PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 44 mg daunorubicina i 100 mg citarabina.

Nakon rekonstitucije, otopina sadrži 2,2 mg/ml daunorubicina i 5 mg/ml citarabina inkapsuliranih u liposomima u fiksnoj kombinaciji s molarnim omjerom 1:5.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Ljubičasti, liofilizirani „kolačić“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vyxeos liposomal je indiciran u liječenju odraslih osoba s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom povezanom s liječenjem (t-AML) ili akutnom mijeloičnom leukemijom s promjenama povezanima s mijelodisplazijom (AML-MRC).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Vyxeos liposomal mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni kemoterapijskih lijekova.

Vyxeos liposomal ima drukčije doziranje od injekcija daunorubicina i injekcija citarabina te se ne smije međusobno zamjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže daunorubicin i/ili citarabin (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Doziranje lijeka Vyxeos liposomal temelji se na tjelesnoj površini bolesnika prema sljedećem režimu:

Tablica 1: Doza i režim doziranja lijeka Vyxeos liposomal

Terapija	Režim doziranja
Prva indukcija	daunorubicin 44 mg/m^2 i citarabin 100 mg/m^2 1., 3. i 5. dana
Druga indukcija	daunorubicin 44 mg/m^2 i citarabin 100 mg/m^2 1. i 3. dana
Konsolidacija	daunorubicin 29 mg/m^2 i citarabin 65 mg/m^2 1. i 3. dana

Preporučen režim doziranja za indukciju remisije
Preporučen režim doziranja lijeka Vyxeos liposomal je 44 mg/100 mg/m^2, primijenjeno intravenski tijekom 90 minuta:

- 1., 3. i 5. dana kao prvi ciklus indukcijske terapije,
- 1. i 3. dana kao sljedeći ciklus indukcijske terapije, ako je potrebno.

Sljedeći ciklus indukcije može se primijeniti u bolesnika koji ne pokazuju progresiju bolesti ili neprihvatljivu toksičnost. Postizanje koštane srži normalnog izgleda može zahtijevati više od jednog ciklusa indukcije. Procjenom koštane srži nakon oporavka od prethodnog ciklusa indukcijske terapije određuje se je li potreban sljedeći ciklus indukcije. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ima koristi ili do progresije bolesti do najviše 2 indukcijska ciklusa.

Preporučen režim doziranja za konsolidaciju
Prvi ciklus konsolidacije treba primijeniti 5 do 8 tjedna nakon početka zadnje indukcije.

Preporučen režim doziranja lijeka Vyxeos liposomal je 29 mg/65 mg/m^2, primijenjeno intravenski tijekom 90 minuta:

- 1. i 3. dana kao sljedeći ciklus terapije konsolidacije, ako je potrebno.

Terapija konsolidacije preporučuje se za bolesnike koji su postigli remisiju i koji su se oporavili do apsolutnog broja neutrofila (ABN) >500/µl, a broj trombocita se oporavio do više od 50 000/µl u odsutnosti neprihvatljive toksičnosti. Sljedeći ciklus konsolidacije može se primijeniti u bolesnika koji ne pokazuju progresiju bolesti ili neprihvatljivu toksičnost u rasponu od 5 do 8 tjedana nakon početka prve konsolidacije. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ima koristi ili do progresije bolesti, do najviše 2 ciklusa konsolidacije.

Preporučene prilagodbe doze tijekom liječenja
Bolesnike treba nadzirati da bi se uočili znakovi hematološkog odgovora i toksičnosti.

Doziranje treba odgoditi ili trajno prekinuti, po potrebi, u slučajevima opisanima u nastavku.

Bolesnicima se može primijeniti premedikacija protiv mučnine i povraćanja. Potrebno je razmotriti terapiju protiv hiperuricemije (npr. alopurinol) prije početka liječenja lijekom Vyxeos liposomal.

Preosjetljivost
Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave blagi simptomi preosjetljivosti (npr. blage navale crvenila, osip, pruritus) i bolesnika treba nadzirati, uključujući praćenje vitalnih znakova. Liječenje treba ponovno polako započeti kada se simptomi povuku, tako da se prepolovi brzina infuzije i daje intravenski difenhidramin (20-25 mg) i intravenski deksametazon (10 mg).

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave umjereni simptomi preosjetljivosti (npr. umjereni osip, navale crvenila, blaga dispneja, nelagoda u prsištu). Potrebno je primijeniti intravenski difenhidramin (20-25 mg ili ekvivalent) i intravenski deksametazon (10 mg). Infuzija se ne smije ponovno započeti. Prilikom ponovnog liječenja bolesnika, Vyxeos liposomal treba primijeniti u istoj dozi i istom brzinom te uz premedikaciju.

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave teški/po život opasni simptomi preosjetljivosti (npr. hipotenzija koja zahtijeva vazopresorno liječenje, angioedem, respiratorni distres koji zahtijeva bronhodilatacijsko liječenje, generalizirana urtikarija). Potrebno je primijeniti intravenski difenhidramin (20-25 mg) i deksametazon (10 mg), i potrebno je dodatno primijeniti epinefrin (adrenalin) ili bronhodilatore, ako je indicirano. Nemojte ponovno započeti infuziju, i nemojte ponovno započeti liječenje. Potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Vyxeos liposomal. Potrebno je nadzirati bolesnika dok se simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Kardiotoksičnost
Preporučuje se izvršiti procjenu srčane funkcije prije početka liječenja, naročito u bolesnika s visokim rizikom od kardiotoksičnosti. Potrebno je prekinuti liječenje lijekom Vyxeos liposomal u bolesnika koji razviju znakove ili simptome kardiomiopatije, osim ako je korist veća od rizika (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza
U slučaju propuštanja planirane doze lijeka Vyxeos liposomal, potrebno je primijeniti dozu što prije i prilagoditi režim doziranja u skladu s time, održavajući interval liječenja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Prilagođavanje doze nije potrebno u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CrCL] 60 ml/min do 89 ml/min prema Cockcroft Gaultovoj jednadžbi [C-G]), umjerenim (CrCL 30 ml/min do 59 ml/min) ili teškim (CrCL < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva s lijekom Vyxeos liposomal u bolesnika s terminalnom fazom bubrežne bolesti liječenom dijalizom (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Prilagođavanje doze nije potrebno u bolesnika s razinom bilirubina nižom ili jednakom 50 µmol/l. Nema iskustva s lijekom Vyxeos liposomal u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre koje rezultira razinom bilirubina višom od 50 µmol/l. Vyxeos liposomal se smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre samo ako je korist veća od rizika (vidjeti dio 4.4).

Starija populacija
Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika (≥65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Izvan odobrenih indikacija, Vyxeos liposomal je ispitan u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika u dobi od 1 do 21 godine s relapsom AML-a. No, zbog ograničenog opsega tih ispitivanja, nije moguće zaključiti je li korist primjene veća od rizika.

Vyxeos liposomal također je ispitivan u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika (< 22 godine) s *de novo* AML-om, ali sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene
Vyxeos liposomal je namijenjen samo za intravensku primjenu. Lijek se ne smije primijeniti intramuskularnim, intratekalnim ili supkutanim putem.

Vyxeos liposomal se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 90 minuta. Potrebno je primijeniti oprez kako ne bi došlo do ekstravazacije radi sprječavanja rizika od nekroze tkiva.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza ozbiljne preosjetljivosti na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Drugi lijekovi koji sadrže daunorubicin i/ili citarabin
Vyxeos liposomal se ne smije izravno zamijeniti drugim lijekom prilikom izdavanja lijeka niti tijekom terapije međusobno zamjenjivati drugim lijekovima koji sadrže daunorubicin i/ili citarabin. Zbog značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima, preporuke doze i režima doziranja za Vyxeos liposomal razlikuju se od onih za injekcije daunorubicinklorida, injekcije citarabina, injekcije

liposomalnog daunorubicincitrata i injekcije liposomalnog citarabina. Potrebno je provjeriti naziv i dozu lijeka prije primjene kako bi se spriječile pogreške u doziranju.

Teška mijelosupresija
Teška mijelosupresija (uključujući fatalne infekcije i krvarenja) prijavljena je u bolesnika nakon primjene terapijske doze lijeka Vyxeos liposomal. Ozbiljna ili fatalna krvarenja, uključujući fatalna krvarenja središnjeg živčanog sustava (SŽS), povezana s teškom trombocitopenijom, pojavila su se u bolesnika koji su primali lijek Vyxeos liposomal. Potrebno je obaviti početnu pretragu krvne slike te pažljivo nadzirati bolesnike tijekom liječenja lijekom Vyxeos liposomal kako bi se uočile moguće kliničke komplikacije prouzročene mijelosupresijom. Zbog dugog poluvijeka lijeka Vyxeos liposomal u plazmi, vrijeme do oporavka apsolutnog broja neutrofila i trombocita može biti produženo i zahtijevati dodatno praćenje.

Tijekom razdoblja duboke neutropenije mogu se primijeniti profilaktički lijekovi protiv infekcija (uključujući antibakterijske, antivirusne i antimikotičke lijekove) dok se apsolutni broj neutrofila ne vrati na 500/µl ili više. Ako dođe do komplikacija prouzročenih mijelosupresijom, potrebno je primijeniti prikladne potporne mjere, npr. lijekove protiv infekcije, faktore stimulacije kolonija, transfuzije. Potrebno je redovito nadzirati krvnu sliku do oporavka (vidjeti dio 4.8).

