

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Vyxeos 44 mg/100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 44 mg daunorubicina in 100 mg citarabina.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 2,2 mg/ml daunorubicina in 5 mg/ml citarabina; obe učinkovini sta inkapsulirani v liposome v fiksni kombinaciji z molskim razmerjem 1 : 5.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Vijoličast, liofiliziran stisnjen prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vyxeos je indicirano za zdravljenje odraslih z novo diagnosticirano akutno mieloično levkemijo, povezano z zdravljenjem (t-AML, *therapy-related acute myeloid leukaemia*), ali akutno mieloično levkemijo s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo (AML-MRC, *AML with myelodysplasia-related changes*).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Vyxeos mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtskih zdravil.

Odmerjanje zdravila Vyxeos je drugačno kot pri injiciranju daunorubicina in citarabina, zato se ne sme uporabljati kot zamenjava za druga zdravila, ki vsebujejo daunorubicin in/ali citarabin (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje

Zdravilo Vyxeos se odmerja glede na telesno površino bolnika po naslednjem časovnem razporedu:

Zdravljenje	Razpored odmerjanja
Prva indukcija	daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> in citarabin 100 mg/m <sup>2</sup> na 1., 3. in 5. dan
Druga indukcija	daunorubicin 44 mg/m <sup>2</sup> in citarabin 100 mg/m <sup>2</sup> na 1. in 3. dan
Konsolidacija	daunorubicin 29 mg/m <sup>2</sup> in citarabin 65 mg/m <sup>2</sup> na 1. in 3. dan

### Priporočeni raspored odmerjanja za indukcijo remisije

Priporočeni raspored odmerjanja zdravila Vyxeos v odmerku 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, danem intravensko v času 90 minut:

- na 1., 3. in 5. dan kot prvi krog indukcijskega zdravljenja,
- na 1. in 3. dan kot dodaten krog indukcijskega zdravljenja, če je potrebno.

Dodaten krog indukcijskega zdravljenja se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo znakov napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Za doseg normalnega videza kostnega mozga bo morda potreben več kot en krog indukcijskega zdravljenja. Ali je dodaten krog potreben, se ugotovi z oceno stanja kostnega mozga po okrevanju od prejšnjega kroga indukcijskega zdravljenja. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolniku koristi ali dokler bolezen ne napreduje, vendar lahko obsega največ 2 kroga indukcijskega zdravljenja.

### Priporočeni raspored odmerjanja za konsolidacijo

Prvi konsolidacijski krog je treba dati od 5 do 8 tednov po začetku zadnje indukcije.

Priporočeni raspored odmerjanja zdravila Vyxeos v odmerku 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, danem intravensko v času 90 minut:

- na 1. in 3. dan kot dodatni krogi konsolidacijskega zdravljenja, če je potrebno.

Konsolidacijsko zdravljenje je priporočljivo za bolnike, ki so dosegli remisijo, z absolutnim številom nevtrofilcev > 500/μl in številom trombocitov, večjim od 50.000/μl, brez nesprejemljivih toksičnih učinkov. Dodaten konsolidacijski krog pride v poštev pri bolnikih, ki v obdobju od 5 do 8 tednov po začetku prve konsolidacije nimajo znakov napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolniku koristi ali dokler bolezen ne napreduje, vendar lahko obsega največ 2 kroga konsolidacijskega zdravljenja.

### Priporočeno prilagajanje odmerkov med zdravljenjem

Pri bolnikih je treba preverjati hematološki odziv in toksične učinke.

Po potrebi se odmerjanje preloži na poznejši čas ali trajno opusti, kot je opisano spodaj.

Bolniki lahko dobijo predhodna zdravila proti navzei in bruhanju. Pred uvedbo zdravila Vyxeos je treba razmisliti o zdravljenju za zmanjšanje hiperurikemičnega učinka (npr. z alopurinolom).

### *Preobčutljivost*

Pri blagih simptomih preobčutljivosti (npr. blaga pordelost, izpuščaj, pruritus) je treba ustaviti zdravljenje in bolnika nadzorovati, vključno s spremljanjem vitalnih znakov. Ko so simptomi odpravljeni, je treba počasi ponovno začeti zdravljenje, pri čemer se hitrost infundiranja prepolovi, bolnik pa prejme intravenski difenhidramin (20–25 mg) in intravenski deksametazon (10 mg).

Če se pojavijo zmerni simptomi preobčutljivosti (npr. zmeren izpuščaj, rdečica, blaga dispneja, neprijeten občutek v prsnem košu), je treba zdravljenje ustaviti. Bolnik mora dobiti intravenski difenhidramin (20–25 mg ali enakovredno zdravilo) in intravenski deksametazon (10 mg). Infundiranje se ne sme ponovno začeti. Če pride v poštev ponovno zdravljenje, mora bolnik dobiti zdravilo Vyxeos v enakem odmerku in z enako hitrostjo ob premedikaciji.

Če se pojavijo hudi/življenjsko nevarni simptomi preobčutljivosti (npr. hipotenzija, ki jo je treba zdraviti z vazopresornimi učinkovinami, angioedem, dihalna stiska, ki jo je treba zdraviti z bronhodilatatorji, generalizirana urtikarija), je treba zdravljenje ustaviti. Bolnik mora dobiti intravenski difenhidramin (20–25 mg) in deksametazon (10 mg). Če je indicirano, se zdravljenje dopolni z adrenalinom ali bronhodilatatorji. Ponovno infundiranje in ponovno zdravljenje ne prideta v poštev. Zdravljenje z zdravilom Vyxeos je treba trajno opustiti. Bolnike je treba spremljati, dokler simptomi ne izginejo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### *Izpuščen odmerek*

Če se načrtovan odmerek zdravila Vyxeos izpusti, je treba odmerek čim prej aplicirati in ustrezno prilagoditi časovni razpored odmerjanja, da se ohrani interval med posameznimi krogi zdravljenja.

### *Kardiotoksičnost*

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo oceniti delovanje srca, zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem za kardiotoksične učinke. Zdravljenje z zdravilom Vyxeos je treba opustiti pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi kardiomiopatije, razen če koristi zdravljenja prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.4).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL] od 60 ml/min do 89 ml/min po Cockcroft-Gaultovi enačbi [C-G]) ali zmerno okvaro ledvic (CrCL od 30 ml/min do 59 ml/min) ni treba prilagoditi odmerka. Z zdravilom Vyxeos ni nobenih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCL od 15 ml/min do 29 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic. Zdravilo Vyxeos se sme pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporabljati samo, če koristi zdravljenja prevladajo nad tveganji (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Bolnikom, pri katerih je raven bilirubina 50  $\mu\text{mol/l}$  ali nižja, ni treba prilagoditi odmerka. Z zdravilom Vyxeos ni nobenih izkušenj pri bolnikih, ki imajo zaradi okvare jeter povišano raven bilirubina na več od 50  $\mu\text{mol/l}$ . Zdravilo Vyxeos se sme pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabljati samo, če koristi zdravljenja prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.4).

