

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kejk vjola lijofilizzat.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vyxeos liposomal huwa indikat għat-trattament ta' adulti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojde akuta relatata mat-terapija (t-AML) jew AML b'tibdil relatat mal-majelodisplazija (AML-MRC).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Vyxeos liposomal għandu jinbeda u jiġi mmonitorjat taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

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

#### Pożoloġija

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

**Tabella 1: Doża u skeda għal Vyxeos liposomal**

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

### Skeda tad-dożagġ rakkomandata għall-induzzjoni ta' remissjoni

L-iskeda tad-dożagġ rakkomandata ta' Vyxeos liposomal hija 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, mogħti ġol-vini għal 90 minuta:

- f'jiem 1, 3, u 5 bhala l-ewwel kors ta' terapija tal-induzzjoni;
- f'jiem 1 u 3 bhala l-kors sussegwenti ta' terapija tal-induzzjoni, jekk meħtieġ.

Jista' jingħata kors sussegwenti tal-induzzjoni f'pazjenti li ma jurux progressjoni tal-marda jew effett tossiku mhux aċċettabbli. Il-kisba ta' mudullun li jidher normali tista' teħtieġ aktar minn kors tal-induzzjoni wiehed. L-evalwazzjoni tal-mudullun wara rkupru mill-kors ta' terapija tal-induzzjoni preċedenti tiddetermina jekk huwiex meħtieġ kors ieħor tal-induzzjoni. It-trattament għandu jitkompla sakemm il-pazjent jibqa' jibbenefika jew sakemm tipprogressa l-marda sa massimu ta' 2 korsijiet tal-induzzjoni.

### Skeda tad-dożagġ rakkomandata għall-konsolidazzjoni

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

L-iskeda tad-dożagġ rakkomandata ta' Vyxeos liposomal hija 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, mogħti ġol-vini għal 90 minuta:

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

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

### Aġġustamenti fid-doża rakkomandati waqt it-trattament

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

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

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

### *Sensittività eċċessiva*

Għal sintomi ta' sensittività eċċessiva ħfief (eż., vampati ħfief, raxx ħfief, prurite ħfief), it-trattament għandu jitwaqqaf, u l-pazjent għandu jiġi sorveljat, inkluż monitoraġġ ta' sinjali ewlenin. It-trattament għandu jerga' jinbada bil-mod ladarba jkun fuq s-sintomi, billi r-rata tal-infuzjoni tingħata bin-nofs u jingħata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg) u dexamethasone ġol-vini (10 mg).

Għal sintomi ta' sensittività eċċessiva moderati (eż., raxx moderat, vampati, dispnea ħafifa, skumdità fis-sider), it-trattament għandu jitwaqqaf. Għandu jingħata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg jew ekwivalenti) u dexamethasone ġol-vini (10 mg). L-infuzjoni m'għandhiex tinbada mill-ġdid. Meta l-pazjent jiġi ttrattat mill-ġdid, Vyxeos liposomal għandu jingħata bl-istess doża u rata u bi premedikazzjoni.

Għal sintomi ta' sensittività eċċessiva severi/ta' periklu għall-ħajja (eż., pressjoni baxxa li teħtieġ terapija b'vażopressur, anġjoedima, tbatija respiratorja li teħtieġ terapija ta' bronkodilazzjoni, urtikarja ġeneralizzata), it-trattament għandu jitwaqqaf. Għandu jingħata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg) u dexamethasone (10 mg), u jekk indikati għandhom jizjeddu epinefrina (adrenalina) jew bronkodilaturi. Tergax tibda l-infuzjoni, u terġax tittratta. It-trattament b'Vyxeos liposomal għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sakemm is-sintomi jiġu riżolti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### *Doża maqbuża*

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

### *Kardjotossicità*

Hija rakkomandata valutazzjoni tal-funzjoni kardijaka qabel il-bidu tat-trattament, speċjalment f'pazjenti b'riskju għoli ta' kardjotossicità. It-trattament b'Vyxeos liposomal għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' kardjomijopatija, sakemm il-benefiċċji ma jkunux akbar mir-riskji (ara sezzjoni 4.4).

### *Popolazzjonijiet speċjali*

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhuwix meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif (tneħħija tal-kreatinina [CrCL] 60 mL/min sa 89 mL/min skont l-ekwazzjoni ta' Cockcroft Gault [C-G]), moderat (CrCL 30 mL/min sa 59 mL/min) jew sever (CrCL < 30 mL/min). M'hemm l-ebda esperjenza b'Vyxeos liposomal f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju mmanigġjata bid-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

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

#### *Popolazzjoni anzjana*

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

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Lil hinn mill-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu, Vyxeos liposomal ġie studjat f'pazjenti pedjatriki u adulti żgħażaġh b'età minn 1-21 sena b'AML li tirkadi. Minhabba d-daqs limitat ta' dawn il-provi, ma jistax jiġi konkluż li l-benefiċċji tal-użu jgħlbu r-riskji..

Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija .

### Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Prodotti oħrajn li fihom daunorubicin u/jew cytarabine

Vyxeos liposomal m'għandux ikun sostitwit jew jinbidel ma 'prodotti oħra li fihom dikarubiċina u / jew cytarabine. Minhabba d-differenzi sostanzjali fil-parametri tal-farmakokinetika, ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża u tal-iskeda għal Vyxeos liposomal huma differenti minn dawk għal

daunorubicin hydrochloride għal injezzjoni, cytarabine għal injezzjoni, lipożomu taċ-ċitrat ta' daunorubicin għal injezzjoni u lipożomu ta' cytarabine għal injezzjoni. L-isem u d-doża tal-prodott mediċinali għandhom jiġu vverifikati qabel l-ghoti sabiex jiġu evitati żbalji fid-dożaġġ.

### Majelosoppressjoni severa

Ġiet irrappurtata majelosoppressjoni severa (inkluż infezzjonijiet fatali u avvenimenti emorraġiċi fatali) fil-pazjenti wara l-ghoti ta' doża terapewtika ta' Vyxeos liposomal. Sehħew avvenimenti emorraġiċi serji jew fatali, inklużi emorraġiji fatali tas-sistema nervuża ċentrali (CNS), assoċjati ma' tromboċitopenja severa, f'pazjenti ttrattati b'Vyxeos liposomal. Għandha tinkiseb valutazzjoni fil-linja bażi tal-ghadd tad-demem, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni waqt it-trattament b'Vyxeos liposomal għal kumplikazzjonijiet kliniċi possibbli minhabba l-majelosoppressjoni. Minhabba n-nofs haġja plażmatika twila ta' Vyxeos liposomal, iż-żmien għall-irkupru tal-ANC u tal-pjastrini jista' jittawwal u jkun jeħtieġ monitoraġġ addizzjonali.

Jistgħu jingħataw aġenti kontra l-infezzjoni profilattiċi (inkluż antibatterċi, antivirali, antifungali) matul il-perjodu ta' newtropenja profonda sakemm l-ANC jirritorna għal 500/ $\mu$ L jew aktar. Jekk isehħu kumplikazzjonijiet majelosoppressivi, għandhom jintużaw miżuri ta' sostenn xierqa, eż., aġenti kontra l-infezzjoni, fatturi stimolanti tal-kolonja, trasfużjonijiet. L-ghadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat regolament sal-irkupru (ara sezzjoni 4.8).