Kardiotoksičnost
Kardiotoksičnost je poznat rizik liječenja antraciklinima. Prethodno liječenje antraciklinima (uključujući bolesnike koji su prije primali preporučene maksimalne kumulativne doze doksorubicina ili daunorubicinklorida), postojeća bolest srca (uključujući oštećenu srčanu funkciju), prethodna radioterapija medijastinuma, ili istovremena uporaba kardiotoksičnih lijekova mogu povećati rizik od kardiotoksičnosti izazvane daunorubicinom.

U dva ispitivanja s jednom skupinom bolesnika u 65 djece prethodno liječene antraciklinom, s relapsom ili refraktornim AML-om koja su liječena jednim indukcijskim ciklusom (1. ciklus) lijeka Vyxeos liposomal, uočeni su srčani poremećaji (uključujući sinusnu tahikardiju, produljenje QT intervala i smanjenu ejekcijsku frakciju). Nekoliko drugih dugoročnih ispitivanja liječenja antraciklinom/antracendionom u djece ukazuje da se mogu pojaviti kongestivne kardiomiopatije s latencijom od mnogo godina (vidjeti dio 4.8).

Ukupne kumulativne doze neliposomalnog daunorubicina veće od 550 mg/m^2 povezane su s povećanom incidencijom kongestivnog zatajenja srca prouzročenog liječenjem. Čini se da je ta granica niža (400 mg/m^2) u bolesnika koji su podvrgnuti radioterapiji medijastinuma. Odnos između kumulativne doze lijeka Vyxeos liposomal i rizika od kardiotoksičnosti nije utvrđen. Ukupna kumulativna izloženost daunorubicinu opisana je u tablici u nastavku.

Tablica 2: Kumulativna izloženost daunorubicinu po ciklusu liječenja lijekom Vyxeos liposomal

Terapija	Daunorubicin po dozi	Broj doza po ciklusu	Daunorubicin po ciklusu
Prva indukcija	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Druga indukcija	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Svaka konsolidacija	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

Preporučuje se početna procjena srčane funkcije elektrokardiogramom (EKG) i snimkom višekanalnom radionuklidnom angiografijom (MUGA) ili ehokardiografijom (ECHO), naročito u bolesnika s rizičnim čimbenicima za povećanu kardiotoksičnost. Potrebno je pažljivo nadzirati srčanu funkciju.

Liječenje lijekom Vyxeos liposomal treba obustaviti u bolesnika s oštećenom srčanom funkcijom osim ako je korist od započinjanja liječenja ili nastavka liječenja veća od rizika (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Kontracepcija i trudnoća
Bolesnice treba upozoriti da ne zatrudne dok dobivaju lijek Vyxeos liposomal. Muški i ženski bolesnici reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Vyxeos liposomal (vidjeti dio 4.6).

Reakcije preosjetljivosti
Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije prijavljene su s daunorubicinom i citarabinom.

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave umjereni simptomi preosjetljivosti (npr. umjeren osip, navale crvenila, blaga dispneja, nelagoda u prsištu). Potrebno je primijeniti intravenski difenhidramin (20-25 mg ili ekvivalent) i intravenski deksametazon (10 mg). Infuzija se ne smije ponovno započeti. Prilikom ponovnog liječenja bolesnika, Vyxeos liposomal treba primijeniti u istoj dozi i istom brzinom te uz premedikaciju.

Potrebno je prekinuti liječenje ako se pojave teški/po život opasni simptomi preosjetljivosti (npr. hipotenzija koja zahtijeva vazopresorno liječenje, angioedem, respiratorni distres koji zahtijeva bronhodilatacijsko liječenje, generalizirana urtikarija). Potrebno je primijeniti intravenski difenhidramin (20-25 mg) i deksametazon (10 mg), i potrebno je dodatno primijeniti epinefrin (adrenalin) ili bronhodilatatore, ako je indicirano. Infuzija se ne smije ponovno započeti, ni ponovno započeti liječenje. Potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Vyxeos liposomal. Potrebno je nadzirati bolesnike dok se simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Nekroza tkiva
Daunorubicin se povezuje s lokalnom nekrozom tkiva na mjestu ekstravazacije lijeka. U kliničkim ispitivanjima s lijekom Vyxeos liposomal, došlo je do jednog slučaja ekstravazacije, ali nije zabilježena nekroza. Potrebno je poduzeti mjere opreza kako ne bi došlo do ekstravazacije lijeka kada se primjenjuje Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal se smije primjenjivati samo intravenski. Lijek se ne smije primijeniti intramuskularnim, intratekalnim ili supkutanim putem (vidjeti dio 4.2).

Procjena funkcije jetre i bubrega
Oštećenje funkcije jetre može povećati rizik od toksičnosti povezane s daunorubicinom i citarabinom. Prije primjene lijeka Vyxeos liposomal i redovito tijekom liječenja preporučuje se procjena funkcije jetre konvencionalnim kliničkim laboratorijskim pretragama. Nema iskustva s lijekom Vyxeos liposomal u bolesnika s početnom vrijednosti bilirubina u serumu većom od 50 µmol/l ili s terminalnom fazom bubrežne bolesti liječenom dijalizom. Vyxeos liposomal se smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre samo ako je korist veća od rizika (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage
Vyxeos liposomal može izazvati hiperuricemiju kao posljedicu brze lize leukemičnih stanica. Potrebno je nadzirati razine mokraćne kiseline u krvi i započeti prikladnu terapiju u slučaju da se razvije hiperuricemija.

Anamneza Wilsonove bolesti ili drugog poremećaja povezanog s bakrom
Jedna bočica sadrži 100 mg bakrova glukonata, što odgovara 14 mg elementarnog bakra. Vyxeos liposomal se smije koristiti u bolesnika s anamnezom Wilsonove bolesti ili drugog poremećaja povezanog s bakrom samo ako je korist veća od rizika (vidjeti dio 6.1). Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Vyxeos liposomal u bolesnika sa znakovima ili simptomima akutne toksičnosti od nakupljanja bakra.

Imunosupresivni učinci/povećana osjetljivost na infekcije
Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji su imunokompromitirani zbog kemoterapijskih tvari može rezultirati ozbiljnim ili fatalnim infekcijama. Treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivom u bolesnika koji primaju Vyxeos liposomal. Mogu se primjenjivati mrtva ili inaktivirana cjepiva, međutim, odgovor na ta cjepiva može biti smanjen.

Gastrointestinalni mukozitis i proljev
Potrebno je uzeti u obzir da na apsorpciju popratnih peroralnih lijekova značajan učinak može imati gastrointestinalni mukozitis i/ili proljev koji se često pojavljuje uz intenzivnu kemoterapiju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Vyxeos liposomal. Očekuje se da će isporuka daunorubicina i citarabina u liposomalnoj formulaciji lijeka Vyxeos liposomal smanjiti mogućnost interakcija jer su sistemske koncentracije daunorubicina i citarabina u slobodnom obliku mnogo niže nego kad se primjenjuju u neliposomalnoj formulaciji.

Kardiotoksični lijekovi
Istodobna primjena kardiotoksičnih lijekova može povećati rizik od kardiotoksičnosti. Primjena lijeka Vyxeos liposomal u bolesnika koji su prethodno primili doksorubicin povećava rizik od kardiotoksičnosti (vidjeti dio 4.4). Vyxeos liposomal se ne smije primijeniti u kombinaciji s drugim kardiotoksičnim lijekovima osim ako se srčana funkcija bolesnika pažljivo nadzire.

Hepatotoksični lijekovi
Hepatotoksični lijekovi mogu oštetiti funkciju jetre i povećati toksičnost. Budući da se daunorubicin metabolizira u jetri, promjene funkcije jetre izazvane istodobno primijenjenim lijekovima mogu utjecati na metabolizam, farmakokinetiku, terapijsku djelotvornost i/ili toksičnost lijeka Vyxeos liposomal (vidjeti dio 5.2). Potrebno je češće pratiti funkciju jetre kada se lijek Vyxeos liposomal istodobno primjenjuje s hepatotoksičnim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena
Da bi se isključila trudnoća, žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću prije početka primjene lijeka Vyxeos liposomal. Bolesnici s partnericama reproduktivne dobi i bolesnice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Vyxeos liposomal i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze.

Trudnoća
Nema podataka o primjeni lijeka Vyxeos liposomal u trudnica. Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i njegovog mehanizma djelovanja, Vyxeos liposomal se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje i opravdava mogući rizik za plod (vidjeti dio 5.3).

Ako bolesnica koristi lijek tijekom trudnoće, ili zatrudni za vrijeme uzimanja lijeka Vyxeos liposomal, mora biti obaviještena o potencijalnom riziku za plod. U svakom slučaju, preporučuju se kardiološki pregled i krvna slika ploda i novorođenčadi majki koje su primile liječenje tijekom trudnoće.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se Vyxeos liposomal u majčino mlijeko. Budući da postoji mogućnost pojave ozbiljnih nuspojava u dojene djece uzrokovanih primjenom lijeka Vyxeos liposomal, žene treba savjetovati da ne doje tijekom terapije lijekom Vyxeos liposomal.