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Vyxeos pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Vyxeos je namenjeno samo za intravensko uporabo. Ne sme se dajati po intramuskularni, intratekalni ali subkutani poti.

Zdravilo Vyxeos se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja 90 minut. Paziti je treba, da ne pride do ekstravazacije, ki bi lahko povzročila nekrozo tkiva.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Anamneza resne preobčutljivosti na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Druga zdravila, ki vsebujejo daunorubicin in/ali citarabin

Zdravila Vyxeos se ne sme nadomestiti ali zamenjati z drugimi zdravili, ki vsebujejo daunorubicin in/ali citarabin. Zaradi pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih se priporočila za velikost odmerka in časovni raspored odmerjanja zdravila Vyxeos razlikujejo od priporočil za injiciranje daunorubicinijevega klorida, injiciranje citarabina, injiciranje liposomske formulacije daunorubicinijevega citrata in injiciranje liposomske formulacije citarabina. Pred uporabo je treba preveriti ime zdravila in odmerek, da ne pride do napak pri odmerjanju.

##### Huda mielosupresija

Po uporabi terapevtskega odmerka zdravila Vyxeos pri bolnikih so poročali o hudi mielosupresiji (vključno s smrtnimi okužbami in krvavitvami). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vyxeos, je prišlo do resnih ali smrtnih krvavitev, vključno s smrtnimi krvavitvami v osrednjem živčevju, povezanih s hudo trombocitopenijo. Ob izhodišču je treba preveriti krvno sliko in bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos natančno spremljati zaradi možnosti kliničnih zapletov kot posledice mielosupresije. Ker ima zdravilo Vyxeos dolg razpolovni čas v plazmi, se lahko absolutno število nevtrofilcev in trombocitov povrne na normalno raven šele po daljšem času. Zato je potrebno dodatno spremljanje.

V obdobju zelo izrazite nevtropenije se lahko dajejo profilaktična zdravila proti okužbam (vključno s protibakterijskimi in protivirusnimi zdravili ter antimikotiki), dokler se absolutno število nevtrofilcev spet ne poveča na 500/ $\mu$ l ali več. Če pride do mielosupresivnih zapletov, je treba uporabiti primerne podporne ukrepe, npr. zdravila proti okužbam, kolonije stimulirajoče faktorje in transfuzije. Vse do okrevanja je treba redno preverjati krvno sliko (glejte poglavje 4.8).

##### Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost je znano tveganje pri zdravljenju z antraciklini. Predhodno zdravljenje z antraciklini (vključno z bolniki, ki so že dobivali največje priporočene kumulativne odmerke doksorubicina ali daunorubicinijevega klorida), že obstoječa bolezen srca (vključno s poslabšanim delovanjem srca), predhodno zdravljenje z obsevanjem mediastinuma ali sočasna uporaba kardiotoksičnih zdravil lahko poveča tveganje za kardiotoksične učinke daunorubicina.

Skupni kumulativni odmerki neliposomskega daunorubicina, večji od 550 mg/m<sup>2</sup>, so povezani s povečano incidenco kongestivnega srčnega popuščanja, povzročenegega z zdravljenjem. Videti je, da je ta meja nižja (400 mg/m<sup>2</sup>) pri bolnikih, ki so se zdravili z obsevanjem mediastinuma. V kakšnem razmerju sta kumulativni odmerek zdravila Vyxeos in tveganje za kardiotoksičnost, še ni ugotovljeno. Skupna kumulativna izpostavljenost daunorubicinu je opisana v spodnji preglednici.

**Preglednica 1: Kumulativna izpostavljenost daunorubicinu na krog zdravljenja z zdravilom Vyxeos**

Zdravljenje	Daunorubicin na odmerek	Število odmerkov na krog zdravljenja	Daunorubicin na krog zdravljenja
<b>Prva indukcija</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
<b>Druga indukcija</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
<b>Vsaka konsolidacija</b>	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

Priporočena je izhodiščna ocena delovanja srca z elektrokardiografom (EKG) in večvhodno radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo (ECHO), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za povečano kardiotoksičnost. Delovanje srca je treba natančno spremljati.

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem srca je treba opustiti zdravljenje z zdravilom Vyxeos, razen če koristi uvedbe ali nadaljevanja zdravljenja prevladajo nad tveganji (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Opozorilo za nosečnice/ženske v rodni dobi

Bolnicam se svetuje, naj v obdobju zdravljenja z zdravilom Vyxeos ne zanosijo. Moški bolniki in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Vyxeos uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

### Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi daunorubicina in citarabina so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami.

Če se pojavijo zmerni simptomi preobčutljivosti (npr. zmeren izpuščaj, rdečica, blaga dispneja, neprijeten občutek v prsnem košu), je treba zdravljenje ustaviti. Simptome je treba zdraviti z intravenskim difenhidraminom (20–25 mg ali enakovrednim zdravilom) in intravenskim deksametazonom (10 mg). Infundiranje se ne sme spet začeti. Če pride v poštev ponovno zdravljenje, mora bolnik dobivati zdravilo Vyxeos v enakem odmerku in z enako hitrostjo ob premedikaciji.

Če se pojavijo hudi/smrtno nevarni simptomi preobčutljivosti (npr. hipotenzija, ki jo je treba zdraviti z vazopresornimi učinkovinami, angioedem, dihalna stiska, ki jo je treba zdraviti z bronhodilatatorji, generalizirana urtikarija), je treba zdravljenje ustaviti. Bolnik mora dobiti intravenski difenhidramin (20–25 mg) in deksametazon (10 mg). Če je indicirano, se zdravljenje dopolni z adrenalinom ali bronhodilatatorji. Ponovno infundiranje in ponovno zdravljenje ne prideta v poštev. Zdravljenje z zdravilom Vyxeos je treba trajno opustiti. Bolnike je treba spremljati, dokler simptomi ne izginejo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### Nekroza tkiva

Daunorubicin je povezan z lokalno nekrozo tkiva na mestu ekstravazacije zdravila. V kliničnih študijah zdravila Vyxeos je prišlo do enega dogodka ekstravazacije, vendar brez posledične nekroze. Zdravilo Vyxeos je treba dajati previdno, da se prepreči ekstravazacija. Zdravilo Vyxeos se sme dajati samo intravensko. Ne dajajte ga po intramuskularni, intratekalni ali subkutani poti (glejte poglavje 4.2).

