Daunorubicina este catalizată în cea mai mare parte de aldo-ceto-reductaza și carbonil-reductaza hepatice și non-hepatice, fiind transformată în metabolitul activ daunorubicinol. Citarabina este metabolizată de citidin-deaminază, fiind transformată în metabolitul inactiv 1-beta-D-arabinofuranosiluracil (AraU). Spre deosebire de daunorubicina și citarabina non-lipozomale, care sunt metabolizate rapid în metaboliții respectivi, daunorubicina și citarabina rezultate după administrarea Vyxeos sunt baze libere încapsulate în lipozomi. Profilurile concentrației plasmatice în timp obținute de la 13-26 pacienți cărora li s-a administrat Vyxeos 100 unități/m² (echivalent cu daunorubicină 44 mg/m² și citarabină 100 mg/m²) în zilele 1, 3 și 5 arată că raportul mediu al ASC_{last} (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp până la ultimul punct măsurabil) metabolit:substanță inițială pentru daunorubicinol și AraU a fost de 1,79 % și 3,22 % față de cel pentru daunorubicină și respectiv citarabină, care sunt mai mici decât cele raportate de obicei pentru produsele non-lipozomale, aproximativ 40-60 % pentru daunorubicinol:daunorubicină și aproximativ 80 % pentru AraU:citarabină. Procentajele mai mici ale raporturilor metabolit:substanță inițială după administrarea Vyxeos indică faptul că majoritatea cantității totale de daunorubicină și citarabină circulante este captivă în lipozomii de Vyxeos, unde sunt inaccesibile pentru enzimele care metabolizează substanțele active.

Eliminare

Vyxeos are un timp de înjumătățire plasmatică prelungit (% CV), de 31,5 ore (28,5 %) pentru daunorubicină și de 40,4 ore (24,2 %) pentru citarabină, iar daunorubicina și citarabina din plasmă rămân încapsulate în lipozomi în proporție de peste 99 %. Clearance-ul (% CV) este de 0,16 l/oră (53,3 %) pentru daunorubicină și de 0,13 l/oră (60,2 %) pentru citarabină.

Doza de daunorubicină administrată este excretată în urină în proporție de 9 % sub formă de daunorubicină și daunorubicinol, iar doza de citarabină administrată este excretată în urină în proporție de 71 % sub formă de citarabină și AraU.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sexul, rasa, greutatea corporală, indicele de masă corporală și leucograma nu au niciun efect cu importanță clinică asupra expunerii totale la daunorubicină sau citarabină după ajustarea dozei în funcție de aria suprafeței corporale.

Copii și adolescenți

De la copii și adolescenți au fost colectate date farmacocinetice insuficiente pentru a trage concluzii.

Vârstnici

Farmacocinetica Vyxeos la pacienții cu vârsta > 85 ani nu a fost evaluată încă. Nu sunt disponibile date.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica daunorubicinei și citarabinei totale nu au fost modificate la pacienții cu o valoare a bilirubinemiei $\leq 50 \mu\text{mol/l}$. Farmacocinetica la pacienții cu o valoare a bilirubinemiei mai mare de $50 \mu\text{mol/l}$ nu este cunoscută.