Plodnost
Na temelju nalaza na životinjama, liječenje lijekom Vyxeos liposomal može ugroziti plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vyxeos liposomal malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor i omaglica prijavljene su uz primjenu lijeka Vyxeos liposomal. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće nuspojave bile su preosjetljivost koja uključuje osip (66,9%), febrilna neutropenija (63,5%), edem (52,3%), dijareja/kolitis (49,9%), mukozitis (49,9%), umor (46,4%), bol u mišićno-koštanom sustavu (44,5%), bol u abdomenu (36,3%), smanjen apetit (33,9%), kašalj (33,9%), glavobolja (32,3%), zimica (31,2%), aritmija (30,4%), pireksija (29,6%), poremećaji sna (25,1%) i hipotenzija (23,7%).

Najozbiljnije i najčešće nuspojave bile su infekcije (58,7%), kardiotoksičnost (18,7%) i krvarenja (13,1%).

Tablični prikaz nuspojava
Nuspojave su razvrstane pod odgovarajuću kategoriju u tablici u nastavku prema najvećoj učestalosti zapaženoj u bilo kojem od glavnih kliničkih ispitivanja.

Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Za klasifikaciju nuspojava stupnjeva 3-5, dostupan je opsežan popis Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event*, NCI CTCAE). Toksičnost je stupnjevana kao blaga (stupanj 1), umjerena (stupanj 2), teška (stupanj 3) ili po život opasna (stupanj 4), sa specifičnim parametrima prema zahvaćenom organskom sustavu. Smrt (stupanj 5) se koristi za određene kriterije za označavanje fatalnih događaja.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Vyxeos liposomal (n=375)

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave/učestalost (%)**	**Nuspojave stupnja 3-5/učestalost (%)**
Infekcije i infestacije	**Vrlo često** Infekcija (78,1)	**Vrlo često** Infekcija (58,7)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	**Vrlo često** Febrilna neutropenija (63,5) **Često** Trombocitopenija (4,5) Neutropenija (3,7) Anemija (3,2)	**Vrlo često** Febrilna neutropenija (62,4) **Često** Trombocitopenija (3,7) Neutropenija (3,5) Anemija (2,1)
Poremećaji imunosnog sustava	**Vrlo često** Preosjetljivost (uključujući osip) (66,9)	**Često** Preosjetljivost (uključujući osip) (9,1)
Poremećaji metabolizma i prehrane	**Često** Sindrom lize tumora (7,5)	**Često** Sindrom lize tumora (2,7)
Psihijatrijski poremećaji	**Vrlo često** Poremećaji sna (25,1) Anksioznost (17,3) Delirij (15,5)	**Često** Delirij (2,4) **Manje često** Poremećaji sna (0,5)
Poremećaji živčanog sustava	**Vrlo često** Glavobolja (32,3) Omaglica (23,2)	**Često** Glavobolja (1,1) **Manje često** Omaglica (0,8)
Poremećaji oka	**Vrlo često** Oštećenje vida (10,4)	**Manje često** Oštećenje vida (0,3)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave/učestalost (%)	Nuspojave stupnja 3-5/učestalost (%)
Srčani poremećaji	**Vrlo često** Kardiotoksičnost (72) Aritmija[a] (30,4) Bol u prsnom košu (17,6)	**Vrlo često** Kardiotoksičnost (18,7) **Često** Aritmija[a] (4,3) Bol u prsnom košu (1,9)
Krvožilni poremećaji	**Vrlo često** Hemoragija (69,1) Hipotenzija (23,7) Hipertenzija (17,3)	**Vrlo često** Hemoragija (13,1) **Često** Hipertenzija (6,9) Hipotenzija (4,5)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	**Vrlo često** Dispneja (36,5) Kašalj (33,9) Pleuralni izljev (13,9)	**Vrlo često** Dispneja (13,1) **Manje često** Pleuralni izljev (0,8)
Poremećaji probavnog sustava	**Vrlo često** Mučnina (51,7) Dijareja/kolitis (49,9) Mukozitis (49,9) Konstipacija (42,7) Bol u abdomenu (36,3) Smanjen apetit (33,9) Povraćanje (27,7) **Često** Dispepsija (9,6)	**Često** Dijareja/kolitis (6,1) Bol u abdomenu (2,9) Mukozitis (2,1) Smanjen apetit (1,6) Konstipacija (1,1) Mučnina (1,1) **Manje često** Dispepsija (0,5) Povraćanje (0,3)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	**Vrlo često** Svrbež (17,3) Hiperhidroza (10,1) **Često** Noćno znojenje (8,3) Alopecija (3,2) **Manje često** Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (0,8)	**Manje često** Hiperhidroza (0,3)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	**Vrlo često** Bol u mišićno-koštanom sustavu (44,5)	**Često** Bol u mišićno-koštanom sustavu (5,1)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	**Vrlo često** Zatajivanje bubrega (10,4)	**Često** Zatajivanje bubrega (6,4)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	**Vrlo često** Edem (52,3) Umor (46,4) Zimica (31,2) Pireksija (29,6)	**Vrlo često** Umor (10,4) **Često** Pireksija (3,2) Edem (2,7) **Manje često** Zimica (0,3)

[a] Grupni pojam aritmija obuhvaća fibrilaciju atrija, bradikardiju i najčešće prijavljenu aritmiju, tahikardiju

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
Zbog neutropenije prouzročene lijekom Vyxeos liposomal, razne vrste infekcija bile su vrlo česte nuspojave. Upala pluća, sepsa i bakterijemija bile su najčešće nuspojave ozbiljnih infekcija u populaciji kliničkih ispitivanja. Incidencija infekcija bila je 78,1%; incidencija infekcija koje nisu bile ozbiljne bila je 73,1%, incidencija ozbiljnih infekcija bila je 28,5%; incidencija infekcija koje su dovele do prekida primjene lijeka bila je 0,5%. Incidencija fatalnih infekcija bila je 6,9%. Fatalne infekcije koje su se pojavile bile su sepsa i upala pluća (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje
Zbog trombocitopenije izazvane lijekom Vyxeos liposomal, u kliničkim ispitivanjima zapaženi su razni slučajevi krvarenja. Najčešći slučajevi krvarenja bili su epistaksa, a za većinu njih smatralo se da nisu ozbiljni (29,1%). Incidencija krvarenja bila je 69,1%; incidencija slučajeva krvarenja koji nisu bili ozbiljni bila je 67,2 %; incidencija ozbiljnih krvarenja bila je 5,6%; incidencija krvarenja koja je dovela do prekida primjene lijeka bila je 0. Incidencija fatalnih krvarenja bila je 2,1%. Ozbiljna ili fatalna krvarenja, uključujući fatalna krvarenja SŽS-a, povezana s teškom trombocitopenijom, zapažena je u bolesnika koji su primali lijek Vyxeos liposomal (vidjeti dio 4.4).

Kardiotoksičnost
U kliničkim ispitivanjima lijeka Vyxeos liposomal zapažene su kardiotoksičnosti. Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave bile su smanjenje istisne frakcije i kongestivno zatajenje srca. Kardiotoksičnost je poznat rizik liječenja antraciklinima. Incidencija svih kardiotoksičnosti bila je 72,0%; incidencija slučajeva kardiotoksičnosti koji nisu bili ozbiljni bila je 68,5 %; incidencija ozbiljnih kardiotoksičnosti bila je 9,1%; incidencija kardiotoksičnosti koja je dovela do prekida primjene lijeka bila je 0,5%. Incidencija fatalnih kardiotoksičnosti bila je 0,5%. Srčani zastoj prijavljen je kao fatalni događaj; u bolesnika su se pojavile trombocitopenija i neutropenija koje su doprinijele srčanom zastoju (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost
Reakcije preosjetljivosti bile su vrlo česte nuspojave u kliničkim ispitivanjima lijeka Vyxeos liposomal. Najčešće prijavljivane nuspojave preosjetljivosti bile su osip, a većina njih nije bila ozbiljna (38,9%). Incidencija svih preosjetljivosti bila je 66,9%; incidencija preosjetljivosti koje nisu bile ozbiljne bila je 66,4%, od kojih je 38,9 % bio osip; incidencija ozbiljnih slučajeva preosjetljivosti bila je 1,1%; učestalost preosjetljivosti koja je dovela do prekida primjene lijeka bila je 0. Učestalost fatalnih slučajeva preosjetljivosti bila je 0 (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Relaps AML-a
Sigurnosni profil lijeka Vyxeos liposomal u 38 pedijatrijskih bolesnika s relapsom AML-a u ispitivanju AAML 1421 čini se općenito sličnim onom uočenom u odobrenoj indikaciji u odraslih s novoliječenim AML-om liječenih lijekom Vyxeos liposomal (vidjeti dio 4.2). Međutim, nuspojave u ispitivanju AAML 1421 opažene u pedijatrijskih bolesnika koje su bile drukčije ili teže od onih uočenih u odraslih (uz uvažavanje ograničenja usporedbi između ispitivanja) uključivale su makulopapulozni osip (47,4%), produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (28,9%), rani početak kardiotoksičnosti (definiran kao smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) od > 10% do konačnog LVEF-a < 50% LVEF; 21,0%), teška hipokalijemija (13,2%), hiperglikemija (7,9%) i povećanje ALT-a (7,9%). Hipertenzija je uočena u 18,2% tih pedijatrijskih bolesnika.