### Ocena delovanja jeter in ledvic

Okvara jeter ali ledvic lahko poveča tveganje za toksičnost, povezano z daunorubicinom in citarabinom. Pred uporabo zdravila Vyxeos in občasno med zdravljenjem se priporoča ocenjevanje delovanja jeter in ledvic z običajnimi kliničnimi laboratorijskimi testi. Z zdravilom Vyxeos ni nobenih izkušenj pri bolnikih z izhodiščnimi serumskimi ravnmi bilirubina, višjimi od 50  $\mu\text{mol/l}$ , hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic. Zdravilo Vyxeos se sme pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali ledvic uporabljati samo, če koristi prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.2).

### Laboratorijski testi

Zdravilo Vyxeos lahko povzroči hiperurikemijo, ki je posledica hitre lize levkemičnih celic. Če se razvije hiperurikemija, je treba spremljati ravni sečne kisline v krvi in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Anamneza Wilsonove bolezni ali druge bolezni, povezane z bakrom

Ena viala vsebuje 100 mg bakrovega glukonata, kar ustreza 14 mg elementarnega bakra. Zdravilo Vyxeos se sme pri bolnikih z anamnezo Wilsonove bolezni ali druge bolezni, povezane z bakrom, uporabljati samo, če koristi prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 6.1). Bolniki, ki imajo znake ali simptome akutne toksičnosti bakra, se morajo prenehati zdraviti z zdravilom Vyxeos.

#### Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe

Dajanje živih ali oslabljenih cepiv bolnikom, ki imajo zaradi zdravljenja s kemoterapevtskimi učinkovinami poslabšan imunski sistem, lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Vyxeos, se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi. Lahko se uporabijo mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar bo odziv nanje morda zmanjšan.

#### Gastrointestinalni mukozitis in driska

Upoštevati je treba, da lahko gastrointestinalni mukozitis in/ali driska, ki se pogosto pojavita med intenzivno kemoterapijo, močno vplivata na absorpcijo sočasnih peroralnih zdravil.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Vyxeos niso izvedli. Dajanje daunorubicina in citarabina v liposomski formulaciji Vyxeos naj bi zmanjšalo možnosti medsebojnega delovanja, ker so sistemske koncentracije prostega daunorubicina in citarabina pri dajanju v tej obliki bistveno nižje kot pri dajanju neliposomske formulacije.

#### Kardiotoksične učinkovine

Ob sočasni uporabi kardiotoksičnih učinkovin se lahko poveča tveganje za kardiotoksične učinke. Če se zdravilo Vyxeos uporablja pri bolnikih, ki so prej dobivali doksorubicin, je tveganje za kardiotoksičnost večje (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Vyxeos se sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi zdravili samo ob natančnem spremljanju delovanja bolnikovega srca.

#### Hepatotoksične učinkovine

Hepatotoksična zdravila lahko poslabšajo delovanje jeter in povečajo toksičnost. Ker se daunorubicin presnavlja v jetih, lahko spremembe v delovanju jeter, ki jih povzročijo sočasna zdravila, vplivajo na presnovo, farmakokinetiko, terapevtsko učinkovitost in/ali toksičnost zdravila Vyxeos (glejte poglavje 5.2). Kadar se zdravilo Vyxeos uporablja sočasno s hepatotoksičnimi zdravili, je treba spremljati delovanje jeter.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi, ki se zdravijo z zdravilom Vyxeos, se odsvetuje, da bi v obdobju zdravljenja zanosile. Ženske v rodni dobi, ki se zdravijo s tem zdravilom ali katerih moški partner se zdravi s tem zdravilom, morajo v obdobju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženske v rodni dobi se ne smejo zdraviti s tem zdravilom, dokler možnost nosečnosti ni izključena.

Ženske v rodni dobi morajo pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Vyxeos opraviti test nosečnosti. Moški, katerih spolne partnerke so v rodni dobi, in ženske morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Vyxeos uporabljati učinkovito kontracepcijo.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Vyxeos pri nosečnicah ni. Na podlagi rezultatov študij pri živalih in mehanizma delovanja se zdravilo Vyxeos med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je zdravljenje zaradi kliničnega stanja bolnice nujno in upravičuje morebitno tveganje za plod (glejte poglavje 5.3).

Če se zdravilo Vyxeos uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo je treba obvestiti o potencialnem tveganju za plod. Vsekakor je priporočeno, da se pri plodovih in novorojenčkih, rojenih materam, ki so se zdravile med nosečnostjo, opravijo kardiološki pregled in preiskave krvne slike.

#### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Vyxeos izloča v materino mleko. Ker bi lahko zdravilo Vyxeos povzročilo resne neželene učinke pri dojenem otroku, je treba materam svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos prekinajo dojenje.

#### Plodnost

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko zdravljenje z zdravilom Vyxeos vpliva na plodnost moških (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Vyxeos ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi zdravila Vyxeos so poročali o utrujenosti in omotici. Zato je pri vožnji in upravljanju strojev priporočena previdnost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili preobčutljivost, vključno z izpuščajem (66,9 %), febrilna nevtropenija (63,5 %), edem (52,3%), diareja/kolitis (49,9 %), mukozitis (49,9 %), utrujenost (46,4 %), mišično-skeletne bolečine (44,5 %), bolečine v trebuhu (36,3 %), zmanjšan apetit (33,9 %) kašelj (33,9 %), glavobol (32,3 %), mrzlica (31,2 %), aritmija (30,4 %), pireksija (29,6 %), motnje spanja (25,1 %) in hipotenzija (23,7 %).

Najresnejši pogosti neželeni učinki so bili okužba (58,7 %), kardiotoksičnost (18,7 %) in krvavitev (13,1 %).

#### Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni v ustrezne kategorije v spodnji preglednici glede na največjo pogostnost, opaženo v kateri koli od glavnih kliničnih študij.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Ameriški onkološki inštitut (NCI) ponuja izčrpen seznam (NCI CTCAE) z razvrstitvijo neželenih učinkov, ki se pojavljajo s stopnjami 3–5. Toksičnost je ocenjena kot blaga (1. stopnja), zmerna (2. stopnja), huda (3. stopnja) ali življenjsko nevarna (4. stopnja), s specifičnimi parametri glede na prizadeti organski sistem. Smrtna toksičnost (5. stopnja) se uporablja pri nekaterih merilih za označevanje smrtnih primerov.