### Kardjotossicità

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

F'zewġ studji b'fergħa waħda ta' 65 tifel u tifla b'AML li tirkadi jew refrattarja li ngħataw trattament preċedenti b'antraċiklini u li ngħataw trattament b'ċiklu ta' induzzjoni wieħed (Ċiklu 1) ta' Vyxeos liposomal, ġew osservati disturbji fil-qalb (inklużi takikardija tas-sinus, titwil tal-QT u frazzjoni ta' hruġ imnaqqsa). Diversi studji oħra tat-trattament fit-tul b'antraċiklini/anthracenedione fit-tfal jissuġġerixxu li jistgħu jsehħu kardjomijopatiġi kongestivi b'dewmien fit-tul li jibqa' għaddej għal ħafna snin (ara sezzjoni 4.8).

Doži kumulattivi totali ta' daunorubicin mhux lipożomali akbar minn 550 mg/m<sup>2</sup> ġew assoċjati ma' incidenza miżjuda ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb indotta mit-trattament. Il-limitu jidher li huwa aktar baxx (400 mg/m<sup>2</sup>) f'pazjenti li rċievew terapija ta' radjazzjoni għall-mediastinum. Ir-relazzjoni bejn doża kumulattiva ta' Vyxeos liposomal u r-riskju ta' kardjotossicità ma ġietx iddeterminata. L-esponent kumulattiv totali ta' daunorubicin ġie deskritt fit-tabella ta' hawn taht.

**Tabella 2: Esponent kumulattiv ta' daunorubicin għal kull kors ta' Vyxeos liposomal**

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

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

It-trattament b'Vyxeos liposomal għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'funzjoni kardijaka indebolita sakemm il-benefiċċju tal-bidu jew tal-kontinwità tat-trattament ma jkunx ikbar mir-riskju (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

### Twissija fit-tqala/nisa li jistgħu joħorġu tqal

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmata biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkun qed jirċievu Vyxeos liposomal. Pazjenti rġiel u nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu ta' kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Vyxeos liposomal (ara sezzjoni 4.6).

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

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

Għal sintomi ta' sensitività eċċessiva moderati (eż., raxx moderat, vampati, dispnea ħafifa, skumdità fis-sider), it-trattament għandu jitwaqqaf. Għandu jingħata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg jew ekwivalenti) u dexamethasone ġol-vini (10 mg). L-infużjoni m'għandhiex tinbeda mill-ġdid. Meta l-pazjent jiġi ttrattat mill-ġdid, Vyxeos liposomal għandu jingħata bl-istess doża u rata u bi premedikazzjoni.

Għal sintomi ta' sensitività eċċessiva severi/ta' periklu għall-ħajja (eż., pressjoni baxxa li teħtieġ terapija b'vażopressur, anġioedima, tbatija respiratorja li teħtieġ terapija ta' bronkodilazzjoni, urtikarja ġeneralizzata), it-trattament għandu jitwaqqaf. Għandu jingħata diphenhydramine ġol-vini (20-25 mg) u dexamethasone (10 mg), u jekk indikati għandhom jiżdedu epinefrina (adrenalina) jew bronkodilaturi. Terġax tibda l-infużjoni, u terġax tittratta. It-trattament b'Vyxeos liposomal għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sakemm is-sintomi jiġu riżolti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### Nekrozi tat-tessut

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

### Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi

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

### Testijiet tal-laboratorju

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

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

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

### Effetti immunosoppressanti/Zieda fis-suxxetibbiltà għal infezzjonijiet

L-ġhoti ta' vaċċini ħajjin jew vaċċini ħajjin attenwati f'pazjenti li huma immunokompromessi minn aġenti kimoterapewtiċi jista' jirriżulta f'infezzjonijiet serji jew fatali. It-tilqim b'vaċċin ħaj għandu jiġi

evitat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu Vyxeos liposomal. Jista' jinghata tilqim inattivat; madankollu, ir-rispons għal vaċċini bħal dawn jista' jitnaqqas.

#### Mukożite gastrointestinali u dijarea

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

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

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

#### Aġenti kardjotossiċi

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

#### Aġenti epatotossiċi

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

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

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

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

##### Tqala

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

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

##### Treddiġh

Mhux magħruf jekk Vyxeos liposomal jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji minn Vyxeos liposomal fi tfal li jkunu qed jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jiġu infurmata biex ma jreddgħux waqt terapija b'Vyxeos liposomal.

## Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

#### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

**Tabella 3: ADRs irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti ttrattati b'Vyxeos liposomal (n=375)**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>L-ADRs/Frekwenza (%)</b>	<b>ADRs ta' Grad 3-5/Frekwenza (%)</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	<b><u>Komuni Ħafna</u></b> Infezzjoni (78.1)	<b><u>Komuni Ħafna</u></b> Infezzjoni (58.7)
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	<b><u>Komuni Ħafna</u></b> Newtropsenja bid-deni (63.5)  <b><u>Komuni</u></b> Tromboċitopenja (4.5) Newtropsenja (3.7) Anemija (3.2)	<b><u>Komuni Ħafna</u></b> Newtropsenja bid-deni (62.4)  <b><u>Komuni</u></b> Tromboċitopenja (3.7) Newtropsenja (3.5) Anemija (2.1)



<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>L-ADRs/Frekwenza (%)</b>	<b>ADRs ta' Grad 3-5/Frekwenza (%)</b>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Sensittività eċċessiva (inkluż raxx) (66.9)	<b><u>Komuni</u></b> Sensittività eċċessiva (inkluż raxx) (9.1)
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	<b><u>Komuni</u></b> Sindrome ta' liżi tat-tumur (7.5)	<b><u>Komuni</u></b> Sindrome ta' liżi tat-tumur (2.7)
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Disturbi tal-irqad (25.1) Ansjetà (17.3) Delirju (15.5)	<b><u>Komuni</u></b> Delirju (2.4)  <b><u>Mhux komuni</u></b> Disturbi tal-irqad (0.5)
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Ugħigh ta' ras (32.3) Sturdament (23.2)	<b><u>Komuni</u></b> Ugħigh ta' ras (1.1)  <b><u>Mhux komuni</u></b> Sturdament (0.8)
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Vista batuta (10.4)	<b><u>Mhux komuni</u></b> Vista batuta (0.3)
<b>Disturbi fil-qalb</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Kardjotossicità (72) Aritmija <sup>a</sup> (30.4) Ugħigh fis-sider (17.6)	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Kardjotossicità (18.7)  <b><u>Komuni</u></b> Aritmija <sup>a</sup> (4.3) Ugħigh fis-sider (1.9)
<b>Disturbi vaskulari</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Emorragija (69.1) Pressjoni baxxa (23.7) Pressjoni għolja (17.3)	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Emorragija (13.1)  <b><u>Komuni</u></b> Pressjoni għolja (6.9) Pressjoni baxxa (4.5)
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Dispnea (36.5) Soghla (33.9) Effużjoni plewrali (13.9)	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Dispnea (13.1)  <b><u>Mhux komuni</u></b> Effużjoni plewrali (0.8)
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Nawsja (51.7) Dijarea/kollite (49.9) Mukożite (49.9) Stitikezza (42.7) Ugħigh addominali (36.3) Tnaqqis fl-aptit (33.9) Rimettar (27.7)  <b><u>Komuni</u></b> Dispepsja (9.6)	<b><u>Komuni</u></b> Dijarea/kollite (6.1) Ugħigh addominali (2.9) Mukożite (2.1) Tnaqqis fl-aptit (1.6) Stitikezza (1.1) Nawsja (1.1)  <b><u>Mhux komuni</u></b> Dispepsja (0.5) Rimettar (0.3)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	L-ADRs/Frekwenza (%)	ADRs ta' Grad 3-5/Frekwenza (%)
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	<u><b>Komuni Hafna</b></u> Prurite (17.3) Iperidroži (10.1)  <u><b>Komuni</b></u> Għaraq billejl (8.3) Alopeċja (3.2)  <u><b>Mhux komuni</b></u> Sindrome ta' eritrodisesteżija palmari-plantari (0.8)	<u><b>Mhux komuni</b></u> Iperidroži (0.3)
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	<u><b>Komuni Hafna</b></u> Ugigh muskolu-skeletriku (44.5)	<u><b>Komuni</b></u> Ugigh muskolu-skeletriku (5.1)
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	<u><b>Komuni Hafna</b></u> Insuffiċjenza tal-kliewi (10.4)	<u><b>Komuni</b></u> Insuffiċjenza tal-kliewi (6.4)
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	<u><b>Komuni Hafna</b></u> Edema (52.3) Għeja (46.4) Dehxiet ta' bard (31.2) Deni (29.6)	<u><b>Komuni Hafna</b></u> Għeja (10.4)  <u><b>Komuni</b></u> Deni (3.2) Edema (2.7)  <u><b>Mhux komuni</b></u> Dehxiet ta' bard (0.3)