Nema dostupnih podataka o dugoročnoj sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji izvan trajanja ispitivanja (26 mjeseci). Stoga nema podataka o sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji koji bi se odnosili na dugoročnu kardiotoksičnost lijeka Vyxeos liposomal, uključujući dugoročnu kardiotoksičnost kada se koristi u dozama iznad maksimalne kumulativne doze antraciklina tijekom života. Nema podataka o učincima liječenja lijekom Vyxeos liposomal na rast i sazrijevanje.

De novo AML
Sigurnost lijeka Vyxeos liposomal u kombinaciji s gemtuzumab ozogamicinom ispitivana je u 361 pedijatrijskog i mladog odraslog (< 22 godine) bolesnika u ispitivanju AAML1831 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Nije prikupljen odnos štetnih događaja prema ispitivanom lijeku. 90,9 % bolesnika liječenih lijekom Vyxeos liposomal i gemtuzumab ozogamicinom imalo je najmanje jedan štetni događaj nastao tijekom liječenja (engl. *treatment-emergent adverse event*, TEAE). 286 (79,2 %) bolesnika liječenih lijekom Vyxeos liposomal i gemtuzumab ozogamicinom imalo je najmanje jedan TEAE stupnja 3 ili višeg. Najčešće prijavljeni TEAE-ovi prema preporučenom pojmu u bolesnika liječenih lijekom Vyxeos liposomal i gemtuzumab ozogamicinom bili su febrilna neutropenija (213 [59,0 %] sudionika), sepsa (131 [36,3 %] sudionik), hipertenzija (102 [28,3 %] sudionika), povišena vrijednost alanin aminotransferaze (85 [23,5 %] sudionika), anoreksija (81 [22,4 %] sudionik), smanjena ejekcijska frakcija (78 [21,6 %] sudionika) i hipokalijemija (77 [21,3 %] sudionika). Ukupni sigurnosni profil lijeka Vyxeos liposomal bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog iskustva u liječenju predoziranja bolesnika. Ako dođe do predoziranja, može se očekivati egzacerbacija nuspojava povezanih s lijekom Vyxeos liposomal i potrebno je pružiti potporno liječenje (uključujući lijekove protiv infekcije, transfuzije krvi i trombocita, faktore stimulacije kolonija i intenzivnu njegu po potrebi) dok se bolesnik ne oporavi. Pažljivo promatrajte bolesnika kroz vrijeme kako biste uočili znakove kardiotoksičnosti i pružili odgovarajuće potporno liječenje kada je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi antineoplastični lijekovi, kombinacija antineoplastičnih lijekova, citarabin i daunorubicin, ATK oznaka: L01XY01.

Mehanizam djelovanja
Vyxeos liposomal je liposomalna formulacija fiksne kombinacije daunorubicina i citarabina s molarnim omjerom 1:5. Uočeno je *in vitro* i *in vivo* da molarni omjer 1:5 maksimizira sinergističku antitumorsku aktivnost u AML-u.

Daunorubicin ima antimitotičku i citotoksičnu aktivnost, koju postiže formiranjem kompleksa s DNA, inhibiranjem aktivnosti topoizomeraze II, inhibiranjem aktivnosti DNA polimeraze, utjecanjem na regulaciju ekspresije gena i proizvodnjom slobodnih radikala koji oštećuju DNA.

Citarabin je antineoplastični lijek specifičan za određenu fazu staničnog ciklusa, a zahvaća stanice samo tijekom S faze stanične diobe. Intracelularno, citarabin se pretvara u citarabin-5-trifosfat (ara-CTP), koji je aktivni metabolit. Mehanizam djelovanja nije potpuno jasan, ali izgleda da ara-CTP djeluje prvenstveno kroz inhibiciju sinteze DNA. Ugrađivanje u DNA i RNA može također doprinositi citotoksičnosti citarabina. Citarabin je citotoksičan za proliferirajuće stanice sisavaca u kulturi.

Liposomi lijeka Vyxeos liposomal pokazuju produžen poluvijek u plazmi nakon intravenske infuzije, s više od 99% daunorubicina i citarabina u plazmi koji ostaju inkapsulirani unutar liposoma. Vyxeos liposomal isporučuje sinergističku kombinaciju daunorubicina i citarabina u leukemične stanice kroz produženo vrijeme. Na temelju podataka u životinja, liposomi lijeka Vyxeos liposomal akumuliraju se i ostaju u visokim koncentracijama u koštanoj srži, odakle se preferencijalno unose neoštećeni u

leukemične stanice tijekom aktivnog procesa unosa. U miševa s leukemijom, liposomi se unose u leukemične stanice u većoj mjeri nego u zdrave stanice koštane srži. Nakon internalizacije, liposomi lijeka Vyxeos liposomal se razgrađuju, otpuštajući daunorubicin i citarabin unutar unutarstaničnog okruženja, omogućujući lijeku svoju sinergističku antineoplastičnu aktivnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Vyxeos liposomal u odraslih u liječenju novodijagnosticiranog AML-a procijenjena je u jednom kontroliranom kliničkom ispitivanju (Ispitivanje 301), a djelotvornost lijeka Vyxeos liposomal u pedijatrijskih bolesnika u liječenju relapsa AML-a procijenjena je u jednom kliničkom ispitivanju AAML 1421.

Ispitivanje 301 u bolesnika s neliječenim visokorizičnim AML-om

Ispitivanje 301 bilo je randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje superiornosti faze 3 s paralelnim skupinama u kojemu se procjenjivao Vyxeos liposomal u odnosu na standardnu kombinaciju citarabina i daunorubicina (7+3) u 309 bolesnika između 60 i 75 godina s neliječenim visokorizičnim AML-om. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici sa sljedećim podvrstama AML-a: AML povezan s terapijom (t-AML), AML iz mijelodisplastičnog sindroma (MDS AML) i AML iz kronične mijelomonocitne leukemije (KMMoL AML) s dokumentiranim MDS-om ili KMMoL-om u anamnezi prije transformacije u AML i *de novo* AML s promjenama kariotipa karakterističnim za mijelodisplaziju (prema kriterijima SZO iz 2008.).

Ispitivanje je obuhvaćalo 2 faze: 1) Fazu liječenja tijekom koje su bolesnici primali do 2 indukcijska i 2 konsolidacijska ciklusa i 2) Fazu praćenja, koja je započela 30 dana nakon zadnjeg indukcijskog ili konsolidacijskog ciklusa i nastavila do 5 godina od randomizacije. Broj indukcija i konsolidacija koje je bolesnik primio ovisio je o potpunom odgovoru (engl. *complete response,* CR) ili potpunom odgovoru s nepotpunim oporavkom (engl. *complete response with incomplete recovery*, CRi), koji je potvrđen procjenom koštane srži. Samo u kliničkim ispitivanjima, Vyxeos liposomal 100 jedinica/m^2/dan (jednako 44 mg/100 mg/m^2) primijenjen je intravenski tijekom 90 minuta 1., 3, i 5. dana za prvu indukciju te 1. i 3. dana za bolesnike kojima je bila potrebna druga indukcija. Druga indukcija bila je izrazito preporučena u bolesnika koji nisu postigli CR ili CRi u prvom indukcijskom ciklusu, a obavezna u bolesnika koji su postigli preko 50% smanjenja u postotku blasta. Liječenje nakon remisije transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica bilo je dopušteno umjesto ili nakon konsolidacijske kemoterapije. Za konsolidacijske cikluse, samo u kliničkim ispitivanjima, doza lijeka Vyxeos liposomal smanjena je na 65 jedinica/m^2/dan (jednako 29 mg/65 mg/m^2) 1. i 3. dana. U skupini 7+3, prva indukcija sastojala se od citarabina 100 mg/m^2/dan od 1. do 7. dana kontinuiranom infuzijom i daunorubicina 60 mg/m^2/dan 1., 2. i 3. dana, dok je drugi indukcijski i konsolidacijski citarabin doziran od 1. do 5. dana i daunorubicin 1. i 2. dana.

