

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyxeos 44 mg/100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 44 mg daunorubitsiini ja 100 mg tsütarabiini.

Pärast lahustamist sisaldab lahus 2,2 mg/ml daunorubitsiini ja 5 mg/ml tsütarabiini, mis on kapseldatud liposoomi fikseeritud kombinatsioonis moolide arvu suhtega 1:5.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Purpurpunane lüofiliseeritud kook.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vyxeos on näidustatud täiskasvanute raviks, kellel on esmaselt diagnoositud raviga seotud äge müeloidleukeemia või äge müeloidleukeemia, millega kaasnevad müelodüsplaasiaga seotud muutused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vyxeosega tuleb alustada ja jälgida keemiaravi ravimite kasutamise alal kogenud arsti järelevalve all.

Vyxeose annustamisviis erineb daunorubitsiini süstelahuse ja tsütarabiini süstelahuse manustamisest ning seda ei tohi vahetada teiste daunorubitsiini ja/või tsütarabiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.4).

Annustamine

Vyxeose annustamine põhineb patsiendi kehapindalal järgmise skeemi kohaselt:

Ravi	Annustamisskeem
Esimene induktsioon	daunorubitsiin 44 mg/m ² ja tsütarabiin 100 mg/m ² 1., 3. ja 5. päeval
Teine induktsioon	daunorubitsiin 44 mg/m ² ja tsütarabiin 100 mg/m ² 1. ja 3. päeval
Konsolideerimine	daunorubitsiin 29 mg/m ² ja tsütarabiin 65 mg/m ² 1. ja 3. päeval

Soovitav annustamisskeem remissiooni esilekutsumiseks

Vyxeos 44 mg/100 mg/m² soovitatav annustamisskeem intravenoosseks manustamiseks 90 minuti jooksul:

- 1., 3. ja 5. päeval esimese induktsioonravi kuurina;
- 1. ja 3. päeval induktsioonravi edasiste kuuridena vajaduse korral.

Edasise induktsioonravi kuuri võib manustada patsientidele, kellel ei esine haiguse progresseerumist ega vastuvõetamatut toksilisust. Luuüdi normaalse seisukorra saavutamiseks võidakse vajada mitut induktsioonravi kuuri. Luuüdi hindamine pärast eelmisest induktsioonravi kuurist taastumist näitab, kas on vaja teha edasist induktsioonravi. Ravi tuleb jätkata, kuni patsiendile on sellest kasu või kuni haiguse progresseerumiseni, kuni maksimaalselt 2 induktsioonravi kuuri.

Soovitav annustamisskeem konsolideerimiseks

Esimene konsolideeriva ravi tsüklil tuleb manustada 5 kuni 8 nädala möödumisel viimase induktsioonravi algusest.

Vyxeose soovitatav annustamisskeem on 29 mg/65 mg/m² intravenoosne manustamine 90 minuti jooksul:

- 1. ja 3. päeval konsolideeriva ravi edasiste kuuridena vajaduse korral.

Konsolideerivat ravi soovitatakse remissiooni saavutanud patsientidele, kelle neutrofiilide absoluutarv (ANC) on taastunud > 500/μl ja trombotsüütide arv on taastunud üle 50 000/μl ja puudub vastuvõetamatu toksilisus. Edasise konsolideeriva ravi kuuri võib manustada patsientidele, kellel ei ole tekkinud haiguse progresseerumist ega vastuvõetamatut toksilisust 5 kuni 8 nädala möödumisel esimese konsolideeriva ravi algusest. Ravi tuleb jätkata, kuni patsiendile on sellest kasu või kuni haiguse progresseerumiseni, kuni maksimaalselt 2 konsolideeriva ravi kuuri.

Soovitud annuse kohandamiseks ravi ajal

Patsiente tuleb jälgida hematoloogilise ravivastuse ja toksilisuste suhtes.

Vajadusel tuleb annustamine edasi lükata või alatiseks lõpetada, nagu allpool kirjeldatud.