<sup>a</sup> It-termini tal-grupp ta' aritmija jinkludu fibrillazzjoni atriġjali, bardikardija, u l-aritmija rrapportata bl-aktar mod komuni kienet takikardija

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Infezzjonijiet*

Minhabba n-newtopenja esperjenzata b'Vyxeos liposomal, infezzjonijiet ta' diversi tipi kienu ADRs komuni hafna. Il-pulmonite, is-sepsis u l-batteremija kienu l-ADRs ta' infezzjoni serja li deheru bl-aktar mod frekwenti fil-popolazzjoni tal-istudji kliniċi. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' infezzjoni kienet 78.1 %; l-inċidenza ta' avvenimenti mhux serji ta' infezzjoni kienet 73.1 %, l-inċidenza ta' avvenimenti serji ta' infezzjoni kienet 28.5 %; l-inċidenza ta' infezzjonijiet li wasslu għat-twaqqif hija 0.5 %. L-inċidenza ta' infezzjonijiet fatali kienet 6.9 %. L-infezzjonijiet fatali esperjenzati kienu sepsis u pulmonite (ara sezzjoni 4.4).

##### *Emorraġija*

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

##### *Kardjotossicità*

Deheru kardjotossicitajiet fl-istudji kliniċi b'Vyxeos liposomal. L-ADRs serji li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu frazzjonijiet ta' hrug imnaqqsa u insuffiċjenza kardijaka kongestiva. Il-kardjotossicità hija riskju magħruf ta' trattament b'antraċiklini. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' kardjotossicità kienet 72.0 %; l-inċidenza ta' avvenimenti mhux serji ta' kardjotossicità kienet 68.5 %, l-inċidenza ta' avvenimenti serji ta' kardjotossicità kienet 9.1 %; l-inċidenza ta' kardjotossicità li

wasslet għat-twaqqif hija 0.5 %. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' kardjotossicità fatali hija 0.5 %. L-arrest kardijaku għe rrapportat bħala avveniment fatali; il-pazjent esperjenza tromboċitopenja u newtropsenja li kkontribwixxew għal arrest kardijaku (ara sezzjoni 4.4).

#### *Sensittività eċċessiva*

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà ta' Vyxeos liposomal fi 38 pazjent pedjatriku b'AML li tirkadi fl-istudju AAML1421 b'mod ġenerali deher li kien simili għal dak osservat fl-indikazzjoni approvata f'adulti b'AML ittrattata riċenti, ittrattati b'Vyxeos liposomal (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, l-avvenimenti avversi fl-istudju AAML1421 osservati fil-pazjenti pedjatriċi li kienu differenti minn dawk osservati fl-adulti jew aktar severi minnhom (filwaqt li jiġu rikonoxxuti l-limitazzjonijiet tat-tqabbil bejn l-istudji) kienu jinkludu raxx bi tbajja' u nfafet (47.4%), titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma (28.9%), bidu bikri ta' kardjotossicità (definita bħala tnaqqis ta' > 10% fl-LVEF għal LVEF finali < 50% LVEF; 21.0%), ipokalemija severa (13.2%), iperglicemija (7.9%) u zieda fl-ALT (7.9%). Għet osservata pressjoni għolja fi 18.2% ta' dawn il-pazjenti pedjatriċi.

M'hemm disponibbli l-ebda *data* dwar is-sigurtà fit-tfal fit-tul lil hinn minn sakemm dam l-istudju (26 xahar). Għaldaqstant, m'hemm l-ebda *data* dwar is-sigurtà fit-tfal biex tiġi indirizzata l-kardjotossicità fit-tul ta' Vyxeos liposomal, inkluża kardjotossicità fit-tul meta jintuża f'dozi oghla mid-doża massima kumulattiva ta' antraċiklini tul il-ħajja. M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti tat-trattament ta' Vyxeos liposomal fuq it-ktabbir u l-maturazzjoni.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

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

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Vyxeos liposomal f'adulti għat-trattament ta' AML iddijanjustikata għall-ewwel darba kienet evalwata fi studju kliniku kkontrollat uniku (Studju 301) u l-effikaċja ta' Vyxeos liposomal f'pazjenti pedjatriċi għat-trattament ta' AML li tirkadi kienet evalwata fi studju kliniku wiehed AAML 1421.

#### *Studju 301 f'pazjenti b'AML ta' riskju għoli mhux ittrattati*

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

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

daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/jum f'jiem 1, 2 u 3 filwaqt li fit-tieni induzzjoni u konsolidazzjoni, gie ddożat cytarabine f'jiem 1 sa 5 u daunorubicin f'jiem 1 u 2.