#### **Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vyxeos (n = 375)**

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki/pogostnost (%)</b>	<b>Neželeni učinki stopnje 3–5/pogostnost (%)</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<u><b>Zelo pogosti</b></u> Okužba (78,1)	<u><b>Zelo pogosti</b></u> Okužba (58,7)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<u><b>Zelo pogosti</b></u> Febrilna nevtropenija (63,5)	<u><b>Zelo pogosti</b></u> Febrilna nevtropenija (62,4)



Organski sistem	Neželeni učinki/pogostnost (%)	Neželeni učinki stopnje 3–5/pogostnost (%)
	<b><u>Pogosti</u></b> Trombocitopenija (4,5) Nevtropenija (3,7) Anemija (3,2)	<b><u>Pogosti</u></b> Trombocitopenija (3,7) Nevtropenija (3,5) Anemija (2,1)
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Preobčutljivost (vključno z izpuščajem) (66,9)	<b><u>Pogosti</u></b> Preobčutljivost (vključno z izpuščajem) (9,1)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<b><u>Pogosti</u></b> Sindrom tumorske lize (7,5)	<b><u>Pogosti</u></b> Sindrom tumorske lize (2,7)
<b>Psihiatrične motnje</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Motnje spanja (25,1) Anksioznost (17,3) Delirij (15,5)	<b><u>Pogosti</u></b> Delirij (2,4)  <b><u>Občasni</u></b> Motnje spanja (0,5)
<b>Bolezni živčevja</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Glavobol (32,3) Omotica (23,2)	<b><u>Pogosti</u></b> Glavobol (1,1)  <b><u>Občasni</u></b> Omotica (0,8)
<b>Očesne bolezni</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Poslabšanje vida (10,4)	<b><u>Občasni</u></b> Poslabšanje vida (0,3)
<b>Srčne bolezni</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Kardiotoksičnost (72) Aritmija <sup>a</sup> (30,4) Bolečine v prsnem košu (17,6)	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Kardiotoksičnost (18,7)  <b><u>Pogosti</u></b> Aritmija <sup>a</sup> (4,3) Bolečine v prsnem košu (1,9)
<b>Žilne bolezni</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Krvavitev (69,1) Hipotenzija (23,7) Hipertenzija (17,3)	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Krvavitev (13,1)  <b><u>Pogosti</u></b> Hipertenzija (6,9) Hipotenzija (4,5)
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Dispneja (36,5) Kašelj (33,9) Plevralni izliv (13,9)	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Dispneja (13,1)  <b><u>Občasni</u></b> Plevralni izliv (0,8)
<b>Bolezni prebavil</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Navzea (51,7) Diareja/kolitis (49,9) Mukozitis (49,9) Zaprtoost (42,7) Bolečine v trebuhu (36,3) Zmanjšan apetit (33,9) Bruhanje (27,7)  <b><u>Pogosti</u></b> Dispepsija (9,6)	<b><u>Pogosti</u></b> Diareja/kolitis (6,1) Bolečine v trebuhu (2,9) Mukozitis (2,1) Zmanjšan apetit (1,6) Zaprtoost (1,1) Navzea (1,1)  <b><u>Občasni</u></b> Dispepsija (0,5) Bruhanje (0,3)
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<b><u>Zelo pogosti</u></b> Pruritus (17,3) Hiperhidroza (10,1)  <b><u>Pogosti</u></b>	<b><u>Občasni</u></b> Hiperhidroza (0,3)

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki/pogostnost (%)</b>	<b>Neželeni učinki stopnje 3-5/pogostnost (%)</b>
	Nočno znojenje (8,3) Alopecija (3,2)  <b>Občasni</b> Sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (0,8)	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<b>Zelo pogosti</b> Mišično-skeletne bolečine (44,5)	<b>Pogosti</b> Mišično-skeletne bolečine (5,1)
<b>Bolezni sečil</b>	<b>Zelo pogosti</b> Oslabljeno delovanje ledvic (10,4)	<b>Pogosti</b> Oslabljeno delovanje ledvic (6,4)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<b>Zelo pogosti</b> Edem (52,3) Utrujenost (46,4) Mrzlica (31,2) Pireksija (29,6)	<b>Zelo pogosti</b> Utrujenost (10,4)  <b>Pogosti</b> Pireksija (3,2) Edem (2,7)  <b>Občasni</b> Mrzlica (0,3)

<sup>a</sup> Skupni izraz »aritmija« vključuje atrijsko fibrilacijo, bradikardijo in tahikardijo, ki je bila najpogosteje opažena oblika aritmije.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Okužbe*

Zaradi nevtropenije, ki se je pojavljala med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos, so bile okužbe različnih vrst zelo pogosti neželeni učinki. Pljučnica, sepsa in bakteriemija so bile najpogosteje opažene resne okužbe v okviru neželenih učinkov pri populaciji v kliničnih študijah. Incidenca okužb je bila 78,1 %; incidenca ne-resnih okužb je bila 73,1 %, incidenca resnih okužb je bila 28,5 %; incidenca okužb, zaradi katerih je prišlo do prenehanja zdravljenja, je bila 0,5 %. Incidenca smrtnih okužb je bila 6,9 %. Te smrtne okužbe so bile sepsa in pljučnica (glejte poglavje 4.4).

##### *Krvavitve*

V kliničnih študijah so opažali različne krvavitve kot posledico trombocitopenije, ki se pojavlja med zdravljenjem z zdravilom Vyxeos. Najpogostejša vrsta krvavitve je bila epistaksa, večine teh dogodkov niso opredelili kot resnih (29,1 %). Incidenca krvavitev je bila 69,1 %; incidenca ne-resnih krvavitev je bila 67,2 %; incidenca resnih krvavitev je bila 5,6 %; incidenca krvavitev, zaradi katerih je prišlo do prenehanja zdravljenja, je bila 0. Incidenca krvavitev s smrtnim izidom je bila 2,1 %. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vyxeos, je prišlo do resnih ali smrtnih krvavitev, vključno s smrtnimi krvavitvami v osrednjem živčevju, povezanih s hudo trombocitopenijo (glejte poglavje 4.4).

##### *Kardiotoksičnost*

V kliničnih študijah zdravila Vyxeos so opažali kardiotoksične učinke. Resna neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila zmanjšan iztisni delež in kongestivno srčno popuščanje. Kardiotoksičnost je znano tveganje pri zdravljenju z antraciklini. Incidenca vseh kardiotoksičnih učinkov je bila 72,0 %; incidenca neresnih kardiotoksičnih učinkov je bila 68,5 %; incidenca resnih kardiotoksičnih učinkov je bila 9,1 %; incidenca kardiotoksičnih učinkov, zaradi katerih je prišlo do prenehanja zdravljenja, je bila 0,5 %. Incidenca kardiotoksičnih učinkov s smrtnim izidom je bila 0,5 %. Eden od dogodkov s smrtnim izidom je bil srčni zastoj; pri zadevnem bolniku sta k srčnemu zastoju prispevali trombocitopenija in nevtropenija (glejte poglavje 4.4).