Patsientidele võib anda eelravi iivelduse ja oksendamise ennetamiseks. Enne ravi alustamist Vyxeosega tuleb kaaluda hüperurikeemiavastast ravi (nt allopurinooliga).

Ülitundlikkus

Kergete ülitundlikkussümptomite korral (nt kerge õhetus, lööve, sügelus) tuleb ravi lõpetada ja hoida patsienti järelvalve all, sealhulgas jälgida elutähtsaid näitajaid. Sümptomite leevenemisel tuleb ravi aeglaselt uuesti alustada, vähendades infusioonikiirust poole võrra ja manustades intravenoosset difenhüdramiini (20...25 mg) ja intravenoosset deksametasooni (10 mg).

Mõõdukate ülitundlikkussümptomite korral (nt mõõdukas lööve, nahaõhetus, kerge hingeldus, ebamugavustunne rinnus) tuleb ravi lõpetada. Tuleb manustada intravenoosset difenhüdramiini (20...25 mg või samaväärne) ja intravenoosset deksametasooni (10 mg). Infusiooni ei tohi uuesti alustada. Patsiendi uuesti ravimisel tuleb Vyxeost manustada samas annuses ja sama kiirusega ja koos eelraviga.

Raskete/eluohlike ülitundlikkussümptomite korral (nt vasopressoritega ravi vajav hüpotensioon, angioödem, bronhodilatorivast ravi vajav respiratoorne distress, generaliseerunud nõgestõbi) tuleb ravi lõpetada. Tuleb manustada intravenoosset difenhüdramiini (20...25 mg) ja deksametasooni (10 mg) ja näidustuse korral lisada epinefriini (adrenaliini) või bronhodilataatoreid. Infusiooni ega ravi ei tohi uuesti alustada. Ravi Vyxeosega tuleb alatiseks lõpetada. Patsiente tuleb jälgida kuni sümptomite kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Vahelejäänud annus

Kui Vyxeose kavandatud annus jääb vahele, tuleb annus manustada niipea kui võimalik ja annustamisskeemi vastavalt kohandada, säilitades sama raviintervalli.

Kardiotoksilisus

Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame funktsiooni, eriti patsientide puhul, kellel on kõrge kardiotoksilisuse risk. Kardiomiopaatia tunnuste või sümptomite tekkimisel tuleb patsiendil ravi Vyxeosega lõpetada, välja arvatud, kui sellest saadav kasu ületab riske (vt lõik 4.4).

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens 60 ml/min kuni 89 ml/min Cockcroft-Gaulti valemi järgi [C-G]) või mõõduka (kreatiniini kliirens 30 ml/min kuni 59 ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Vyxeose kasutamise kohta raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 15 ml/min kuni 29 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel kogemused puuduvad. Vyxeost võib kasutada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab sellega seotud riske (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Patsientidel, kelle bilirubiinitase on 50 µmol/l või madalam, ei ole annuse kohandamine vajalik. Vyxeose kasutamise kohta patsientidel, kellel on maksafunktsiooni kahjustuse tõttu bilirubiinitase üle 50 µmol/l, kogemused puuduvad. Vyxeost võib kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab sellega seotud riske (vt lõik 4.4).

Eakad

Eakatel (≥ 65 aastat) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Vyxeose ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vyxeos on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks. Seda ei tohi manustada intramuskulaarselt, intratekaalselt ega subkutaanselt.

Vyxeost manustatakse intravenoosse infusiooni teel 90 minuti jooksul. Hoolikalt tuleb vältida ekstravasatsiooni, et vältida koe nekroosi tekkimist.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Varem esinenud tõsist ülitundlikkust toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Muud daunorubitsiini ja/või tsütarabiini sisaldavad ravimid

Vyxeosid ei tohi asendada ega vahetada teiste daunorubitsiiniga ja / või tsütarabiiniga seotud toodetega. Farmakokineetiliste parameetrite oluliste erinevuste tõttu erinevad soovitud Vyxeose annuse ja annustamisskeemi määramiseks daunorubitsiinvesinikkloriidi süstelahuse, tsütarabiini süstelahuse, liposomaalse daunorubitsiinsitraadi süstelahuse ja liposomaalse tsütarabiini süstelahuse omadest. Annustamisviigade vältimiseks tuleb enne manustamist kontrollida ravimpreparaadi nimetust ja annust.