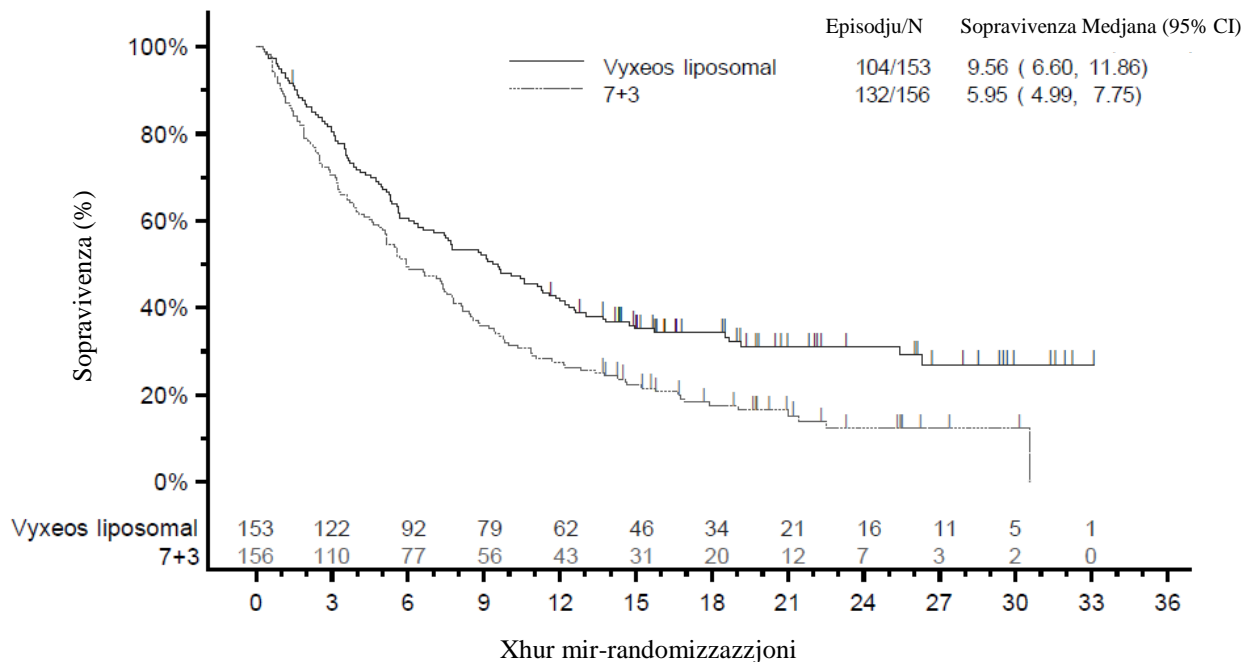
Kien hemm 153 pazjent randomizzati għal Vyxeos liposomal u 156 pazjent randomizzati għall-fergħa ta' kontroll 7+3. Il-pazjenti randomizzati kellhom età medjana ta' 68 (medda 60-75 sena), 61 % kienu rġiel, u 88 % kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0-1. Fil-linja bażi 20 % kellhom t-AML, 54 % kellhom AML b'disturb ematologiku anteedent u 25 % kellhom AML *de novo* b'anormalitajiet ċitogenetiċi relatati mal-majelodisplazija; 34 % kienu ġew ittrattati preċedentement b'agent ipometilatanti għal MDS; 54 % kellhom karijotip avvers.

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

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

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

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



**Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja għal studju 301**

	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
<b>Sopravivenza globali</b>		
Sopravivenza medjana, xhur (CI ta' 95 %)	9.56 (6.60, 11.86)	5.95 (4.99, 7.75)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.69 (0.52, 0.90)	
valur-p (miż-żewġ naħat) <sup>a</sup>	0.005	

	<b>Vyxeos liposomal N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Sopravivenza minghajr avvenimenti</b>		
Sopravivenza medjana, xhur (CI ta' 95 %)	2.53 (2.07, 4.99)	1.31 (1.08, 1.64)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.74 (0.58, 0.96)	
valur-p (miż-żewġ naħat) <sup>a</sup>	0.021	
<b>Rata ta' rispons komplet</b>		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95 %)	1.69 (1.03, 2.78)	
valur-p (miż-żewġ naħat) <sup>b</sup>	0.040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95 %)	1.77 (1.11, 2.81)	
valur-p (miż-żewġ naħat) <sup>b</sup>	0.016	

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

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

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

### *Segwitu ta' 60 Xahar*

Ir-rata ta' sopravivenza globali ta' 60 xahar kienet oġhla għall-fergħa tal-kura b'Vyxeos liposomal (18 %) kontra l-fergħa tal-kura 7+3 (8 %); il-proporzjon ta' periklu kien 0.70, 95% CI = 0.55, 0.91.

### Popolazzjoni pedjatrika

#### *AML li tirkadi*

L-effikaċja ta' Vyxeos liposomal bħala sustanza waħda giet evalwata fi studju ta' fergħa waħda, ta' fażi 1/2 (AAML 1421) li twettaq biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Vyxeos liposomal f'38 pazjent pedjatriku u żgħażaġh b'età ta' 1-21 sena b'AML fl-ewwel rikaduta. It-trattament tal-istudju kien jikkonsisti minn ċiklu wieħed ta' induzzjoni ta' Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup> ingħata ġol-vini għal 90 minuta f'Jiem 1, 3 u 5 segwit minn fludarabine, cytarabine, u G-CSF (FLAG) għal ċiklu 2. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 11-il sena (medda, 1-21 sena). Tmienja (21%) mill-pazjenti kellhom bejn 18 u 21 sena; il-pazjenti li rċew > 450 mg/m<sup>2</sup> ekwivalenti ta' daunorubicin kienu esklużi mill-istudju.

L-end-point primarju kien ir-rata tar-rispons globali (definita bħala CR jew CRp) wara Vyxeos liposomal (Ċiklu 1) segwit minn FLAG (Ċiklu 2). Ir-rata tar-rispons globali kienet 68% (90% Clopper-Pearson CI 53% sa 80%). Wara ċiklu 1, 16-il pazjent (43%) kellhom rispons tat-trattament ta' CR + CRp, inkluż 14-il pazjent (38%) li kisbu CR, u abbażi tas-7 individwi b'*data* disponibbli dwar ir-rikaduta, it-tul ta' żmien medjan ta' CR kien 284 jum.

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' daunorubicin u cytarabine mogħtija bħala Vyxeos liposomal giet investigata f'pazjenti adulti li rċew doża ta' daunorubicin 44 mg/m<sup>2</sup> u cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup> mogħtija bħala infużjoni ġol-vini ta' 90 minuta f'jiem 1, 3 u 5. Il-farmakokinetika ta' kull prodott mediċinali giet ibbażata fuq il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma (jiġifieri, prodott mediċinali inkapsulat flimkien ma' mhux inkapsulat). Wara d-doża mogħtija f'jum 5, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma massimi (C<sub>max</sub>) medji (% koeffiċjent tal-varjazzjoni [CV]) għal daunorubicin kienu 26.0 (32.7%) mcg/mL u għal cytarabine kienu 62.2 (33.7%) mcg/mL. L-erja taħt il-kurva (AUC) medja (%CV) waqt intervall tad-dożaġġ wieħed għal daunorubicin kienet 637 (38.4%) mcg.h/mL u għal cytarabine kienet 1900 (44.3%) mcg.h/mL.

Meta daunorubicin u cytarabine jingħataw bħala komponenti ta' Vyxeos liposomal, il-lipożomi jidhru li jirregolaw id-distribuzzjoni fit-tessut u r-rati ta' eliminazzjoni tagħhom; għalhekk, filwaqt li

l-prodotti mediċinali mhux lipożomali għandhom tneħħija (CL), volum tad-distribuzzjoni (V) u nofs ħajja terminali ( $t_{1/2}$ ) differenti sew, Vyxeos liposomal jagħmel dawn il-parametri farmakokinetiċi jikkonverġu.

Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien 1.3 għal daunorubicin u 1.4 għal cytarabine. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' kinetika dipendenti fuq iż-żmien jew tluq maġġuri mill-proporzjonalità tad-doża fuq il-medda ta' 1.3 mg/3 mg għal kull  $m^2$  sa 59 mg/134 mg għal kull  $m^2$  (0.03 sa 1.3 drabi d-doża rakkomandata approvata).