### *Preobčutljivost*

Preobčutljivostne reakcije so bile zelo pogosti neželeni učinki v kliničnih študijah zdravila Vyxeos. Najpogosteje opisani preobčutljivostni neželeni učinek je bil izpuščaj, vendar ti dogodki večinoma niso bili resni (38,9 %). Incidenca vseh preobčutljivostnih dogodkov je bila 66,9 %; incidenca preobčutljivostnih dogodkov, ki niso bili resni, je bila 66,4 %, od katerih je pri 38,9 % šlo za izpuščaj; incidenca resnih preobčutljivostnih dogodkov je bila 1,1 %; pogostnost preobčutljivostnih dogodkov s posledičnim prenehanjem zdravljenja je bila 0. Pogostnost preobčutljivostnih dogodkov s smrtnim izidom je bila 0 (glejte poglavje 4.4).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Specifičnih izkušenj z zdravljenjem prevelikega odmerjanja pri bolnikih ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, se pričakuje poslabšanje neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Vyxeos, in zagotoviti je treba podporno zdravljenje (vključno z zdravljenjem proti okužbam, transfuzijami krvi in trombocitov, kolonije stimulirajočimi faktorji in po potrebi intenzivno nego), dokler bolnik ne okreva. Bolnika dovolj dolgo natančno spremljajte; posebej pozorni bodite na znake kardiotsičnosti in zagotovite ustrezno podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, kombinacije zdravil z delovanjem na novotvorbe; oznaka ATC: L01XY01.

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Vyxeos je liposomska formulacija s fiksno kombinacijo daunorubicina in citarabina v molskem razmerju 1 : 5. Za molsko razmerje 1 : 5 je *in vitro* in *in vivo* dokazano, da v največji meri poveča sinergično protitumorsko delovanje pri akutni mieloični levkemiji (AML).

Daunorubicin deluje antimitotično in citotoksično, kar doseže z oblikovanjem kompleksov z DNK, zaviranjem aktivnosti topoizomeraze II, zaviranjem aktivnosti DNK-polimeraze, vplivom na uravnavanje izražanja genov in z ustvarjanjem prostih radikalov, ki poškodujejo DNK.

Citarabin je zdravilo z delovanjem na novotvorbe, specifično za fazo celičnega ciklusa, ki vpliva samo na celice v fazi S celične delitve. Znotraj celic se citarabin pretvori v aktivni presnovek citarabin-5-trifosfat (ara-CTP). Način delovanja še ni popolnoma razjasnjen, vendar se zdi, da ara-CTP deluje predvsem z zaviranjem sinteze DNK. K citotoksičnosti citarabina verjetno prispeva tudi vgrajevanje v DNK in RNK. V celičnih kulturah je citarabin citotoksičen za deleče se celice sesalcev.

Liposomi v zdravilu Vyxeos kažejo podaljšan razpolovni čas v plazmi po intravenski infuziji, pri čemer več kot 99 % daunorubicina in citarabina v plazmi ostane inkapsuliranih v liposome. Zdravilo Vyxeos omogoča dolgotrajno dovajanje sinergistične kombinacije daunorubicina in citarabina v levkemične celice. Na podlagi podatkov iz študij pri živalih se liposomi iz zdravila Vyxeos kopičijo in ohranjajo v visoki koncentraciji v kostnem mozgu, kjer jih levkemične celice prednostno privzamejo v intaktni obliki z aktivno endocitizo. Pri miših z levkemijo levkemične celice privzamejo liposome v večji meri kot normalne celice kostnega mozga. Po vstopu v celice se liposomi iz zdravila Vyxeos začnejo razgrajati. Pri tem se v notranjosti celic sproščata daunorubicin in citarabin, kar zdravilo omogoča sinergično delovanje proti novotvorbam.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Vyxeos pri zdravljenju AML z visokim tveganjem so ocenili v eni nadzorovani študiji.

#### *Študija 301 pri bolnikih z nezdravljeno AML z visokim tveganjem*

Študija 301 je bila randomizirana, večcentrična, odprta študija superiornosti z vzporednimi skupinami, zasnovana za oceno delovanja zdravila Vyxeos v primerjavi s standardno kombinacijo citarabina in daunorubicina (7 + 3) pri 309 bolnikih med 60. in 75. letom starosti z nezdravljeno AML z visokim tveganjem. V študijo so bili vključeni bolniki z naslednjimi podvrstami AML: AML, povezana z zdravljenjem (t-AML), AML z mielodisplastičnim sindromom (MDS AML) in kronična mielomonocitna AML (CMMoL AML, *chronic myelomonocytic leukaemia AML*) z dokumentirano anamnezo MDS ali CMMoL pred transformacijo v AML in *de novo* AML s spremembami kariotipa, ki so značilne za mielodisplazijo (po merilih SZO iz leta 2008).