Raske müelosupressioon

Pärast Vyxeose raviannuse manustamist on patsientidel täheldatud rasket müelosupressiooni (sealhulgas surmaga lõppevaid infektsioone ja verejookse). Vyxeosega ravitavatel patsientidel on esinenud tõsiseid või surmaga lõppenud verejookse, sealhulgas surmaga lõppenud kesknärvisüsteemi

verejookse seoses raske trombotsütopeeniaga. Ravieelselt tuleb hinnata vererakkude arve ja patsiente tuleb ravi ajal Vyxeosega hoolikalt hinnata müelosupressioonist põhjustatud võimalike kliiniliste tüsistuste suhtes. Vyxeose pika poolväärtusaja tõttu vereplasmas võib kuluda ANC ja trombotsüütide taastumisele palju aega ning see võib vajada täiendavat jälgimist.

Sügava neutropeenia ajal võib manustada profülaktilisi ravimeid infektsioonide ennetamiseks (sealhulgas antibakteriaalseid, viirusvastaseid ravimeid, seenevastaseid ravimeid) kuni ANC taastumiseni 500/µl või kõrgemal tasemel. Müelosupressiivsete tüsistuste tekkimisel tuleb kasutada sobivaid toetavaid meetmeid, nt infektsioonivastaseid ravimeid, kolooniaid stimuleerivaid faktoreid, vereülekanndeid. Vererakkude arve tuleb regulaarselt jälgida kuni nende taastumiseni (vt lõik 4.8).

Kardiotoksilisus

Antratsükliinraviga kaasnev teadaolev risk on kardiotoksilisus. Daunorubitsiini põhjustatud kardiotoksilisust võib suurendada varasem ravi antratsükliinidega (sealhulgas patsientidel, kes on varem saanud doksorubitsiini või daunorubitsiinvesinikkloriidi maksimaalsetes soovitatavates kumulatiivsetes annustes), olemasolev südamehaigus (sealhulgas südamefunktsiooni kahjustus), varasem mediastiinumi kiiritusravi või samaaegne kardiotoksiliste ravimite kasutamine.

Mitteliiposomaalse daunorubitsiini kumulatiivset kogumust üle 550 mg/m² on seostatud ravist põhjustatud südame paispuudulikkuse esinemissageduse suurenemisega. See ülempiir näib olevat madalam (400 mg/m²) patsientide puhul, kes said mediastiinumi kiiritusravi. Vyxeose kumulatiivset annuse seost kardiotoksilisuse tekkimise riskiga ei ole kindlaks määratud. Daunorubitsiini kumulatiivset kogukontsentratsiooni on kirjeldatud tabelis allpool.

Tabel 1. Daunorubitsiini kumulatiivne kontsentratsioon Vyxeose iga ravikuuri korral

Ravi	Daunorubitsiini annuse kohta	Annuste arv ravikuuri jooksul	Daunorubitsiini ravikuuri jooksul
Esimene induktsioon	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Teine induktsioon	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Iga konsolideeriv ravi	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Soovitatav on teha ravieelne südame hindamine elektrokardiogrammiga (EKG) ja mitmeväravalise radionukliidangiograafia (*multi-gated radionuclide angiography*, MUGA) uuringuga või ehokardiograafiaga (ECHO), eelkõige patsientidel, kellel on kardiotoksilisuse suurenemise riskitegureid. Südamefunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida.

Südamefunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb ravi Vyxeosega lõpetada, välja arvatud, kui ravi alustamise või jätkamisega saavutatav kasu ületab sellega kaasnevat riski (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Hoiatus seoses raseduse / fertiilses eas naistega

Patsientidel tuleb soovitada Vyxeose saamise ajal rasestumist vältida. Meespatsiendid ja fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast Vyxeose viimase annuse saamist efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Daunorubitsiini ja tsütarabiini kasutamisel on esinenud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi reaktsioone.