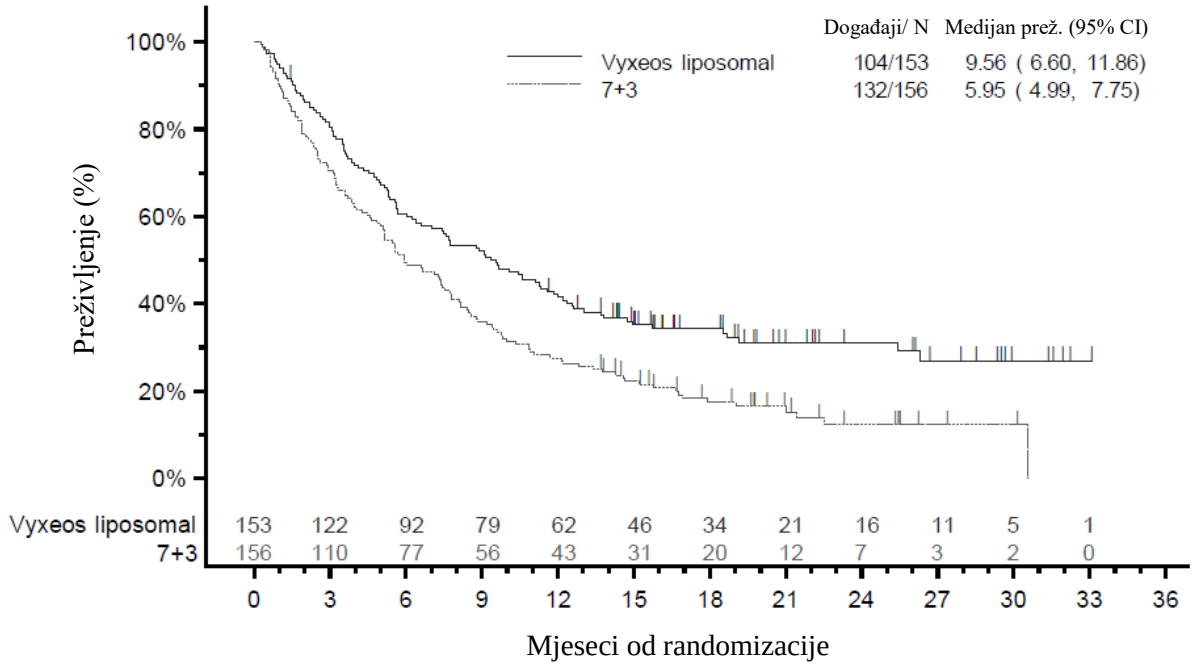
U skupinu s lijekom Vyxeos liposomal randomizirano je 153 bolesnika, a u kontrolnu skupinu 7+3 randomizirano je 156 bolesnika. Medijan dobi randomiziranih bolesnika bio je 68 godina (raspon 60-75 godina), 61% bilo je muškaraca, a 88% imalo je opće stanje 0-1 prema ljestvici ECOG. Na početku ispitivanja, 20% imalo je t-AML, 54% imalo je AML s prethodnim hematološkim poremećajem, a 25% imalo je *de novo* AML s citogenetskim poremećajima povezanima s mijelodisplazijom; 34% prethodno je liječeno hipometilirajućim lijekom za MDS; 54% imalo je nepovoljan kariotip.

Demografska i početna obilježja bolesti bila su općenito uravnotežena između skupina u ispitivanju. Mutacija FLT3 utvrđena je u 15% (43/279) testiranih bolesnika, a mutacija NPM1 utvrđena je u 9% (25/283) testiranih bolesnika.

Primarni ishod bio je ukupno preživljenje mjereno od datuma randomizacije do smrtnog slučaja bilo kojeg uzroka. Vyxeos liposomal je dokazao superiornost u ukupnom preživljenju u ITT populaciji u usporedbi s režimom liječenja 7+3 lijekom usporedbe (Slika 1). Medijan preživljenja u terapijskoj skupini lijeka Vyxeos liposomal bio je 9,56 mjeseci u usporedbi sa 5,95 mjeseci u terapijskoj skupini 7+3 (omjer hazarda = 0,69, 95% CI = 0,52, 0,90, dvostrani log-rang test p = 0,005).

Ukupna stopa transplantacije hematopoetskih matičnih stanica bila je 34% (52/153) u skupini koja je primala lijek Vyxeos liposomal i 25% (39/156) u kontrolnoj skupini.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja, ITT populacija



Tablica 4: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Ukupno preživljenje		
Medijan preživljenja, mjeseci (95%-tni CI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-vrijednost (2-strana) [a]	0,005	
Preživljenje bez događaja		
Medijan preživljenja, mjeseci (95%-tni CI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-vrijednost (2-strana) [a]	0,021	
Stopa potpunog odgovora		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Omjer izgleda (95%-tni CI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-vrijednost (2-strana) [b]	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Omjer izgleda (95%-tni CI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-vrijednost (2-strana) [b]	0,016	

Kratice: CI = interval pouzdanosti; CR= potpun odgovor; CRi= potpun odgovor s nepotpunim oporavkom
[a] p-vrijednost iz stratificiranog log-rang testa raslojenog prema dobi i podvrsti AML-a
[b] p-vrijednost iz stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszel testa raslojenog prema dobi i podvrsti AML-a

60-mjesečno praćenje
60-mjesečna ukupna stopa preživljenja bila je viša za skupinu koja je primala lijek Vyxeos liposomal (18%) u usporedbi s terapijskom skupinom 7+3 (8%); omjer hazarda bio je 0,70, 95% CI = 0,55; 0,91.

Pedijatrijska populacija

Relaps AML-a
Djelotvornost lijeka Vyxeos liposomal u monoterapiji procijenjena je u ispitivanju faze 1/2 s jednom skupinom (AAML 1421) provedenom radi procjene sigurnosti i djelotvornosti lijeka Vyxeos liposomal u 38 pedijatrijskih i mlađih odraslih bolesnika u dobi od 1 do 21 godine starosti s AML-om u prvom relapsu. Terapija ispitivanim lijekom sastojala se od jednog indukcijskog ciklusa lijeka Vyxeos liposomal u dozi od 59 mg/135 mg/m^2 primijenjenog intravenski tijekom 90 minuta 1., 3. i 5. dana, nakon čega je slijedila primjena fludarabina, citarabina i G-CSF (FLAG) u drugom ciklusu. Medijan dobi bolesnika bio je 11 godina (raspon 1-21 godine). Osam (21%) bolesnika bilo je između 18 i 21 godine. Bolesnici koji su primali > 450 mg/m^2 ekvivalenta daunorubicina bili su isključeni iz ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bila je stopa ukupnog odgovora (definirana kao CR ili CRp) nakon primjene lijeka Vyxeos liposomal (1. ciklus), nakon čega je slijedio FLAG (2. ciklus). Stopa ukupnog odgovora bila je 68% (90% Clopper-Pearson CI: 53% do 80%). Nakon 1. ciklusa, 16 (43%) bolesnika imalo je odgovor na liječenje CR + CRp, uključujući 14 (38%) bolesnika koji su postigli CR, a na temelju dostupnih podataka u 7 bolesnika s relapsom medijan trajanja CR-a bio je 284 dana.

De novo AML
Djelotvornost lijeka Vyxeos liposomal u pedijatrijskih bolesnika s *de novo* AML-om ispitivana je u otvorenom randomiziranom ispitivanju faze 3 (AAML 1831) u kojem se uspoređivala standardna kemoterapija (citarabin/daunorubicin) plus gemtuzumab ozogamicin (GO) (skupina A) s lijekom Vyxeos liposomal plus GO (skupina B). Skupina koja je primala Vyxeos liposomal uključivala je 361 pedijatrijskog i mladog odraslog bolesnika mlađeg od 22 godine. Na temelju rezultata planirane privremene analize, uključivanje u skupinu B (Vyxeos liposomal plus GO) prekinuto je i prijevremeno završeno zbog nedostatka korisnosti. Medijan preživljenja bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS, primarna mjera ishoda) nije se mogao procijeniti za skupinu A, a za skupinu B procijenjen je kao 30,9 mjeseci (95 % CI; 20,9-NC). Procijenjeni omjer hazarda (95 % CI) bio je 1,39 (1,09-1,77). Osim toga, iako medijan ukupnog preživljenja za obje skupine nije bio procjenjiv, procijenjeni omjer hazarda (95 % CI) bio je 1,08 (0,78-1,48).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika daunorubicina i citarabina primijenjenih kao Vyxeos liposomal ispitivana je u odraslih bolesnika koji su primali dozu daunorubicina 44 mg/m^2 i citarabina 100 mg/m^2 u obliku intravenske infuzije u trajanju od 90 minuta 1., 3. i 5. dana. Farmakokinetika oba lijeka bila je temeljena na ukupnim koncentracijama u plazmi (tj. inkapsuliranog i neinkapsuliranog lijeka). Nakon doze primijenjene 5. dana, srednja (% koeficijent varijacije [CV]) maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) daunorubicina bila je 26,0 (32,7%) µg/ml, a citarabina 62,2 (33,7%) µg/ml. Srednja (%CV) površina ispod krivulje (AUC) tijekom jednog intervala doziranja za daunorubicin bila je 637 (38,4%) µg·h/ml, a za citarabin bila je 1900 (44,3%) µg·h/ml.

Kada su daunorubicin i citarabin primijenjeni kao sastojci lijeka Vyxeos liposomal, čini se da liposomi upravljaju njihovom raspodjelom u tkivima te brzinom eliminacije; stoga, dok neliposomalni lijekovi imaju značajno različit klirens (CL), volumen distribucije (V) i terminalni poluvijek ($t_{1/2}$), Vyxeos liposomal izaziva konvergenciju tih farmakokinetičkih parametara.

Omjer akumulacije bio je 1,3 za daunorubicin i 1,4 za citarabin. Nije bilo dokaza o kinetici ovisnoj o vremenu niti o većim odstupanjima od proporcionalnosti doze u rasponu od 1,3 mg/3 mg po m^2 do 59 mg/134 mg po m^2 (0,03 do 1,3 puta odobrena preporučena doza).