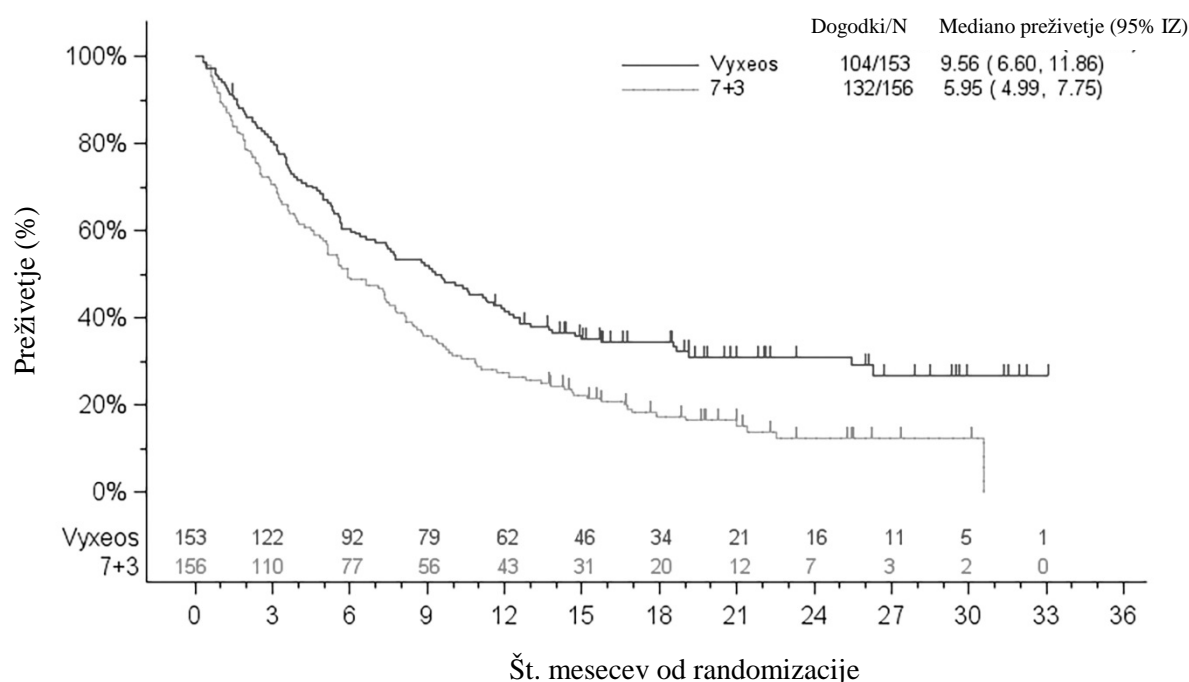
Študija je vključevala 2 fazi: 1) fazo zdravljenja, v kateri so bolniki prejeli do 2 indukcijska in 2 konsolidacijska kroga zdravljenja, ter 2) fazo spremljanja, ki se je začela 30 dni po zadnjem indukcijskem ali konsolidacijskem krogu in nadaljevala še največ 5 let po randomizaciji. Število indukcij in konsolidacij, ki jih je prejel bolnik, je bilo odvisno od popolnega odziva (CR, *complete response*) ali popolnega odziva z nepopolnim okrevanjem (CRi, *complete response with incomplete recovery*), potrjenega z oceno stanja kostnega mozga. Samo v kliničnih študijah so zdravilo Vyxeos dajali v odmerku 100 enot/m<sup>2</sup>/dan (kar ustreza odmerku 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) v obliki 90-minutne intravenske infuzije na 1., 3. in 5. dan, če je šlo za prvo indukcijo, oziroma na 1. in 3. dan pri bolnikih, ki so potrebovali še drugo indukcijo. Druga indukcija je bila zelo priporočljiva za bolnike, ki v prvem indukcijskem krogu niso dosegli CR ali CRi, in obvezna za bolnike, ki so dosegli več kot 50-odstotno zmanjšanje odstotka blastov. Zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (HSCT, *haematopoietic stem cell transplantation*) po remisiji je bilo dovoljeno bodisi namesto konsolidacijske kemoterapije bodisi po njej. V konsolidacijskih krogih so samo v kliničnih študijah zmanjšali odmerek zdravila Vyxeos na 65 enot/m<sup>2</sup>/dan (kar ustreza odmerku 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) na 1. in 3. dan. V skupini 7 + 3 je bila prva indukcija sestavljena iz citarabina v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 7. dne v obliki neprekinjene infuzije in iz daunorubicina v odmerku 60 mg/m<sup>2</sup>/dan na 1., 2. in 3. dan, medtem ko so pri drugi indukciji in konsolidaciji dajali citarabin od 1. do 5. dne ter daunorubicin na 1. in 2. dan.

V skupino z zdravilom Vyxeos je bilo randomiziranih 153 bolnikov in v kontrolno skupino 7 + 3 je bilo randomiziranih 156 bolnikov. Mediana starost randomiziranih bolnikov je bila 68 let (razpon od 60 do 75 let), 61 % je bilo moških in 88 % je imelo telesno zmogljivost (ECOG) 0–1. Ob izhodišču jih je 20 % imelo t-AML, 54 % je imelo AML s predhodno hematološko boleznijo in 25 % je imelo AML *de novo* s citogenetskimi nepravilnostmi, povezanimi z MDS. 34 % bolnikov se je predhodno zdravilo s hipometilacijskim zdravilom zaradi mielodisplazije. 54 % je imelo neugoden kariotip. Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni so bile na splošno uravnotežene med študijskima skupinama. Pri 15 % (43/279) testiranih bolnikov so ugotovili mutacijo FLT3 in pri 9 % (25/283) mutacijo NPM1.

Primarni opazovani dogodek je bilo skupno preživetje, merjeno od datuma randomizacije do smrti iz katerega koli vzroka. Zdravilo Vyxeos je izkazalo superiornost glede skupnega preživetja pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT) v primerjavi s primerjalnim režimom odmerjanja 7 + 3 (slika 1). Mediano preživetje v skupini, zdravljeni z zdravilom Vyxeos, je bilo 9,56 meseca v primerjavi s 5,95 meseca v skupini 7 + 3 (razmerje tveganja = 0,69; 95 % IZ = 0,52; 0,90; dvostranska vrednost log-rank p = 0,005).

Skupni delež HSCT je bil 34 % (52/153) v skupini z zdravilom Vyxeos in 25 % (39/156) v kontrolni skupini.

**Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja skupnega preživetja, populacija z namenom zdravljenja (ITT)**



**Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti iz študije 301**

	<b>Vyxeos N = 153</b>	<b>7 + 3 N = 156</b>
<b>Skupno preživetje</b>		
Mediano preživetje v mesecih (95 % IZ)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,69 (0,52; 0,90)	
vrednost p (dvostranska) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Preživetje brez dogodkov</b>		
Mediano preživetje v mesecih (95 % IZ)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,74 (0,58; 0,96)	
vrednost p (dvostranska) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Delež popolnega odziva</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Razmerje obetov (95 % IZ)	1,69 (1,03; 2,78)	
vrednost p (dvostranska) <sup>b</sup>	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Razmerje obetov (95 % IZ)	1,77 (1,11; 2,81)	
vrednost p (dvostranska) <sup>b</sup>	0,016	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; CR = popoln odziv; CRi = popoln odziv z nepopolnim okrevanjem.

<sup>a</sup> Vrednost p iz stratificiranega testa log rank s stratifikacijo po starosti in podvrsti AML

<sup>b</sup> Vrednost p iz stratificiranega testa Cochran-Mantel-Haenszel s stratifikacijo po starosti in podvrsti AML

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vyxeos za eno ali več podskupin pediatrične populacije z AML (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko daunorubicina in citarabina, apliciranih v obliki zdravila Vyxeos, so raziskali pri odraslih bolnikih, ki so prejeli odmerek daunorubicina  $44 \text{ mg/m}^2$  in odmerek citarabina  $100 \text{ mg/m}^2$  v 90-minutni intravenski infuziji na 1., 3. in 5. dan. Farmakokinetika obeh učinkovin je temeljila na skupnih koncentracijah v plazmi (tj. koncentracijah inkapsuliranega in neinkapsuliranega zdravila). Po odmerku, danem na 5. dan, je bila povprečna (% koeficient variacije [CV]) najvišja koncentracija v plazmi ( $C_{\text{max}}$ ) za daunorubicin  $26,0$  (32,7 %)  $\mu\text{g/ml}$  in za citarabin  $62,2$  (33,7 %)  $\mu\text{g/ml}$ . Povprečna (% CV) površina pod krivuljo (AUC) med enim odmernim intervalom je bila  $637$  (38,4 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  za daunorubicin in  $1900$  (44,3 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  za citarabin.