Mõõdukate ülitundlikkussümptomite (nt mõõdukas lööve, õhetus, kerge düspnoe, ebamugavustunne rindkeres) tekkimisel tuleb ravi lõpetada. Tuleb manustada intravenoosset difenhüdramiini (20...25 mg või samaväärne) ja intravenoosset deksametasooni (10 mg). Infusiooni ei tohi uuesti alustada. Patsiendi uuesti ravimisel tuleb Vyxeost manustada samas annuses ja sama kiirusega ning koos eelravimitega.

Raskete/eluohlike ülitundlikkussümptomite korral (nt ravi vasopressoriga vajav hüpotensioon, angioödeem, bronhodilatatsioonravi vajav respiratoorne distress, generaliseerunud nõgestõbi) tuleb ravi lõpetada. Tuleb manustada intravenooset difenhüdramiini (20...25 mg) ja deksametasooni (10 mg) ning lisada epinefriini (adrenaliini) või bronhodilataatoreid, kui see on näidustatud. Mitte alustada infusiooni uuesti ja ravi mitte korrata. Ravi Vyxeosega tuleb alatiseks lõpetada. Patsiente tuleb jälgida kuni sümptomite kadumiseni (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Koenekroos

Daunorubitsiini on seostatud paikse koenekroosi tekkimisega ravimi ekstravasatsiooni kohal. Vyxeose kliinilistes uuringutes tekkis ühel juhul ekstravasatsioon, kuid nekroosi ei täheldatud. Vyxeose manustamisel tuleb hoolikalt vältida ravimi ekstravasatsiooni. Vyxeost võib manustada ainult intravenooselt. Mitte manustada intramuskulaarselt, intratekaalselt ega subkutaanselt (vt lõik 4.2).

Maksa- ja neerufunktsiooni hindamine

Maksa- või neerukahjustus võib suurendada daunorubitsiini ja tsütarabiiniga seotud toksilisuse riski. Enne Vyxeose manustamist ja perioodiliselt ravi ajal on soovitatav hinnata traditsiooniliste kliiniliste laborianalüüsidega maksa- ja neerufunktsiooni. Vyxeose kasutamisega patsientidel, kelle ravieelne seerumi bilirubiinitase on üle 50 µmol/l või kellel on raske neerukahjustus (kreatiiniini kliirens alla 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigus, kogemused puuduvad. Vyxeost võib kasutada raske maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab kaasnevaid riske (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed analüüsid

Vyxeos võib kutsuda esile sekundaarse hüperurikeemia seoses leukeemiarakkude kiire lüüsisiga. Tuleb jälgida vere kusihappetasemeid ja hüperurikeemia tekkimisel alustada sobivat ravi.

Anamneesis Wilsoni tõbi või muu vasega seotud häire

Üks vial sisaldab 100 mg vaskglükonaati, mis vastab 14 mg puhtale vasele. Vyxeost võib kasutada patsientidel, kellel on esinenud Wilsoni tõbe või muud vasega seotud häiret, ainult sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab kaasnevaid riske (vt lõik 6.1). Ägeda vasemürgistuse tunnuste või sümptomite korral tuleb patsiendil ravi Vyxeosega lõpetada.

Immunosupressiivsed toimed / suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele

Elusviiruste või nõrgestatud elusviirustega vaktsiinide manustamine keemiaravi ravimite tõttu nõrgenenud immuunsusega patsientidele võib kutsuda esile tõsiseid või surmaga lõppevaid infektsioone. Vyxeost saavate patsientide vaktsineerimist elusvaktsiiniga tuleb vältida. Surmatud või inaktiveeritud viirustega vaktsiine võib manustada; kuid immuunvastus neile vaktsiinidele võib olla vähenenud.