Distribucija
Volumen distribucije (%CV) za daunorubicin je 6,6 l (36,8%), a za citarabin je 7,1 l (49,2%). Vezanje na proteine plazme nije procijenjeno.

Metabolizam i biotransformacija
Slično neliposomalnom daunorubicinu i citarabinu, nakon otpuštanja iz liposoma lijeka Vyxeos liposomal, daunorubicin i citarabin u velikoj mjeri se metaboliziraju u tijelu. Daunorubicin većinom kataliziraju jetrene i izvan jetrene aldo-keto reduktaze i karbonil reduktaze u aktivni metabolit daunorubicinol. Citarabin se metabolizira uz pomoć citidin deaminaze u inaktivan metabolit 1-β (beta)-D-arabinofuranoziluracil (AraU). Za razliku od neliposomalnog daunorubicina i citarabina, koji se brzo metaboliziraju u svoje metabolite, daunorubicin i citarabin nakon primjene lijeka Vyxeos liposomal slobodne su baze inkapsulirane u liposome. Profili koncentracije u plazmi naspram vremena dobiveni od 13 do 26 bolesnika koji su dobili Vyxeos liposomal 100 jedinica/m^2 (što odgovara 44 mg/m^2 daunorubicina i 100 mg/m^2 citarabina) 1., 3. i 5. dana pokazuju da je omjer srednjih AUC_{last} metabolit:ishodišni spoj za daunorubicinol i AraU bio 1,79% za daunorubicin i 3,22% za citarabin; što je niže od onih koji su tipično prijavljivani za neliposomalne lijekove, ~40-60% za daunorubicinol:daunorubicin i ~80% za AraU:citarabin. Niži postoci omjera metabolit:ishodišni spoj nakon primjene lijeka Vyxeos liposomal pokazuju da se većina ukupnog daunorubicina i citarabina u krvotoku nalazi u liposomima lijeka Vyxeos liposomal, gdje su nedostupni enzimima koji ih metaboliziraju.

Eliminacija
Vyxeos liposomal pokazuje produženi poluvijek (% CV) od 31,5 h (28,5%) za daunorubicin i 40,4 h (24,2%) za citarabin, s tim da više od 99% daunorubicina i citarabina u plazmi ostaje inkapsulirano u liposomima. Klirens (% CV) je 0,16 l/h (53,3%) za daunorubicin i 0,13 l/h (60,2%) za citarabin.

Izlučivanje urinom daunorubicina i daunorubicinola čini 9% primijenjene doze daunorubicina, a izlučivanje urinom citarabina i AraU čini 71% primijenjene doze citarabina.

Posebne populacije
U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nisu zapaženi klinički značajni učinci na parametre klirensa i volumena daunorubicina i citarabina na temelju starosti (od 1 do 81 godine), spola, rase, tjelesne mase, indeksa tjelesne mase i broja bijelih krvnih stanica .

Pedijatrijska populacija
Dozom normalizirane srednje vrijednosti ukupne izloženosti daunorubicinu i citarabinu zabilježene u pedijatrijskih bolesnika nakon 59 mg/135 mg/m^2 bile su usporedive s onima daunorubicinu i citarabinu nakon 44 mg/100 mg/m^2 u odraslih.

Starija populacija
Farmakokinetika lijeka Vyxeos liposomal u bolesnika u dobi > 85 godina nije još procijenjena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega
Na temelju posebnog ispitivanja za procjenu utjecaja umjerenog do teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku lijeka Vyxeos liposomal i populacijske farmakokinetičke analize koja koristi podatke iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, nije zapažena značajna razlika u klirensu daunorubicina ili citarabina u bolesnika koji imaju postojeće blago, umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s početnom normalnom funkcijom bubrega. Mogući utjecaj terminalne faze bubrežne bolesti liječene dijalizom na farmakokinetiku daunorubicina i citarabina primijenjenih kao lijek Vyxeos liposomal nije poznat (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetika ukupnog daunorubicina i citarabina nije bila izmijenjena u bolesnika s bilirubinom ≤ 50 µmol/l. Farmakokinetika u bolesnika s bilirubinom većim od 50 µmol/l nije poznata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza lijeka Vyxeos liposomal ispitana je u ispitivanjima toksičnosti s dva ciklusa intravenske infuzije i razdobljem oporavka od 28 dana u štakora i pasa. Štetni učinci lijeka Vyxeos liposomal pojavili su se pri svim ispitanim razinama doze (niske do nikakve sigurnosne granice na temelju sistemske izloženosti) i bili su općenito u skladu s dokumentiranim sigurnosnim granicama za neliposomalni daunorubicin i/ili citarabin, i obuhvaćale su uglavnom gastrointestinalne i hematološke nalaze. Iako su parametri središnjeg živčanog sustava (SŽS) i kardiovaskularnog sustava bili uključeni u ta ispitivanja, s obzirom na uočen morbiditet i mortalitet, bilo je nedovoljno informacija da bi se provela integrirana procjena sigurnosne farmakologije lijeka Vyxeos liposomal.

Ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti s lijekom Vyxeos liposomal nisu provedena. Međutim, dostupna su ispitivanja s pojedinim lijekovima.

Genotoksičnost
Citarabin ili njegov aktivni metabolit Ara-C bio je mutagen (test mutagenosti bakterija) i klastogen (kromosomske aberacije i izmjene sestrinskih kromatida (engl. *sister-chromatid exchanges*, SCE) u ljudskih leukocita) *in vitro* i klastogen *in vivo* (kromosomske aberacije i SCE test u glodavaca). Citarabin je prouzročio transformaciju embrionalnih stanica hrčka i H43 stanica štakora *in vitro* i bio je klastogen za mejotičke stanice. Daunorubicin je bio mutagen (test mutagenosti bakterija, test u V79 stanicama hrčka) i klastogen *in vitro* (CCRF-CEM ljudski limfoblasti) i *in vivo* (SCE test u mišjoj koštanoj srži).

Kancerogenost
Nisu utvrđena ispitivanja s citarabinom. Objavljeni podaci s Ara-C, aktivnim metabolitom citarabina, nisu pružili dokaze o kancerogenosti. Objavljeni podaci s daunorubicinom ukazuju na moguću tumorigenost u štakora nakon pojedinačnih doza od 5 mg/kg ili 10 mg/kg (0,68 do 1,4 puta preporučena doza u ljudi [engl. *Recommended Human Dose*, RHD] na temelju mg/m^2). Radna skupina Međunarodne agencije za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) (IARC 2000) razvrstala je daunorubicin u skupinu 2B (mogući kancerogen za ljude).

Reproduktivna i razvojna toksičnost
Citarabin je pokazao embriotoksične učinke u miševa i teratogene učinke u miševa i štakora kada je primjenjivan tijekom organogeneze. Osim toga, citarabin je prouzročio abnormalnosti glave spermija u miševa i oštetio spermatogenezu u štakora. Jedna doza citarabina u štakora, primijenjena 14. dana gestacije, smanjila je prenatalnu i postnatalnu veličinu mozga i prouzročila je trajno oštećenje sposobnosti učenja.
Daunorubicin je pokazao embriotoksične učinke i prouzročio fetalne malformacije kada je primijenjen tijekom organogeneze u štakora. Daunorubicin je prouzročio atrofiju testisa i potpunu aplaziju spermatocita u sjemenskim kanalićima u pasa.

Procjena rizika za okoliš (ERA)
Procjena rizika za okoliš pokazala je da se ne očekuje da Vyxeos liposomal ima trajno, bioakumulacijsko ili toksično djelovanje na okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Distearoilfosfatidilkolin
Distearoilfosfatidilglicerol
Kolesterol
Bakrov glukonat
Trolamin (za podešavanje pH)
Saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice
4 godine.

Stabilnost rekonstituirane suspenzije u bočici
Kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe dokazana je do 4 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C kada se čuva u uspravnom položaju.
S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno primijeniti odmah.
Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

Stabilnost razrijeđene infuzijske otopine
Kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe dokazana je do 4 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno primijeniti odmah.
Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

Maksimalno kombinirano vrijeme čuvanja rekonstituiranog lijeka u bočici i rekonstituiranog lijeka razrijeđenog u vrećici za infuziju je do 4 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u uspravnom položaju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 50 ml (staklo tipa 1) s čepom (klorobutilna guma) i prstenom (aluminij) koja sadrži 44 mg daunorubicina i 100 mg citarabina.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu, 2 bočice ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vyxeos liposomal je citotoksičan lijek. Potrebno je pridržavati se odgovarajućih posebnih postupaka prilikom rukovanja i zbrinjavanja lijeka. Lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Upute za pripremu
- Odredite dozu i broj bočica lijeka Vyxeos liposomal na temelju tjelesne površine pojedinog bolesnika onako kako je navedeno u dijelu 4.2.
- Izvadite odgovarajući broj bočica lijeka Vyxeos liposomal iz hladnjaka i pričekajte da se prilagode sobnoj temperaturi (od 15 °C od 30 °C) tijekom 30 minuta.
- Zatim rekonstituirajte svaku bočicu sa 19 ml sterilne vode za injekcije štrcaljkom od 20 ml, i odmah nakon toga pokrenite brojač vremena na 5 minuta.