Pri dajanju daunorubicina in citarabina v obliki zdravila Vyxeos je videti, da liposomi uravnavajo njuno porazdelitev v tkiva in hitrost izločanja. Čeprav se njuni neliposomski različici izrazito razlikujeta po očistku (CL), volumnu porazdelitve (V) in končnem razpolovnem času ( $t_{1/2}$ ), so si v zdravilu Vyxeos ti farmakokinetični parametri obeh zdravil bolj podobni.

Razmerje kopičenja je bilo 1,3 za daunorubicin in 1,4 za citarabin. V razponu odmerkov od  $1,3 \text{ mg}/3 \text{ mg na m}^2$  do  $59 \text{ mg}/134 \text{ mg na m}^2$  (od 0,03- do 1,3-kratni odobreni priporočeni odmerek) ni bilo nobenih dokazov o časovno odvisni kinetiki ali večjih odstopanjih od sorazmernosti z odmerkom.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve (% CV) za daunorubicin je  $6,6 \text{ l}$  (36,8 %) in za citarabin  $7,1 \text{ l}$  (49,2 %). Vezava na beljakovine v plazmi ni bila ocenjena.

### Presnova in biotransformacija

Daunorubicin in citarabin se po sprostitvi iz liposomov zdravila Vyxeos obsežno presnovita v telesu, podobno kot njuni neliposomski različici. Jetrna in nejetrna aldo-keto reduktaza ter karbonilna reduktaza katalizirata večino daunorubicina v aktivni presnovek daunorubicinol. Citidin-deaminaza presnovi citarabin v neaktivni presnovek  $1\text{-}\beta$  (beta)-D-arabinofuranoziluracil (AraU). Drugače od neliposomskega daunorubicina in citarabina, ki se hitro presnovita v ustrezne presnovke, ostaneta daunorubicin in citarabin po dajanju zdravila Vyxeos v obliki proste baze, inkapsulirane v liposome. Profili koncentracije v plazmi po času, ugotovljeni pri 13–26 bolnikih, ki so dobivali zdravilo Vyxeos v odmerku  $100 \text{ enot/m}^2$  (kar ustreza  $44 \text{ mg/m}^2$  daunorubicina in  $100 \text{ mg/m}^2$  citarabina) na 1., 3. in 5. dan, kažejo, da so povprečne vrednosti razmerja  $\text{AUC}_{\text{last}}$  presnovok : izhodiščna spojina  $1,79$  % za daunorubicinol glede na daunorubicin in  $3,22$  % za AraU glede na citarabin, kar je manj od običajno ugotovljenih vrednosti pri neliposomskih zdravilih,  $\sim 40\text{--}60$  % za daunorubicinol : daunorubicin in  $\sim 80$  % za AraU : citarabin. Nižje razmerje med presnovkom in izhodiščno spojino po uporabi zdravila Vyxeos kaže, da je večina celotne količine daunorubicina in citarabina v obtoku ujeta v liposomih formulacije Vyxeos, zato nista dostopna encimom, ki presnavljajo zdravila.

### Izločanje

Zdravilo Vyxeos kaže podaljšan razpolovni čas (% CV)  $31,5$  ure (28,5 %) za daunorubicin in  $40,4$  ure (24,2 %) za citarabin, pri čemer več kot 99 % daunorubicina in citarabina v plazmi ostane inkapsuliranih v liposome. Očistek (% CV) je  $0,16 \text{ l/h}$  (53,3 %) za daunorubicin in  $0,13 \text{ l/h}$  (60,2 %) za citarabin.

Izločanje daunorubicina in daunorubicinola z urinom ustreza 9 % uporabljenega odmerka daunorubicina, medtem ko izločanje citarabina in AraU z urinom ustreza 71 % uporabljenega odmerka citarabina.

### Posebne skupine bolnikov

Starost, spol, rasa, telesna masa, indeks telesne mase in število belih krvnih celic nimajo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost skupnemu daunorubicinu ali citarabinu po prilagoditvi odmerka glede na telesno površino.

### *Pediatrična populacija*

Podatki o farmakokinetiki pri pediatričnih bolnikih ne zadostujejo za kakršne koli zaključke.

### *Starejša populacija*

Farmakokinetika zdravila Vyxeos pri bolnikih, starih več kot 85 let, še ni bila ocenjena. Podatkov ni na voljo.

### *Okvara jeter*

Farmakokinetika skupnega daunorubicina in citarabina se pri bolnikih z ravno bilirubina  $\leq 50 \mu\text{mol/l}$  ni spremenila. Farmakokinetika pri bolnikih z ravno bilirubina, višjo od  $50 \mu\text{mol/l}$ , ni znana.

### *Okvara ledvic*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, v kateri so uporabili podatke iz kliničnih študij pri bolnikih, ni pomembnih razlik v očistku daunorubicina ali citarabina pri bolnikih z že obstoječo blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL] od  $\geq 60 \text{ ml/min}$  do  $\leq 89 \text{ ml/min}$  za blago okvaro in CrCL od  $\geq 30 \text{ ml/min}$  do  $\leq 59 \text{ ml/min}$  za zmerno okvaro) v primerjavi z bolniki z normalnim izhodiščnim delovanjem ledvic (CrCL  $\geq 90 \text{ ml/min}$ ). Morebitni učinki hude okvare ledvic (CrCL od  $\geq 15 \text{ ml/min}$  do  $\leq 29 \text{ ml/min}$ , C-G) in končne odpovedi ledvic na farmakokinetiko daunorubicina in citarabina, kadar se dajeta kot zdravilo Vyxeos, niso znani (glejte poglavje 4.2).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksičnost zdravila Vyxeos pri ponavljajočih odmerkih je bila preskušena v študijah toksičnosti z dvema krogoma intravenske infuzije in 28-dnevnimi obdobji okrevanja, ki so jih izvedli pri podganah in psih. Neželeni učinki zdravila Vyxeos so se pojavili pri vseh preskušanih ravneh odmerkov (nizke do ničelne varnostne meje na podlagi sistemske izpostavljenosti), so bili na splošno skladni z znanimi neželenimi učinki neliposomskega daunorubicina in/ali citarabina ter so v glavnem obsegali prebavne in hematološke toksične učinke. Čeprav so bili parametri osrednjega živčevja in srčno-žilnega sistema vključeni v te študije, zaradi ugotovljene obolevnosti in smrtnosti ni bilo na voljo dovolj informacij za celostno oceno farmakološke varnosti zdravila Vyxeos. Zdravilo Vyxeos vsebuje daunorubicin, ki je znan po velikem potencialu za kardiotoksičnost, in citarabin, ki je znano povezan s toksičnimi učinki na osrednje živčevje.

Študije karcinogenosti, mutagenosti in škodljivih učinkov na razmnoževanje z zdravilom Vyxeos niso bile izvedene.