#### Distribuzzjoni

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

#### Metaboliżmu u bijotrasformazzjoni

B'mod simili għal daunorubicin u cytarabine mhux lipożomali, sussegwenti għar-rilaxx mil-lipożomi ta' Vyxeos liposomal, kemm daunorubicin kif ukoll cytarabine jiġu mmetabolizzati b'mod estensiv fil-ġisem. Daunorubicin jiġi l-aktar katalizzat minn riduttażi aldoketo mhux epatika u riduttażi carbonyl għall-metabolit attiv daunorubicinol. Cytarabine jiġi mmetabolizzat minn cytidine deaminase għall-metabolit inattiv 1- $\beta$  (beta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU). Għall-kuntrarju ta' daunorubicin u cytarabine mhux lipożomali, li malajr jiġu mmetabolizzati għall-metaboliti rispettivi, daunorubicin u cytarabine wara l-ghoti ta' Vyxeos liposomal huma bażijiet liberi inkapsulati fil-lipożomi. Il-profilu taż-żmien tal-koncentrazzjoni fil-plażma miksba minn 13 sa 26 pazjent li rċievew Vyxeos liposomal 100 unità/ $m^2$  (ekwivalenti għal 44 mg/ $m^2$  ta' daunorubicin u 100 mg/ $m^2$  ta' cytarabine) f'jiem 1, 3 u 5 urew li l-<sup>ahhar</sup> proporzjon metabolit:originarju medju f' AUC għal daunorubicinol u AraU kien 1.79 % u 3.22 % għal dak għal daunorubicin u cytarabine, rispettivament; li huma aktar baxxi minn dawk tipikament irrappurtati għal prodotti mhux lipożomali, ~40-60 % għal daunorubicinol:daunorubicin u ~80 % għal AraU:cytarabine. Il-perċentwali aktar baxxi ta' proporzjonijiet metabolit:originarju wara l-ghoti ta' Vyxeos liposomal jidnikaw li ħafna mit-total ta' daunorubicin u cytarabine fiċ-ċirkolazzjoni jinqabad ġewwa l-lipożomi ta' Vyxeos liposomal, fejn dawn mhumiex aċċessibbli għall-enzimi li jimmetabolizzaw il-prodott mediċinali.

#### Eliminazzjoni

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

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġew osservati l-ebda effetti klinikament sinifikanti fuq it-tneħħija u l-parametri tal-volum ta' daunorubicin u cytarabine abbażi tal-età (sena sa 81 sena), is-sess, ir-razza, il-piż tal-ġisem, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-esponimenti medji normalizzati għad-doża osservati għat-total ta' daunorubicin u cytarabine fil-pazjenti pedjatriċi wara 59 mg/135 mg/ $m^2$  kienu komparabbli għal dawk ta' daunorubicin u cytarabine wara 44 mg/100 mg/ $m^2$  fl-adulti.

#### *Popolazzjoni anzjana*

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

### *Indeboliment tal-kliewi*

Abbażi ta' studju dedikat biex jiġi evalwat l-impatt ta' indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever fuq il-farmakokinetika ta' Vyxeos liposomal u analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni permezz ta' dejta minn studji kliniċi fil-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn ħafif sa moderat, ma giet osservata l-ebda differenza sinifikanti fit-tneħħija ta' daunorubicin jew cytarabine f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever preeżistenti meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali fil-linja bażi. L-effetti potenzjali ta' marda tal-kliewi fl-aħħar stadju mmanigġjata bid-dijalisi fuq il-farmakokinetika ta' daunorubicin u cytarabine mogħtija bħala Vyxeos liposomal mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

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

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

L-effett tossiku minn dozi ripetuti ta' Vyxeos liposomal gie ttestjat fi studji dwar l-effett tossiku minn infużjoni ġol-vini ta' żewġ ċikli f'perjodi ta' rkupru ta' 28 jum f'firien u fi klieb. L-effetti avversi ta' Vyxeos liposomal seħħew bil-livelli kollha tad-doża (margini tas-sigurtà baxxi għal xejn skont l-esponiment sistemiku) u ġeneralment kienu konsistenti ma' dawk dokumentati għal daunorubicin u/jew cytarabine mhux lipożomali, li kienu jikkonsistu prinċipalment f'sejbiet gastrointestinali u ematoloġiċi. Għalkemm il-parametri tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) u tas-sistema kardjovaskulari ġew inkluzi f'dawn l-istudji, minhabba l-morbidità u l-mortalità osservati, ma kienx hemm biżżejjed informazzjoni sabiex titwettaq valutazzjoni integrata tal-farmakoloġija tas-sigurtà ta' Vyxeos liposomal.

Ma twettqux studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, il-karċinoġeniċità, u l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'Vyxeos liposomal. Minkejja dan, l-istudji b'sustanza waħda huma disponibbli.

### *Effett tossiku fuq il-ġeni*

Cytarabine jew il-metabolit attiv tiegħu, Ara-C, kien mutaġeniku (assaġġ mutageniku batterjali) u klastoġeniku (aberrazzjonijiet kromożomiċi u sister-chromatid exchanges (SCE) fil-lewkoċiti tal-bniedem) *in vitro* u klastoġeniku *in vivo* (aberrazzjonijiet kromożomiċi u assaġġ SCE fir-roditur). Cytarabine kkawża t-trasformazzjoni taċ-ċelluli tal-embrijun tal-ħamster u taċ-ċelluli H43 tal-far *in vitro* u kien klastoġeniku għaċ-ċelluli mejotiċi. Daunorubicin kien mutageniku (assaġġ mutageniku batterjali, assaġġ taċ-ċelluli tal-ħamster V79) u klastoġeniku *in vitro* (limfoblasts fil-bniedem CCRF-CEM) u *in vivo* (assaġġ SCE fil-mudullun tal-ġurdien).

### *Karċinoġeniċità*

L-istudji b'cytarabine ma kinux identifikati. *Data* ppubblikata b'Ara-C, il-metabolit attiv ta' cytarabine, ma pprovdietx evidenza ta' karċinoġeniċità. *Data* ppubblikata b'daunorubicin tissuggerixxi tumoriġeniċità possibbli fil-firien wara doża waħda ta' 5 mg/kg jew 10 mg/kg (0.68 sa 1.4 darbiet l-RHD fuq bażi ta'  $\text{mg/m}^2$ ). L-IARC Working Group (IARC 2000) ikklassifika daunorubicin bħala li jappartjeni fi Grupp 2B (possibbilment huma karċinoġeniċi għall-bnedmin).

### *Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp*

Cytarabine kien embrijotossiku fil-ġrieden u teratoġeniku fil-ġrieden u fil-firien meta ngħata waqt l-organogenezi. Cytarabine kkawża anormalitajiet fir-ras tal-isperma fil-ġrieden u xekkel l-ispermatoġenezi fil-firien. Doża waħda ta' cytarabine fil-firien, mogħtija f'jum 14 tal-ġestazzjoni naqqset id-daqs tal-moħħ qabel u wara t-twelid u kkawżat l-indeboliment permanenti tal-hila tat-tagħlim. Daunorubicin kien embrijotossiku u kkawża malformazzjonijiet tal-fetu meta ngħata waqt il-perjodu tal-organogenezi fil-firien. Daunorubicin ikkawża atrofiya testikolari u aplaġija totali tal-ispermatoċiti fit-tubuli seminiferużi fil-klieb u cytarabine.



## Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Distearoylphosphatidylcholine  
Distearoylphosphatidylglycerol  
Kolesterol  
Glukonat tar-ram  
Trolamine (għal aġġustament tal-pH)  
Sukrożju

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

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

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjetti mhux miftuħin

36 xahar

#### Stabbiltà tas-sospensjoni rikostitwita fil-kunjett

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

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

#### Stabbiltà ta' soluzzjoni ta' infużjoni dilwita

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

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

Il-hin ta' hażna massimu kkombinat għall-prodott rikostitwit fil-kunjett u l-prodott rikostitwit dilwit ġo borża tal-infużjoni huwa sa 4 sigħat f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C).

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

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

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

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

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

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u ghal immaniġġar iehor

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

### Istruzzjonijiet għat-thejjja:

- Iddetermina d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Vyxeos liposomal abbażi tal-BSA individwali tal-pazjent kif deskritt f'sezzjoni 4.2.
- Nehhi n-numru xieraq ta' kunjetti ta' Vyxeos liposomal mill-frigġ u ħallihom joqogħdu għat-temperatura ambjentali (15°C sa 30°C) għal 30 minuta.
- Imbagħad, irrikostitwixxi kull kunjett b'19 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet billi tuża siringa ta' 20 mL, u immedjatement wara dan ibda timer ta' 5 minuti.
- B'attenzjoni dawwar il-kontenut tal-kunjett għal 5 minuti filwaqt li bil-mod teqleb il-kunjett kull 30 sekonda.
- Issaħħnux, iddawrux jew thalltu bis-saħħa.
- Wara r-rikostituzzjoni, ħallih joqogħod għal 15-il minuta.
- Il-prodott rikostitwit għandu jkun dispersjoni omogenea opaka, vjola, essenzjalment mingħajr partikuli li jidhru.
- Jekk il-prodott rikostitwit ma jiġix dilwit f'borża tal-infuzjoni immedjatement, aħżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C) sa 4 sigħat.
- Wara l-ħażna tal-prodott rikostitwit fil-kunjett sa 4 sigħat f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C f'pożizzjoni wieqfa, il-prodott rikostitwit għandu jiġi dilwit immedjatement f'soluzzjoni għall-infuzjoni u jintuża għall-ħin tal-infuzjoni ta' 90 minuta.
  - Il-prodott rikostitwit fil-kunjett u l-prodott rikostitwit li jkun gie dilwit f'soluzzjoni għall-infuzjoni jkunu stabbli għal ħin ta' ħażna massimu kkombinat sa 4 sigħat meta jinħażnu f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Il-perjodu ta' stabbiltà ta' 4 sigħat għall-prodott rikostitwit fil-kunjett ma jippermettix perjodu ta' stabbiltà ta' 4 sigħat addizzjonali wara li d-doża xierqa mill-kunjett rikostitwit tiġi dilwita fis-soluzzjoni għall-infuzjoni.
  - Il-perjodu ta' stabbiltà ta' 4 sigħat meta l-prodott rikostitwit dilwit gol-borża tal-infuzjoni jiġi maħzun f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C ma jinkludix il-ħin meħtieġ għar-rikostituzzjoni jew il-ħin tal-infuzjoni ta' 90 minuta.
  - Is-soluzzjoni tal-infuzjoni dilwita jeħtieġ li tingħata b'infuzjoni immedjatement għall-ħin tal-infuzjoni ta' 90 minuta wara l-perjodu ta' stabbiltà sa 4 sigħat.
- Ikkalkula l-volum ta' Vyxeos liposomal rikostitwit meħtieġ billi tuża l-formula li ġejja: [volum meħtieġ (mL) = doża ta' daunorubicin (mg/m<sup>2</sup>) x BSA tal-pazjent (m<sup>2</sup>)/2.2 (mg/mL)]. Il-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita hija 44 mg/20 mL (2.2 mg/mL) daunorubicin u 100 mg/20 mL (5 mg/mL) cytarabine.
- Bil-mod egleb kull kunjett 5 darbiet qabel tiġbed il-konċentrat għad-dilwizzjoni.
- B'mod asettiku iġbed il-volum ikkalkulat ta' Vyxeos liposomal rikostitwit mill-kunjett(i) b'siringa sterili u ttrasferih f'borża tal-infuzjoni li jkun fiha 500 mL ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew 5 % glukozju. Jista' jibqa' prodott residwu fil-kunjett. Armi l-porzjon li ma jkunx intuża.
- Bil-mod egleb il-borża biex thallat is-soluzzjoni. Id-dilwizzjoni tal-prodott rikostitwit tirriżulta f'dispersjoni omogenja fonda vjola u translucida.
- Jekk is-soluzzjoni tal-infuzjoni dilwita ma tintużax immedjatement, aħżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C) sa 4 sigħat.

- Bil-mod egleb il-borża biex tħallat is-soluzzjoni wara t-tkessiħ.

#### Istruzzjonijiet għall-għoti

- Tħallatx Vyxeos liposomal ma', jew tagħti bhala infużjoni ma', prodotti mediċinali ohra.
- Agħti Vyxeos liposomal permezz ta' infużjoni ġol-vini kostanti għal 90 minuta permezz ta' pompa tal-infużjoni minn katiter venuż ċentrali jew katiter ċentrali li jiddaħħal b'mod periferali. Jista' jintuża filtru tal-membrana in-line għall-infużjoni ġol-vini ta' Vyxeos liposomal, sakemm id-dijametru minimu tal-por tal-filtru jkun 15 µm jew akbar.
- Flaxxja l-linja wara l-għoti bi klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

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

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta 'Awwissu 2018

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

11/2022

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni daunorubicin/cytarabine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

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

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni fiha 2.2 mg/mL daunorubicin u 5 mg/mL cytarabine inkapsulati f' lipożomi

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: distearoylphosphatidylcholine, distearoylphosphatidylglycerol, kolesterol, glukonat tar-ram, trolamine, u sukrożju.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

kunjett 1

2 kunjetti

5 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ara l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

Għal użu ta' darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku



**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigg.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Aħżen f'pożizzjoni wieqfa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
daunorubicin/cytarabine  
Użu IV wara d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

Ċitotossiku

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni daunorubicin u cytarabine

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Vyxeos liposomal u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Vyxeos liposomal
3. Kif tingħata Vyxeos liposomal
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Vyxeos liposomal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Vyxeos liposomal u għalxiex jintuża

##### X'inhu Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha "antineoplastiċi" li jintużaw fil-kanċer. Dan fih żewġ sustanzi attivi, imsejha "daunorubicin" u "cytarabine", fil-forma ta' partikuli żgħar hafna magħrufa bħala "lipożomi".

Dawn is-sustanzi attivi jaġixxu b'modi differenti biex joqtlu ċ-ċelluli tal-kanċer billi jwaqqfuhom milli jikbru u jinqasmu. L-ippakkjar tagħhom fil-lipożomi jtawwal l-azzjoni tagħhom u jgħin hom jidhlu fiċ-ċelluli tal-kanċer u joqtluhom.

##### Għal xiex jintuża Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal jintuża biex jittratta pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojde akuta (kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm). Dan jingħata meta l-lewkimja tkun għet ikkawżata minn kuri preċedenti (magħrufa bħala lewkimja majelojde akuta relatata mat-terapija) jew meta jkun hemm ċertu tibdil fil-mudullun (magħrufa bħala lewkimja majelojde akuta b'"tibdil relatat mal-majelodisplazija").