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocineticii populaționale utilizând date din studiile clinice la pacienți, nu a fost observată nicio diferență semnificativă a clearance-ului daunorubicinei sau citarabinei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată preexistentă ($60 \text{ ml/min} \geq$ până la $\leq 89 \text{ ml/min}$ clearance-ul creatininei [Cl_{Cr}] pentru insuficiența renală ușoară, și $30 \text{ ml/min} \geq$ până la $\leq 59 \text{ ml/min}$ clearance-ul creatininei [Cl_{Cr}] pentru insuficiența renală moderată) în comparație cu pacienții care aveau funcție renală normală la intrarea în studiu ($\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 90 \text{ ml/min}$). Efectele potențiale ale insuficienței renale severe ($\text{Cl}_{\text{Cr}} 15 \text{ ml/min} \geq$ până la $\leq 29 \text{ ml/min}$, conform formulei Cockcroft-Gault) și ale bolii renale în stadiu terminal asupra farmacocineticii daunorubicinei și citarabinei administrate ca Vyxeos nu sunt cunoscute (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea Vyxeos la doze repetate a fost testată în studii de toxicitate cu perfuzie intravenoasă cu două cicluri, cu perioade de recuperare de 28 de zile, la șobolani și câini. Reacțiile adverse la Vyxeos au apărut la toate valorile de doză testate (marje de siguranță mici până la nule, pe baza expunerilor sistemice) și în general au corespuns cu cele cunoscute pentru daunorubicina și/sau citarabina non-lipozomale, constând în principal în constatări asociate cu toxicitatea gastrointestinală și hematologică. Deși parametrii sistemului nervos central (SNC) și ai sistemului cardiovascular au fost incluși în aceste studii, date fiind morbiditatea și mortalitatea observate, au existat informații insuficiente pentru a ajunge la o evaluare integrală a farmacologiei siguranței Vyxeos. Vyxeos conține daunorubicină, care este cunoscută pentru potențial marcat de cardiotoxicitate și citarabină care este cunoscută ca fiind asociată cu toxicități ale SNC.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea, mutagenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere în urma administrării de Vyxeos.

Deși citarabina nu este carcinogenă, daunorubicina este un posibil carcinogen; prin urmare, Vyxeos poate fi asociat cu un potențial de carcinogenitate. Atât daunorubicina, cât și citarabina sunt genotoxice; prin urmare, Vyxeos poate fi asociat cu un risc de genotoxicitate.

O incidență mai mare a tumorilor mamare a fost observată la aproximativ 120 de zile după o doză intravenoasă unică de daunorubicină la șobolani (aproximativ 1,7 ori doza la om, în mg/m²). Daunorubicina a fost mutagenă în testele *in vitro* (testul Ames, testul pe celule de hamster V79), și clastogenă în testele *in vitro* (limfoblaste umane CCRF-CEM) și *in vivo* [transfer de cromatide surori în celule de măduvă osoasă de șoarece].

Citarabina a fost mutagenă în testele *in vitro* și clastogenă în testele *in vitro* (aberații cromozomiale și transfer de cromatide surori în leucocitele umane) și *in vivo* (aberații cromozomiale și analiza transferului de cromatide surori în măduva osoasă la rozătoare, testul micronucleilor la șoarece). Citarabina a produs transformarea celulelor embrionare de hamster și a celulelor H43 de șobolan *in vitro*.

Citarabina a avut un efect clastogen asupra celulelor meiotice.

Atât citarabina cât și daunorubicina, testate separat, au cauzat efecte teratogene și fetotoxice în studiile la animale. În plus, daunorubicina a cauzat atrofie testiculară și aplazia totală a spermatozoidelor în tubii seminiferi la câini, iar citarabina a cauzat anomalii ale capului spermatozoidelor la șoareci. O doză unică de citarabină la șoareci, administrată în ziua 14 de gestație, a redus dimensiunea cerebrală prenatală și postnatală și a afectat permanent capacitatea de învățare.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Evaluarea riscului de mediu a arătat că nu se anticipează că Vyxeos va avea potențial de persistență, de bioacumulare sau de toxicitate pentru mediu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Distearoilfosfatidilcolină
Distearoilfosfatidilglicerol
Colesterol
Gluconat de cupru
Trietanolamină (pentru ajustarea pH-ului)
Sucroză

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoanele nedeschise

2 ani.