Seedetrakti limaskestapõletik ja kõhulahtisus

Tuleb võtta arvesse, et intensiivse keemiaraviga sageli kaasnev seedetrakti limaskestapõletik ja/või kõhulahtisus võib samal ajal võetavate suukaudsete ravimite imendumist oluliselt mõjutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vyxeose koostoimeid ei ole uuritud. Daunorubitsiini ja tsütarabiini manustamine Vyxeose liposomaalse ravimvormina eeldatavalt vähendab koostoimete tekkimise võimalust, sest daunorubitsiini ja tsütarabiini süsteemsed vaba ravimi kontsentratsioonid on palju väiksemad kui mitteliposomaalse preparaadina manustamisel.

Kardiotoksilised ained

Kardiotoksiliste ainete samaaegne kasutamine võib suurendada kardiotoksilisuse riski. Vyxeose kasutamine patsientidel, kellele on varem manustatud doksorubitsiini, suurendab kardiotoksilisuse riski (vt lõik 4.4). Vyxeost võib manustada kombinatsioonis teiste kardiotoksiliste ainetega ainult patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgimisel.

Hepatotoksilised ained

Hepatotoksilised ravimid võivad kahjustada maksafunktsiooni ja suurendada toksilisust. Kuna daunorubitsiini metaboliseeritakse maksas, võivad samaaegselt kasutatavate ravimite poolt maksafunktsioonis esilekutsutud muutused mõjutada Vyxeose metabolismi, farmakokineetikat, terapeutilist efektiivsust ja/või toksilisust (vt lõik 5.2). Vyxeose manustamisel koos hepatotoksiliste ainetega tuleb maksafunktsiooni sagedamini jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peaksid ravi ajal Vyxeosega rasestumist vältima. Fertiilses eas naised peavad kasutama enda või oma meespartneri ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naised võivad saada ravi vaid sel juhul, kui rasedus on välistatud.

Fertiilses eas naistel tuleb teha enne ravi alustamist Vyxeosega rasedustest. Fertiilses eas seksuaalpartneritega mehed ning naised peavad kasutama ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast Vyxeose viimase annuse võtmist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Vyxeose kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsete ja Vyxeose toimemehhanismi põhjal ei tohi seda kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui naise kliiniline seisund vajab ravi ning sellega on põhjendatud potentsiaalne risk lootele (vt lõik 5.3).

Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub Vyxeose kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele. Raseduse ajal ravi saanud emade lootel ja vastsündinul on igal juhul soovitatav teha kardioloogiline uuring ja jälgida vererakkude arvu.

Imetamine

Ei ole teada, kas Vyxeos eritub rinnapiima. Kuna Vyxeos võib imetatavatel lastel potentsiaalselt tõsisemaid kõrvaltoimeid põhjustada, on emadel soovitatav ravi ajaks Vyxeosega imetamine katkestada.

Fertiilsus

Loomadel saadud leidude põhjal võib ravi Vyxeosega kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vyxeos mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Vyxeose kasutamisel on esinenud kurnatust ja peeringlust. Seepärast on soovitatav olla autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid ülitundlikkus, sealhulgas lööve (66,9%), febrilne neutropeenia (63,5%), turse (52,3%), kõhulahtisus/koliit (49,9%), mukosiit (49,9%), kurnatus (46,4%), lihas-skeleti valu (44,5%), kõhuvalu (36,3%), isu vähenemine (33,9%), köha (33,9%), peavalu (32,3%), külmavärinad (31,2%), arütmia (30,4%), palavik (26,9%), unehäired (25,1%) ja hüpotensioon (23,7%).

Kõige tõsisemad ja kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid infektsioon (58,7%), kardiotoksilisus (18,7%) ja verejooks (13,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelis on kõrvaltoimed esitatud kategooriate järgi kesksetes kliinilistes uuringutes täheldatud suurima esinemissagedusega.

Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. 3. kuni 5. astmes esinevate kõrvaltoimete liigitamiseks on USA Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute, NCI*) põhjalik loend USA Riikliku Vähiinstituudi üldised terminoloogilised kriteeriumid (*National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*). Toksilisus hinnatakse kergeks (1. aste), mõõdukaks (2. aste), raskeks (3. aste) või eluohtlikuks (4. aste) olenevalt asjaomase organsüsteemiga seotud konkreetsetest parameetritest. Mõne kriteeriumi puhul tähistab paratamatut surm (5. aste).

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes Vyxeosega ravitavatel patsientidel (n = 375) esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed/ esinemissagedus (%)	3. kuni 5. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage Infektsioon (78,1)	Väga sage Infektsioon (58,7)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage Febriilne neutropeenia (63,5) Sage Trombotsütopeenia (4,5) Neutropeenia (3,7) Aneemia (3,2)	Väga sage Febriilne neutropeenia (62,4) Sage Trombotsütopeenia (3,7) Neutropeenia (3,5) Aneemia (2,1)
Immuunsüsteemi häired	Väga sage Ülitundlikkus (sealhulgas lööve) (66,9)	Sage Ülitundlikkus (sealhulgas lööve) (9,1)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Tuumori lüüsi sündroom (7,5)	Sage Tuumori lüüsi sündroom (2,7)
Psühhiaatrilised häired	Väga sage Unehäired (25,1) Ärevus (17,3) Deliirium (15,5)	Sage Deliirium (2,4) Aeg-ajalt Unehäired (0,5)
Närvisüsteemi häired	Väga sage Peavalu (32,3) Pearinglus (23,2)	Sage Peavalu (1,1) Aeg-ajalt Pearinglus (0,8)
Silma kahjustused	Väga sage Nägemise halvenemine (10,4)	Aeg-ajalt Nägemise halvenemine (0,3)
Südame häired	Väga sage Kardiotoksilisus (72) Arütmia ^a (30,4) Valu rindkeres (17,6)	Väga sage Kardiotoksilisus (18,7) Sage Arütmia ^a (4,3) Valu rindkeres (1,9)
Vaskulaarsed häired	Väga sage Verejooks (69,1) Hüpotensioon (23,7) Hüpertensioon (17,3)	Väga sage Verejooks (13,1) Sage Hüpertensioon (6,9) Hüpotensioon (4,5)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed/ esinemissagedus (%)	3. kuni 5. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus (%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage Düspnoe (36,5) Kõha (33,9) Pleuraefusioon (13,9)	Väga sage Düspnoe (13,1) Aeg-ajalt Pleuraefusioon (0,8)
Seedetrakti häired	Väga sage Iiveldus (51,7) Kõhulahtisus/koliit (49,9) Mukosiit (49,9) Kõhukinnisus (42,7) Kõhuvalu (36,3) Isu vähenemine (33,9) Oksendamine (27,7) Sage Düspepsia (9,6)	Sage Kõhulahtisus/koliit (6,1) Kõhuvalu (2,9) Mukosiit (2,1) Isu vähenemine (1,6) Kõhukinnisus (1,1) Iiveldus (1,1) Aeg-ajalt Düspepsia (0,5) Oksendamine (0,3)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage Sügelus (17,3) Hüperhidroos (10,1) Sage Öine higistamine (8,3) Alopeetsia (3,2) Aeg-ajalt Palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom (0,8)	Aeg-ajalt Hüperhidroos (0,3)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage Lihaskoe valu (44,5)	Sage Lihaskoe valu (5,1)
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage Neerupuudulikkus (10,4)	Sage Neerupuudulikkus (6,4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Turse (52,3) Kurnatus (46,4) Külmavärinad (31,2) Palavik (29,6)	Väga sage Kurnatus (10,4) Sage Palavik (3,2) Turse (2,7) Aeg-ajalt Külmavärinad (0,3)