- Pažljivo vrtite kružnim pokretom sadržaj bočice tijekom 5 minuta, a svakih 30 sekundi nježno preokrenite bočicu naopako.
- Nemojte zagrijavati, miješati ili jako mućkati.
- Nakon rekonstitucije pustite da odstoji 15 minuta.
- Rekonstituiran lijek treba biti neprozirna, ljubičasta, homogena disperzija, bez vidljivih čestica.
- Ako se rekonstituiran lijek ne razrijedi odmah u vrećici za infuziju, može se čuvati u hladnjaku (od 2 ºC do 8 ºC) do najviše 4 sata.
- Nakon čuvanja rekonstituiranog lijeka u bočici do najviše 4 sata na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC u uspravnom položaju, rekonstituirani lijek mora se odmah razrijediti u infuzijskoj otopini i primijeniti tijekom 90-minutnog trajanja infuzije.
    - Rekonstituirani lijek u bočici i rekonstituirani lijek razrijeđen u infuzijskoj otopini stabilni su tijekom maksimalnog kombiniranog vremena čuvanja do najviše 4 sata kada se čuvaju na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC. Razdoblje stabilnosti od 4 sata za rekonstituirani lijek u bočici ne dopušta dodatno razdoblje od 4 sata stabilnosti nakon što se odgovarajuća doza iz rekonstituirane bočice razrijedi u infuzijskoj otopini.
    - Razdoblje stabilnosti od 4 sata kada se rekonstituirani lijek razrijeđen u vrećici za infuziju čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C ne uključuje vrijeme potrebno za rekonstituciju ili 90-minutno vrijeme trajanja infuzije.
    - Nakon razdoblja stabilnosti do najviše 4 sata, razrijeđena infuzijska otopina mora se odmah primijeniti tijekom 90-minutnog vremena trajanja infuzije.
- Izračunajte potreban volumen rekonstituiranog lijeka Vyxeos liposomal sljedećom formulom: [potreban volumen (ml) = doza daunorubicina (mg/m^2) x tjelesna površina bolesnika (m^2)/2,2 (mg/ml)]. Koncentracija rekonstituirane otopine je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicina i 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabina.
- Nježno preokrenite svaku bočicu 5 puta prije izvlačenja koncentrata za razrjeđivanje.
- Aseptičkom metodom izvucite izračunat volumen rekonstituiranog lijeka Vyxeos liposomal iz jedne ili više bočica sterilnom štrcaljkom i prenesite ga u vrećicu za infuziju koja sadrži 500 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5% otopine glukoze. U bočici možda preostane nešto lijeka. Zbrinite neiskorišten dio.
- Nježno preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu. Razrjeđivanje rekonstituiranog lijeka rezultira translucentnom, homogenom disperzijom tamno ljubičaste boje.
- Ako se razrijeđena infuzijska otopina ne iskoristi odmah, može se čuvati u hladnjaku (od 2 ºC do 8 ºC) do najviše 4 sata.
- Nježno preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu nakon držanja u hladnjaku.

<u>Upute za primjenu</u>
- Lijek Vyxeos liposomal nemojte miješati s drugim lijekovima, niti primjenjivati kao infuziju s drugim lijekovima.
- Primijenite Vyxeos liposomal intravenskom infuzijom konstantne brzine tijekom 90 minuta pomoću infuzijske pumpe kroz centralni venski kateter ili periferno uveden centralni kateter. Za intravensku infuziju lijeka Vyxeos liposomal može se koristiti linijski membranski filtar, pod uvjetom da je minimalni promjer pora filtra veći od ili jednak 15 µm.
- Isperite liniju nakon primjene otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije.

Ovaj lijek može predstavljati opasnost za okoliš zbog svoje citotoksične i antimitotičke aktivnosti, što bi moglo izazvati učinke na reprodukciju. Sav materijal korišten za razrjeđivanje i primjenu treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima primjenjivim za zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1308/001 1 bočica
EU/1/18/1308/002 2 bočice
EU/1/18/1308/003 5 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 05. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07/2026

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet
Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
daunorubicin/citarabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 44 mg daunorubicina i 100 mg citarabina.

Nakon rekonstitucije otopina sadrži 2,2 mg/ml daunorubicina i 5 mg/ml citarabina inkapsuliranih u liposomima

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: distearoilfosfatidilkolin, distearoilfosfatidilglicerol, kolesterol, bakrov glukonat, trolamin i saharozu

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica
2 bočice
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe vidjeti uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1308/001 1 bočica
EU/1/18/1308/002 2 bočice
EU/1/18/1308/003 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
daunorubicin/citarabin
i.v. primjena, nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
daunorubicin i citarabin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vyxeos liposomal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Vyxeos liposomal
3. Kako ćete primati Vyxeos liposomal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vyxeos liposomal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vyxeos liposomal i za što se koristi

Što je Vyxeos liposomal
Vyxeos liposomal pripada skupini lijekova koja se naziva „antineoplastici“, a primjenjuju se u liječenju raka. Sadrži dvije djelatne tvari koje se nazivaju „daunorubicin“ i „citarabin“, u obliku sitnih čestica koje se nazivaju „liposomi“.
Navedene djelatne tvari djeluju na različit način pri uništavanju stanica raka tako što zaustavljaju njihov rast i dijeljenje. Njihovo pakiranje u liposome produžava im djelovanje u tijelu i pomaže im pri ulasku i uništavanju stanica raka.

Za što se Vyxeos liposomal koristi
Vyxeos liposomal se koristi u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom (rak bijelih krvnih stanica). Daje se kada je leukemija prouzročena prethodnim liječenjima (poznato kao akutna mijeloična leukemija povezana s liječenjem) ili kad su prisutne određene promjene u koštanoj srži (poznato kao akutna mijeloična leukemija s „promjenama povezanima s mijelodisplazijom“).

2. Što morate znati prije nego primite Vyxeos liposomal

Ne smijete primiti Vyxeos liposomal
- ako ste alergični na djelatne tvari (daunorubicin ili citarabin) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Liječnik će Vas nadzirati tijekom liječenja. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Vyxeos liposomal:
- ako imate nizak broj krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica (obavit ćete krvne pretrage prije početka liječenja). Ako se to odnosi na vas:
  - liječnik Vam može dati lijek koji pomaže u sprječavanju dobivanja infekcije.
  - liječnik će također provjeravati pojavu infekcija tijekom liječenja.
- ako ste ikada imali srčanih problema ili srčani udar, ili ako ste prethodno uzimali lijekove protiv raka koji se nazivaju „antraciklini“. Ako se to odnosi na Vas, liječnik će Vam možda provjeriti srce prije početka i tijekom liječenja.

- ako mislite da ste možda trudni. Trebate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako biste spriječili (Vi ili Vaša partnerica) da zatrudnite tijekom liječenja i sljedećih 6 mjeseci nakon posljednje doze.
- ako imate bilo kakve alergijske reakcije (preosjetljivost). Liječnik Vam može privremeno ili trajno ukinuti liječenje, ili usporiti brzinu infuzije ako se pojavi bilo kakva preosjetljivost.
- ako imate problema s bubrezima ili jetrom. Liječnik će Vas nadzirati tijekom liječenja.
- ako ste ikada oboljeli od Wilsonove bolesti ili drugog poremećaja povezanog s bakrom, jer Vyxeos liposomal sadrži sastojak koji se naziva „bakrov glukonat“
- ako trebate primiti cjepivo.

Liječnik će nadzirati Vaše opće zdravstveno stanje tijekom liječenja i može Vam dati i druge lijekove da pomognu u liječenju, bilo prije ili uz primjenu lijeka Vyxeos liposomal. Ako se bilo koje od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte se svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije primanja lijeka Vyxeos liposomal.

Djeca i adolescenti
Vyxeos liposomal se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Vyxeos liposomal
Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Razlog tomu je što Vyxeos liposomal može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Osim toga, određeni drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Vyxeos liposomal.

Prvenstveno, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:
- lijekove protiv raka koji mogu utjecati na srce, kao što je doksorubicin.
- lijekove koji mogu utjecati na jetru.

Trudnoća i dojenje
Ne smijete primati Vyxeos liposomal tijekom trudnoće jer to može naštetiti djetetu. Koristite učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon liječenja. Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite tijekom liječenja.

Ne smijete dojiti dok se liječite lijekom Vyxeos liposomal jer to može biti štetno za dijete.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego dobijete ovaj lijek.

Kontracepcija u muškaraca
Koristite učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon liječenja lijekom Vyxeos liposomal.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nakon primanja lijeka Vyxeos liposomal mogu se pojaviti pospanost ili omaglica. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti koristiti bilo koji alat ili strojeve.

3. Kako ćete primati Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal Vam mora dati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u liječenju AML-a.
- Daje se u obliku infuzije (kapanjem) u venu.
- Infuzija se primjenjuje tijekom jednog i pol sata (90 minuta).

Vaš liječnik ili medicinska sestra odredit će dozu lijeka prema Vašoj težini i visini. Liječenje ćete dobiti u „ciklusima“. Svaki ciklus dobit ćete u obliku zasebne infuzije i možete ga dobiti u razmaku od nekoliko tjedana.

Dobit ćete prvi ciklus liječenja, pa će Vaš liječnik odlučiti hoćete li primiti daljnje cikluse liječenja ovisno o tome kako odgovorite na liječenje i ako se pojave bilo kakve nuspojave. Liječnik će procijeniti Vaš odgovor na liječenje nakon svakog ciklusa.