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Vyxeos liposomal

##### M'għandekx tingħata Vyxeos liposomal

- jekk inti allergiku għas-sustanzi attivi (daunorubicin jew cytarabine) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak waqt it-trattament. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Vyxeos liposomal:

- jekk għandek numri baxxi ta' pjastrini, ċelluli homor jew bojod tad-demm fid-demm tiegħek (ser isirlek test tad-demm qabel tibda t-trattament). Jekk dan japplika għalik:
  - it-tabib tiegħek jista' jaġhtik ukoll mediċina li tgħin biex twaqqaf milli inti jkollok infezzjoni;
  - it-tabib tiegħek sejjer jara wkoll jekk ikollokx infezzjonijiet waqt it-trattament.
- jekk qatt kellek problema tal-qalb jew attakk tal-qalb, jew preċedementem hadt mediċini tal-kanċer "antraċiklini". Jekk dan japplika għalik, it-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-qalb tiegħek qabel tibda u waqt it-trattament.

- jekk taħseb li tista' tkun tqila. Inti għandek tuża metodu ta' kontraċettiv effettiv sabiex tevita milli (inti jew is-sieħba tiegħek) toħroġ tqila waqt it-trattament, u għas-6 xhur li jmiss wara l-aħħar doża tiegħek.
- jekk għandek reazzjonijiet allergiċi (ta' sensitività eċċessiva). It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew għalkollox, jew idewwem ir-rata tad-dripp tiegħek, jekk isseħħ xi sensitività eċċessiva.
- jekk qatt kellek problemi bil-kliewi jew il-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak waqt it-trattament.
- jekk qatt kellek kondizzjoni magħrufa bħala marda ta' Wilson jew marda oħra relatata mar-ram, peress li Vyxeos liposomal fih sustanza mhux attiva magħrufa bħala "glukonat tar-ram".
- jekk ser tingħata vaċċin.

It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak fir-rigward tas-saħħa ġenerali tiegħek waqt it-trattament u jista' wkoll jagħtik mediċini oħrajn biex isostnu t-trattament tiegħek, jew qabel jew ma' Vyxeos liposomal. Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Vyxeos liposomal.

### **Tfal u adolexxenti**

Vyxeos liposomal mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

### **Mediċini oħra u Vyxeos liposomal**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. Dan peress li Vyxeos liposomal jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Vyxeos liposomal.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini tal-kanċer li jistgħu jaffettwaw qalbek, bħal doxorubicin;
- mediċini li jistgħu jaffettwaw il-fwied tiegħek.

### **Tqala u treddigh**

M'għandekx tuża Vyxeos liposomal waqt it-tqala peress li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek. Uża metodu ta' kontraċettiv effettiv waqt u għal 6 xhur wara t-trattament. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt it-trattament. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina.

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tirċievi trattament b'Vyxeos liposomal peress li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' tħossok bi nġhas jew stordut wara li tiehu Vyxeos liposomal. Jekk jiġri dan, issuqx jew tużax xi għodda jew magni.

## **3. Kif tingħata Vyxeos liposomal**

Vyxeos liposomal għandu jingħatalek minn tabib jew infermier b'esperjenza fit-trattament ta' AML.

- Dan jingħatalek bħala dripp (infużjoni) ġo vina.
- L-infużjoni tingħata għal siegħa u nofs (90 minuta).

It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jikkalkula d-doża tiegħek tal-mediċina abbażi tal-piż u tat-tul tiegħek. It-trattament tiegħek ser tingħata f'"korsijiet". Kull kors jingħata bħala infużjoni separata u jista' jingħata ġimgħat minn xulxin.

Inti ser tirċievi l-ewwel kors ta' trattament u t-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk intix ser tirċievi aktar korsijiet ta' trattament skont kif tirrispondi għat-trattament u xi effett sekondarju li jkollok. It-tabib tiegħek ser jivvaluta kif tirrispondi għat-trattament wara kull kors.

- Matul l-ewwel kors tiegħek - int ser ikollok infużjoni f'jiem 1, 3 u 5.
- F'korsijiet ohra - inti ser tinghata infużjoni f'jiem 1 u 3. Dan jista' jiġi ripetut jekk meħtieġ.

Waqt li tkun qed tirċievi trattament b'Vyxeos liposomal, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm regolari sabiex jivvaluta kif tirrispondi għat-trattament u sabiex jivverifika li tiġi ttollerata tajjeb. It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja wkoll qalbek peress li Vyxeos liposomal jista' jaffettwaha.

#### **Jekk tinghata wisq Vyxeos liposomal**

Din il-medicina ser tinghatalek fi sptar minn tabib jew infermier. Hemm probabbiltà baxxa li inti ser tinghata wisq, madankollu, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi thassib.

#### **Jekk tiflew appuntamenti**

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier/a tiegħek malajr kemm jista' jkun.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

#### **Effetti sekondarji serji li jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 (komuni hafna)**

Vyxeos liposomal jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm, li jiġġieldu l-infezzjonijiet, u wkoll iċ-ċelluli tad-demmm li jgħinu d-demmm jagħqad (pjastrini) li jwassal għal disturbji ta' fsada bħal li tinfarag u titbengel. Vyxeos liposomal jista' jikkawża wkoll problemi tal-qalb u jagħmel ħsara lill-muskolu tal-qalb.

Għalhekk, **għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok:

- deni, dehxieta ta' bard, uġiġħ fil-grizmejn, sogħla, ulċeri fil-ħalq jew xi sintomu ieħor ta' infezzjoni
- fsada jew tbenġil mingħajr korriment
- uġiġħ fis-sider jew uġiġħ fis-saqajn
- thossok taqta' nifsek.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji mniżżlin hawn fuq.

#### **Effetti sekondarji ohra**

Effetti sekondarji **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' pjastrini (ċelluli li jgħinu d-demmm jagħqad) li jista' jikkawża tbenġil jew fsada
- deni, spiss b'sinjali ohra ta' infezzjoni, minħabba ċelluli bojod tad-demmm baxxi hafna (newtropenja bid-deni)
- taħbit tal-qalb bil-mod, mgħaġġel jew irregolari, uġiġħ fis-sider (li jista' jkun sinjal ta' infezzjoni)
- problemi bil-vista tiegħek, vista mċajpra
- uġiġħ jew nefħa fil-kisja tat-tessut tas-sistema diġestiva (mukożite), jew uġiġħ fl-addome (fiż-żaqq), stitikezza, nuqqas ta' aptit, dijarea, nawsja (thossok ma tiflaħx) jew rimettar
- ħmura tal-ġilda, raxx, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fil-ġogi, għeja, nefħa ġeneralizzata inkluż nefħa tad-dirgħajn u tar-riglejn tiegħek
- uġiġħ ta' ras, sturdament, konfużjoni, diffikultà biex torqod, ansjetà
- insuffiċjenza tal-kliewi

- taqta' nifsek, sogħla, fluwidu fil-pulmun
- ħakk
- fsada
- toġħla l-persjoni tad-demmm jew tinzel il-persjoni tad-demmm
- dehxieta ta' bard, temperatura tal-ġisem baxxa jew temperatura tal-ġisem għolja
- zieda fl-għaraq

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija) li twassal għal għeja u dgħufija
- insuffiċjenza tal-kliewi u testijiet tad-demmm mhux normali minħabba li jmutu ħafna ċelluli tal-kanċer (sindrome ta' liži tat-tumur).
- buġħawwiġ fl-istonku jew gass eċċessiv
- għaraq eċċessiv billejl
- telf ta' xagħar

Effetti sekondarji **mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100):

- idejk u saqajk jittarrxu u raxx fihom (sindrome ta' eritrodisesteżija palmari-plantari).