^a Arütmia terminirühma kuuluvad kodade virvendus ja bradükardia ning kõige sagedamini esinenud arütmia oli tahhükardia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Vyxeose kasutamisel tekkiva neutropeenia tõttu olid igat liiki infektsioonid väga sagedased kõrvaltoimed. Kliiniliste uuringute populatsioonis olid kõige sagedamini esinenud tõsised infektsiooniga seotud kõrvaltoimed kopsupõletik, sepsis ja baktereemia. Infektsiooniga seotud nähtude esinemissagedus oli 78,1%; mittetõsiste infektsiooniga seotud nähtude esinemissagedus oli 73,1%, tõsiste infektsiooniga seotud nähtude esinemissagedus oli 28,5%; ravi katkestamist põhjustanud infektsioonide esinemissagedus oli 0,5%. Surmaga lõppenud infektsioonide esinemissagedus oli 6,9%. Surmaga lõppenud infektsioonid olid sepsis ja kopsupõletik (vt lõik 4.4).

Verejooks

Vyxeose kasutamisel esinenud trombotsütoopenia tõttu tekkis kliinilistes uuringutes mitmesuguseid verejooksunähte. Kõige sagedam verejooksunäht oli ninaverejooks, millest enamikku tõsisteks ei loetud (29,1%). Verejooksunähtude esinemissagedus oli 69,1%; mittetõsiste verejooksunähtude esinemissagedus oli 67,2%, tõsiste verejooksunähtude esinemissagedus oli 5,6%; ravi katkestamist põhjustanud verejooksude esinemissagedus oli 0. Surmaga lõppenud verejooksude esinemissagedus oli 2,1%. Vyxeosega ravitavatel patsientidel on esinenud seoses raske trombotsütoopeniaga tõsiseid või surmaga lõppenud verejookse, sealhulgas surmaga lõppenud kesknärvisüsteemi verejookse (vt lõik 4.4).

Kardiotoksilisus

Vyxeose kliinilistes uuringutes täheldati kardiotoksilisust. Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed olid väljutusfraktsiooni langus ja südame paispuudulikkus. Kardiotoksilisus on antratsükliinraviga kaasnev teadaolev risk. Kõigi kardiotoksilisuse nähtude esinemissagedus oli 72,0%; mittetõsiste kardiotoksilisuse nähtude esinemissagedus oli 68,5%, tõsiste kardiotoksilisuse nähtude esinemissagedus oli 9,1%; ravi katkestamist põhjustanud kardiotoksilisuse esinemissagedus oli 0,5%. Surmaga lõppenud kardiotoksilisuse nähtude esinemissagedus oli 0,5%. Südame seiskumisest teatati surmaga lõppenud nähuna; patsiendil tekkisid trombotsütoopenia ja neutropeenia, mis aitasid kaasa südame seiskumisele (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkusreaktsioonid olid Vyxeose kliinilistes uuringutes väga sagedad kõrvaltoimed. Kõige sagedamini tekkinud ülitundlikkusega seotud kõrvaltoime oli lööve, mille juhud ei olnud enamasti tõsised (38,9%). Kõikide ülitundlikkusega seotud nähtude esinemissagedus oli 66,9%; mittetõsiste ülitundlikkusega seotud nähtude esinemissagedus oli 66,4%, millest 38,9% olid lööbed; tõsiste ülitundlikkusega seotud nähtude esinemissagedus oli 1,1%; ravi katkestamist põhjustanud ülitundlikkuse esinemissagedus oli 0. Surmaga lõppenud ülitundlikkusega seotud nähtude esinemissagedus oli 0 (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravi kohta patsientidel spetsiaalsed kogemused puuduvad. Üleannustamise korral võib eeldada Vyxeosega seostatavate kõrvaltoimete ägenemist ja kuni patsiendi paranemiseni tuleb teha toetavat ravi (sealhulgas infektsioonivastast ravi, vere ja trombotsüütide ülekandeid, kolooniat stimuleerivaid faktoreid ja vajaduse korral intensiivravi). Patsienti tuleb aja jooksul hoolikalt jälgida kardiotoksilisuse tunnuste suhtes ja anda kliinilise näidustuse korral sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajavastased ained, kasvajavastaste ainete kombinatsioonid.
ATC-kood: L01XY01.