- Tijekom prvog ciklusa - primit ćete infuzije 1., 3. i 5. dana.
- U sljedećim ciklusima - primit ćete infuzije 1. i 3. dana. To se može ponoviti ako bude potrebno.

Dok primate terapiju lijekom Vyxeos liposomal, obavit ćete redovite krvne pretrage kako bi liječnik procijenio Vaš odgovor na liječenje i provjerio da ga dobro podnosite. Liječnik Vam možda također bude provjeravao srce jer Vyxeos liposomal može utjecati na njega.

Ako dobijete previše lijeka Vyxeos liposomal
Lijek će Vam davati liječnik ili medicinska sestra u bolnici. Nije vjerojatno da ćete dobiti previše lijeka, međutim obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vas bilo što brine.

Ako propustite zakazani termin
Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri što prije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba (vrlo često)
Vyxeos liposomal može smanjiti broj bijelih krvnih stanica, koje se bore protiv infekcije, i također krvnih stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi (krvne pločice), što može izazvati krvarenja kao što su krvarenje iz nosa i modrice. Vyxeos liposomal može također izazvati srčane probleme i oštetiti srčani mišić.

Zato **morate odmah obavijestiti liječnika** ako Vam se pojave:
- vrućica, zimica, grlobolja, kašalj, ranice u ustima ili bilo koji drugi simptom infekcije
- krvarenje ili modrice bez ozljede
- bol u prsnom košu ili bol u nogama
- osjećaj nedostatka zraka.

Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koja od navedenih nuspojava.

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- smanjeni broj trombocita (krvne stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi) što može prouzročiti modrice ili krvarenje
- vrućica, često s drugim znakovima infekcije, zbog vrlo niskog broja bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- spori, brzi ili nepravilni otkucaji srca, bol u prsnom košu (što može biti znak infekcije)
- problemi s vidom, zamućen vid
- bol ili oticanje sluznice koje oblaže probavni sustav (mukozitis), ili bol u trbuhu, zatvor, gubitak apetita, proljev, mučnina ili povraćanje

- crvenilo kože, osip, bolovi u mišićima, glavobolja, bol u kostima, bol u zglobovima, umor, opće oticanje uključujući oticanje ruku i nogu
- glavobolja, omaglica, smetenost, poteškoće sa spavanjem, tjeskoba
- zatajenje bubrega
- nedostatak zraka, kašalj, tekućina u plućima
- svrbež
- krvarenje
- povišen krvni tlak ili pad krvnog tlaka
- zimica, niska tjelesna temperatura ili visoka tjelesna temperatura
- pojačano znojenje

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija) koja dovodi do umora i slabosti
- zatajenje bubrega i poremećene krvne pretrage zbog masivnog odumiranja stanica tumora (sindrom lize tumora).
- grčevi ili prekomjerna količina plinova u trbuhu
- prekomjerno znojenje noću
- gubitak kose

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- utrnulost i osip na šakama i stopalima (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vyxeos liposomal

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici nakon „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
- Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u uspravnom položaju.
- Nakon rekonstitucije, bočice se trebaju čuvati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C) do najviše 4 sata u uspravnom položaju.
- Nakon razrjeđivanja, otopinu u vrećicama za infuziju treba čuvati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C) do najviše 4 sata. Maksimalno kombinirano vrijeme čuvanja za rekonstituirani lijek u bočici čuvanoj uspravno i razrijeđeni lijek u vrećici za infuziju, ne smije prekoračiti 4 sata. 90-minutno vrijeme trajanja infuzije je dodatno na to maksimalno vrijeme čuvanje do 4 sata.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice u razrijeđenoj otopini.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vyxeos liposomal sadrži
- Djelatne tvari su daunorubicin i citarabin. Jedna bočica od 50 ml sadrži 44 mg daunorubicina i 100 mg citarabina.
- Nakon rekonstitucije otopina sadrži 2,2 mg/ml daunorubicina i 5 mg/ml citarabina inkapsuliranih u liposomima.

- Drugi sastojci su distearoilfosfatidilkolin, distearoilfosfatidilglicerol, kolesterol, bakrov glukonat, trolamin i saharoza.

Kako Vyxeos liposomal izgleda i sadržaj pakiranja
Vyxeos liposomal je ljubičasti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju koji se isporučuje u staklenoj bočici.
Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu, 2 bočice ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irska
Tel: +353 1 968 1631
Email: medinfo-int@jazzpharma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u 06/2023.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Vyxeos liposomal je citotoksičan lijek. Potrebno je pridržavati se odgovarajućih posebnih postupaka prilikom rukovanja i zbrinjavanja lijeka. Lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Ne sadrži konzervanse. Neiskorišteni dio ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

Upute za pripremu
- Odredite dozu i broj bočica lijeka Vyxeos liposomal na temelju tjelesne površine pojedinog bolesnika onako kako je navedeno u dijelu 4.2.
- Izvadite odgovarajući broj bočica lijeka Vyxeos liposomal iz hladnjaka i pričekajte da se prilagode sobnoj temperaturi (od 15 °C od 30 °C) tijekom 30 minuta.
- Zatim rekonstituirajte svaku bočicu sa 19 ml sterilne vode za injekcije štrcaljkom od 20 ml, i odmah nakon toga pokrenite brojač vremena na 5 minuta.
- Pažljivo vrtite kružnim pokretom sadržaj bočice tijekom 5 minuta, a svakih 30 sekundi nježno preokrenite bočicu naopako.
- Nemojte zagrijavati, miješati ili jako mućkati.
- Nakon rekonstitucije pustite da odstoji 15 minuta.
- Rekonstituiran lijek treba biti neprozirna, ljubičasta, homogena disperzija, bez vidljivih čestica.
- Ako se rekonstituiran lijek ne razrijedi odmah u vrećici za infuziju, može se čuvati u hladnjaku (od 2 ºC do 8 ºC) do najviše 4 sata.

- Nakon čuvanja rekonstituiranog lijeka u bočici do najviše 4 sata na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC u uspravnom položaju, rekonstituirani lijek mora se odmah razrijediti u infuzijskoj otopini i primijeniti tijekom 90-minutnog trajanja infuzije.
    - Rekonstituirani lijek u bočici i rekonstituirani lijek razrijeđen u infuzijskoj otopini stabilni su tijekom maksimalnog kombiniranog vremena čuvanja do najviše 4 sata kada se čuvaju na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC. Razdoblje stabilnosti od 4 sata za rekonstituirani lijek u bočici ne dopušta dodatno razdoblje od 4 sata stabilnosti nakon što se odgovarajuća doza iz rekonstituirane bočice razrijedi u infuzijskoj otopini.
    - Razdoblje stabilnosti od 4 sata kada se rekonstituirani lijek razrijeđen u vrećici za infuziju čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C ne uključuje vrijeme potrebno za rekonstituciju ili 90-minutno vrijeme trajanja infuzije.
    - Nakon razdoblja stabilnosti do najviše 4 sata, razrijeđena infuzijska otopina mora se odmah primijeniti tijekom 90-minutnog vremena trajanja infuzije.
- Izračunajte potreban volumen rekonstituiranog lijeka Vyxeos liposomal sljedećom formulom: [potreban volumen (ml) = doza daunorubicina (mg/m^2) x tjelesna površina bolesnika (m^2)/2,2 (mg/ml)]. Koncentracija rekonstituirane otopine je 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicina i 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabina.
- Nježno preokrenite svaku bočicu 5 puta prije izvlačenja koncentrata za razrjeđivanje.
- Aseptičkom metodom izvucite izračunat volumen rekonstituiranog lijeka Vyxeos liposomal iz jedne ili više bočica sterilnom štrcaljkom i prenesite ga u vrećicu za infuziju koja sadrži 500 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5% otopine glukoze. U bočici možda preostane nešto lijeka. Zbrinite neiskorišten dio.
- Nježno preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu. Razrjeđivanje rekonstituiranog lijeka rezultira translucentnom, homogenom disperzijom tamno ljubičaste boje.
- Ako se razrijeđena infuzijska otopina ne iskoristi odmah, može se čuvati u hladnjaku (od 2 ºC do 8 ºC) do najviše 4 sata.
- Nježno preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu nakon držanja u hladnjaku.

<u>Upute za primjenu</u>
- Lijek Vyxeos liposomal nemojte miješati s drugim lijekovima, niti primjenjivati kao infuziju s drugim lijekovima.
- Primijenite Vyxeos liposomal intravenskom infuzijom konstantne brzine tijekom 90 minuta pomoću infuzijske pumpe kroz centralni venski kateter ili periferno uveden centralni kateter. Za intravensku infuziju lijeka Vyxeos liposomal može se koristiti linijski membranski filtar, pod uvjetom da je minimalni promjer pora filtra veći od ili jednak 15 µm.
- Isperite liniju nakon primjene otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije.

<u>Zbrinjavanje</u>
Ovaj lijek može predstavljati opasnost za okoliš zbog svoje citotoksične i antimitotičke aktivnosti, što bi moglo izazvati učinke na reprodukciju. Sav materijal korišten za razrjeđivanje i primjenu treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima primjenjivim za zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.