Stabilitatea suspensiei reconstituite în flacon

Stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru 4 ore la 2 °C-8 °C atunci când flaconul este ținut în poziție verticală.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu elimină complet riscul contaminării bacteriene, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea soluției perfuzabile diluate

Stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru 4 ore la 2 °C-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu elimină complet riscul contaminării bacteriene, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină. A se păstra în poziție verticală.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 50 ml (din sticlă de tipul I) cu dop (din cauciuc clorobutlic) și sigiliu (din aluminiu), care conține daunorubicină 44 mg și citarabină 100 mg.

Fiecare cutie conține 1 flacon, 2 flacoane sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vyxeos este un medicament citotoxic. Trebuie să fie urmate procedurile speciale aplicabile pentru manipulare și eliminare. Medicamentul este exclusiv pentru o singură utilizare. Medicamentul neutilizat trebuie să fie eliminat în conformitate cu cerințele locale privind substanțele citotoxice.

Instrucțiuni de preparare:

- Se determină doza și numărul de flacoane de Vyxeos în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, conform prezentării de la pct. 4.2.
- Se scoate din frigider numărul corespunzător de flacoane de Vyxeos și se lasă timp de 30 de minute, până când ajung la temperatura camerei (15 °C-30 °C).
- Ulterior se reconstituie fiecare flacon cu 19 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă de 20 ml, și imediat după aceea se pornește un cronometru setat la 5 minute.
- Se mișcă cu grijă conținutul flaconului timp de 5 minute, răsturnând încet flaconul o dată la 30 de secunde.
- A nu se încălzi medicamentul, a nu se amesteca prin învârtire și a nu se agita cu putere.
- După reconstituire, se așteaptă 15 minute.
- Medicamentul reconstituit trebuie să fie o dispersie omogenă, opacă, de culoare violet, fără particule vizibile.
- Dacă medicamentul reconstituit nu este diluat imediat într-o pungă de perfuzie, trebuie să fie păstrat la frigider (2 °C-8 °C) timp de maximum 4 ore.
- Se calculează volumul cantității necesare de Vyxeos reconstituit, utilizând următoarea formulă: [volum necesar (ml) = doza de daunorubicină (mg/m²) x aria suprafeței corporale a pacientului (m²)/2,2 (mg/ml)]. Concentrația soluției reconstituite este de 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicină și 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabină.
- Se răstoarnă încet fiecare flacon de 5 ori înainte de a extrage concentratul pentru diluare.
- Utilizând o tehnică aseptică, se extrage din flacon (flacoane) volumul calculat de Vyxeos reconstituit, cu o seringă sterilă, și se transferă într-o pungă de perfuzie care conține 500 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau glucoză 5 %. Este posibil ca în flacon să rămână o cantitate reziduală de medicament. A se elimina cantitatea neutilizată.
- Se răstoarnă ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția. După diluare, medicamentul reconstituit este o dispersie omogenă, translucidă, de culoare violet intens.
- Dacă soluția perfuzabilă diluată nu este utilizată imediat, trebuie să fie păstrată la frigider (2 °C-8 °C) timp de maximum 4 ore.
- Se răstoarnă ușor punga pentru a amesteca soluția după păstrarea la frigider.

Instrucțiuni de administrare

- A nu se amesteca Vyxeos și a nu se administra Vyxeos prin perfuzie împreună cu alte medicamente.

- A se administra Vyxeos prin perfuzie intravenoasă constantă pe durata a 90 de minute, prin perfuzomat, printr-un cateter venos central sau printr-un cateter central introdus periferic. **A nu se utiliza linii cu filtru.**
- După administrare, se spală linia cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Acest medicament prezintă risc potențial pentru mediu din cauza acțiunilor citotoxice și antimitotice, care ar putea induce posibile efecte asupra funcției de reproducere. Toate materialele utilizate pentru diluare și administrare trebuie să fie eliminate în conformitate cu procedurile locale pentru eliminarea substanțelor antineoplazice. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind substanțele citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1308/001 1 flacon
EU/1/18/1308/002 2 flacoane
EU/1/18/1308/003 5 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 august 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

08/2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>