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Vyxeos liposomal

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi friġġ (2°C – 8°C).
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Aħzen f'pożizzjoni wieqfa.
- Wara r-rikostituzzjoni, il-kunjetti għandhom jinħażnu fi friġġ (2 °C sa 8 °C) sa 4 sigħat f'pożizzjoni wieqfa.
- Wara d-dilwizzjoni, is-soluzzjoni f'boroż tal-infużjoni għandha tinħażen fi friġġ (2 °C sa 8 °C) sa 4 sigħat. Il-ħin ta' ħażna massimu kkombinat għall-prodott rikostitwit fil-kunjett miżmum f'pożizzjoni wieqfa u għall-prodott rikostitwit wara d-dilwizzjoni ġo borża tal-infużjoni, m'għandux jaqbeż 4 sigħat. Il-ħin ta' infużjoni ta' 90 minuta huwa addizzjonali għall-ħin ta' ħażna sa 4 sigħat.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota xi partikuli fis-soluzzjoni dilwita.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Vyxeos

- Is-sustanzi attivi huma daunorubicin u cytarabine. Kull kunjett ta' 50 ml fih 44 mg ta' daunorubicin u 100 mg ta' cytarabine.
- Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni fiha 2.2 mg/mL daunorubicin u 5 mg/mL cytarabine inkapsulati f'lipożomi.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma distearoylphosphatidylcholine, distearoylphosphatidylglycerol, kolesterol, glukonat tar-ram, trolamine u sukrożju.



### **Kif jidher Vyxeos liposomal u l-kontenut tal-pakkett**

Vyxeos liposomal huwa trab vjola għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni fornuta f'kunjett tal-ħġieg.

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

L-Irlanda

Tel: +353 1 968 1631

(numru tat-telefon lokali fir-Repubblika tal-Irlanda)

(jekk iċċempel minn barra mir-Repubblika tal-Irlanda dan jista' jinkludi hlas ta' telefonata internazzjonali)

Indirizz elettroniku: [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f' 03/2022.**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħrajn dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Vyxeos liposomal huwa prodott medicinali ċitotossiku. Għandhom jiġu segwiti l-proċeduri applikabbli tal-immaniġġar speċjali u tar-rimi. Il-prodott huwa maħsub għal użu ta' darba biss. Dan ma fih l-ebda preservattiv. Porzjonijiet li ma jkunux intużaw m'għandhomx jinżammu għal għoti aktar tard.

### **Istruzzjonijiet għat-tnejn**

- Iddetermina d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Vyxeos liposomal abbażi tal-BSA individwali tal-pazjent kif deskritt f'sezzjoni 4.2.
- Nehhi n-numru xieraq ta' kunjetti ta' Vyxeos liposomal mill-frigġ u ħallihom joqogħdu għat-temperatura ambjentali (15°C sa 30°C) għal 30 minuta.
- Imbagħad, irrikostitwixxi kull kunjett b'19 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet billi tuża siringa ta' 20 mL u immedjatement wara dan ibda timer ta' 5 minuti.
- B'attenzjoni dawwar il-kontenut tal-kunjett għal 5 minuti filwaqt li bil-mod teqleb il-kunjett kull 30 sekonda.
- Issaħħnux, iddawrux jew thalltu bis-saħħa.
- Wara r-rikostituzzjoni, ħallih joqogħod għal 15-il minuta.
- Il-prodott rikostitwit għandu jkun dispersjoni omoġena opaka, vjola, essenzjalment mingħajr partikuli li jidhru.
- Jekk il-prodott rikostitwit ma jiġix dilwit f'borża tal-infuzjoni immedjatement, aħżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C) sa 4 sigħat.

- Wara l-ħażna tal-prodott rikostitwit fil-kunjett sa 4 sigħat f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C f'pożizzjoni wieqfa, il-prodott rikostitwit għandu jiġi dilwit immedjatement f'soluzzjoni għall-infużjoni u jintuża għall-ħin tal-infużjoni ta' 90 minuta.
  - Il-prodott rikostitwit fil-kunjett u l-prodott rikostitwit li jkun ġie dilwit f'soluzzjoni għall-infużjoni jkunu stabbli għal ħin ta' ħażna massimu kkombinat sa 4 sigħat meta jinħażnu f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Il-perjodu ta' stabbiltà ta' 4 sigħat għall-prodott rikostitwit fil-kunjett ma jippermettix perjodu ta' stabbiltà ta' 4 sigħat addizzjonali wara li d-doża xierqa mill-kunjett rikostitwit tiġi dilwita fis-soluzzjoni għall-infużjoni.
  - Il-perjodu ta' stabbiltà ta' 4 sigħat meta l-prodott rikostitwit dilwit ġol-borża tal-infużjoni jiġi maħżun f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C ma jinkludix il-ħin meħtieġ għar-rikostituzzjoni jew il-ħin tal-infużjoni ta' 90 minuta.
  - Is-soluzzjoni tal-infużjoni dilwita jeħtieġ li tingħata b'infużjoni immedjatement għall-ħin tal-infużjoni ta' 90 minuta wara l-perjodu ta' stabbiltà sa 4 sigħat.
- Ikkalkula l-volum ta' Vyxeos liposomal rikostitwit meħtieġ billi tuża l-formula li ġejja: [volum meħtieġ (mL) = doża ta' daunorubicin (mg/m<sup>2</sup>) x BSA tal-pazjent (m<sup>2</sup>)/2.2 (mg/mL)]. Il-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita hija 44 mg/20 mL (2.2 mg/mL) daunorubicin u 100 mg/20 mL (5 mg/mL) cytarabine.
- Bil-mod egleb kull kunjett 5 darbiet qabel tiġbed il-koncentrat għad-dilwizzjoni.
- B'mod asettiku iġbed il-volum ikkalkulat ta' Vyxeos liposomal rikostitwit mill-kunjett(i) b'siringa sterili u ttrasferih f'borża tal-infużjoni li jkun fiha 500 mL ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew 5 % glukozju. Jista' jibqa' prodott residwu fil-kunjett. Armi l-porzjon li ma jkunx intuża.
- Bil-mod egleb il-borża biex tħallat is-soluzzjoni. Id-dilwizzjoni tal-prodott rikostitwit tirriżulta f'dispersjoni omoġenja fonda vjola u translucida.
- Jekk is-soluzzjoni tal-infużjoni dilwita ma tintużax immedjatement, aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C) sa 4 sigħat.
- Bil-mod egleb il-borża biex tħallat is-soluzzjoni wara t-tkessiħ.

#### Istruzzjonijiet għall-ġhoti

- Thallatx Vyxeos liposomal ma', jew tagħti bħala infużjoni ma', prodotti mediċinali oħra.
- Agħti Vyxeos liposomal permezz ta' infużjoni ġol-vini kostanti għal 90 minuta permezz ta' pompa tal-infużjoni minn katiter venuż ċentrali jew katiter ċentrali li jiddaħhal b'mod periferali. Jista' jintuża filtru tal-membrana in-line għall-infużjoni ġol-vini ta' Vyxeos liposomal, sakemm id-dijametru minimu tal-por tal-filtru jkun 15 µm jew akbar.
- Flaxxa l-linja wara l-ġhoti bi klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

#### Rimi

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