Medtem ko citarabin ni karcinogen, pa ima daunorubicin karcinogeni potencial, zato je lahko zdravilo Vyxeos povezano s karcinogenim potencialom. Daunorubicin in citarabin sta oba genotoksična, zato je zdravilo Vyxeos povezano z genotoksičnim tveganjem.

Približno 120 dni po enkratnem intravenskem odmerku daunorubicina (približno 1,7-kratni odmerek za ljudi po preračunu na  $\text{mg/m}^2$ ) so pri podganah opazili visoko incidenco tumorjev mlečnih žlez. Daunorubicin je bil mutagen v testih *in vitro* (Amesov test, test na celicah hrčkov V79) ter klastogen v testih *in vitro* (človeški limfoblasti CCRF-CEM) in *in vivo* (test izmenjave med sestrskimi kromatidami (SCE, *sister chromatid exchange*) na mišjem kostnem mozgu).

Citarabin je bil mutagen v testih *in vitro* ter klastogen v testih *in vitro* (kromosomske aberacije in izmenjava med sestrskimi kromatidami v človeških levkocitih) in *in vivo* (test kromosomskih aberacij in test SCE v kostnem mozgu glodavcev, mikronukleusni test pri miših). Citarabin je povzročil transformacijo embrionalnih celic hrčkov in podganjih celic H43 *in vitro*.

Citarabin je bil klastogen za celice v mejozi.

Citarabin in daunorubicin, ki sta bila preskušena ločeno, sta pokazala teratogene in embriotoksične učinke v študijah na živalih. Poleg tega je daunorubicin povzročil atrofijo testisov in popolno aplazijo spermatoocitov v semenskih tubulih pri psih, medtem ko je citarabin povzročil anomalije glav spermijev pri miših. Enkratni odmerek citarabina pri podganah, ki so ga uporabili na 14. dan brejosti, je zmanjšal prenatalno in postnatalno velikost možganov ter povzročil trajno zmanjšanje učnih sposobnosti.

#### Ocena tveganja za okolje

Glede na oceno tveganja za okolje se ne pričakuje, da bo zdravilo Vyxeos obstojno, bioakumulativno ali strupeno za okolje.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

distearoilfosfatidilholin  
distearoilfosfatidilglicerol  
holesterol  
bakrov glukonat  
trolamin (za prilagoditev vrednosti pH)  
saharoza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprte vial

2 leti

#### Stabilnost rekonstituirane suspenzije v viali

Zdravilo je med uporabo kemično in fizikalno stabilno 4 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, če je shranjeno v pokončnem položaju.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če se metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje nevarnost mikrobiološke kontaminacije.

Če se zdravilo ne porabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika.

#### Stabilnost razredčene raztopine za infundiranje

Zdravilo je med uporabo kemično in fizikalno stabilno 4 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če se metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje nevarnost mikrobiološke kontaminacije.

Če se zdravilo ne porabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo je treba shraniti v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Vialo shranite v pokončnem položaju.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.



## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 ml viala (steklo tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in zaporko (iz aluminija), ki vsebuje 44 mg daunorubicina in 100 mg citarabina.

Vsako pakiranje vsebuje 1, 2 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vyxeos je citotoksično zdravilo. Pri ravnanju z njim in odstranjevanju je treba upoštevati posebne postopke. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo je treba zavreči skladno z lokalnimi zahtevami, ki veljajo za citotoksične učinkovine.

### Navodila za pripravo:

- Izračunajte ustrezní odmerek in število vial zdravila Vyxeos na podlagi telesne površine posameznega bolnika, kot je navedeno v poglavju 4.2.
- Vzemite ustrezno število vial z zdravilom Vyxeos iz hladilnika in počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo (od 15 °C do 30 °C).
- Nato z uporabo 20 ml brizge rekonstituirajte vsako vialo z 19 ml sterilne vode za injekcije in takoj zatem nastavite časovnik na 5 minut.
- 5 minut previdno sukajte vsebino vial in vsakih 30 sekund vialo previdno obrnite na glavo.
- Ne segrevajte, ne vrtinčite in ne stresajte premočno.
- Po rekonstituciji naj raztopina 15 minut počiva.
- Rekonstituirano zdravilo mora biti neprozorna, vijoličasta, homogena disperzija, ki praktično ne vsebuje vidnih delcev.
- Če rekonstituiranega zdravila ne razredčite takoj v infuzijsko vrečko, ga lahko shranite v hladilniku (od 2 do 8 °C) za največ 4 ure.
- Z naslednjo formulo izračunajte, kakšen volumen rekonstituiranega zdravila Vyxeos potrebujete:  
[potrebni volumen (ml) = odmerek daunorubicina (mg/m<sup>2</sup>) x telesna površina bolnika (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)]. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicina in 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabina.
- Vialo 5-krat previdno obrnite na glavo, preden odvezmete koncentrat, ki ga boste razredčili.
- Z aseptično tehniko iz vialo izvlecite izračunani volumen rekonstituiranega zdravila Vyxeos s sterilno brizgo in ga prenesite v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne glukoze. Nekaj zdravila bo morda ostalo v viali. Ta preostanek zavrzite.
- Nežno obračajte infuzijsko vrečko, da raztopino zmešate. Z razredčitvijo rekonstituiranega zdravila morate dobiti temno vijoličasto, prosojno, homogeno disperzijo.
- Če razredčene raztopine za infundiranje ne uporabite takoj, jo lahko shranite v hladilniku (od 2 do 8 °C) za največ 4 ure.
- Ko infuzijsko vrečko vzamete iz hladilnika, jo previdno obračajte, da raztopino zmešate.

### Navodila za dajanje zdravila

- Zdravila Vyxeos ne mešajte z drugimi zdravili in ne infundirajte ga skupaj z drugimi zdravili.
- Zdravilo Vyxeos aplicirajte kot neprekinjeno intravensko infuzijo, ki traja 90 minut, z infuzijsko črpalko skozi kateter, vstavljen v osrednjo ali periferno veno. **Ne uporabljajte linijskega filtra.**
- Po končanem dajanju zdravila sperite infuzijsko linijo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Zaradi citotoksičnega in antimitotičnega delovanja, ki bi lahko vplivalo na sposobnost razmnoževanja, to zdravilo pomeni morebitno tveganje za okolje. Vse materiale, ki jih uporabite za redčenje in dajanje zdravila, morate odstraniti skladno z lokalnimi postopki odstranjevanja učinkovin z delovanjem na novotvorbe. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi, ki veljajo za citotoksične učinkovine.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1308/001 1 viala  
EU/1/18/1308/002 2 viali  
EU/1/18/1308/003 5 vial

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. avgusta 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

08/2018

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>