Toimemehhanism

Vyxeos on daunorubitsiini ja tsütarabiini fikseeritud annustes kombinatsiooni liposomaalne preparaat moolide arvu suhtega 1:5. Moolide arvu suhtega 1:5 saavutati *in vitro* ja *in vivo* ägeda müeloidleukeemia korral kasvajavastase aktiivsuse maksimaalne sünergia.

Daunorubitsiinil on antimitootiline ja tsütotoksiline aktiivsus, mis saavutatakse DNA-ga komplekside moodustamise teel, topoisomeraas II aktiivsuse inhibeerimise, DNA polümeraasi aktiivsuse

inhibeerimise, geeniekspressiooni regulatsiooni mõjutamise ja DNA-d kahjustavate vabade radikaalide produtseerimise teel.

Tsütarabiin on rakutsükli faasi suhtes spetsiifiline kasvavastane aine, mis toimib rakkudele ainult rakujagunemise käigus S-faasis. Raku sees muundub tsütarabiin aktiivseks metaboliidiks tsütarabiin-5-trifosfaadiks (ara-CTP). Toimemehhanismi ei ole täielikult välja selgitatud, kuid on tõenäoline, et ara-CTP peamine toime seisneb DNA sünteesi inhibeerimises. Tsütarabiini inkorporeerimisega DNA ja RNA koostisse võib samuti selgitada ravimi tsütotoksilisi toimeid. Tsütarabiin on söötmes tsütotoksiline paljunevatele imetajarakkudele.

Vyxeose liposoomidel on pärast intravenooset infusiooni pikem plasma poolväärtusaeg, kuna üle 99% daunorubitsiini ja tsütarabiini vereplasmas on liposoomidesse kapseldunud. Vyxeos viib leukeemiarakkudesse pikema aja jooksul daunorubitsiini ja tsütarabiini sünergilise kombinatsiooni. Loomadel saadud andmete põhjal Vyxeose liposoomid akumuluvad ja jäävad suurtes kontsentratsioonides luuüdidesse püsima ning sealt saavad eeskätt leukeemiarakud neid intaktselt aktiivselt omastada. Leukeemiaga hiirtel omastavad leukeemiarakud liposoomi suuremal määral kui normaalsed luuüdirakud. Pärast omastamist Vyxeose liposoomid lagunevad, vabastades daunorubitsiini ja tsütarabiini rakusisesesse keskkonda, mis võimaldab ravimitel avaldada oma sünergilist kasvavastast aktiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vyxeose efektiivsust kõrge riskiga ägeda müeloidleukeemia ravis hinnati ühes kontrollrühmaga uuringus.

Uuring 301 ravimata kõrge riskiga ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel

Uuring 301 oli III faasi randomiseeritud, mitmekeskuseline, avatud, paralleelrühmadega paremus uuring, milles hinnati Vyxeost võrreldes tsütarabiini ja daunorubitsiini standardse kombinatsiooniga (7+3) 309 patsiendil vanuses 60 kuni 75 aastat, kellel oli ravimata kõrge riskiga äge müeloidleukeemia. Uuringusse kaasati ägeda müeloidleukeemia järgmiste alatüüpidega patsiente: raviga seotud äge müeloidleukeemia (*therapy-related acute myeloid leukaemia*, t-AML), müelodüsplastilise sündroomi tüüpi äge müeloidleukeemia (*myelodysplastic syndrome acute myeloid leukaemia*, MDS AML) ja kroonilise müelomonotsüütleukeemia tüüpi äge müeloidleukeemia (*chronic myelomonocytic leukaemia acute myeloid leukaemia*, CMMoL AML), kellel oli enne ägedaks müeloidleukeemiaks üleminekut dokumenteeritud müelodüsplastiline sündroom või krooniline müelomonotsüütleukeemia, ning esmane äge müeloidleukeemia müelodüsplaasiale iseloomulike karüotüübi muutustega (WHO 2008. aasta kriteeriumite järgi).

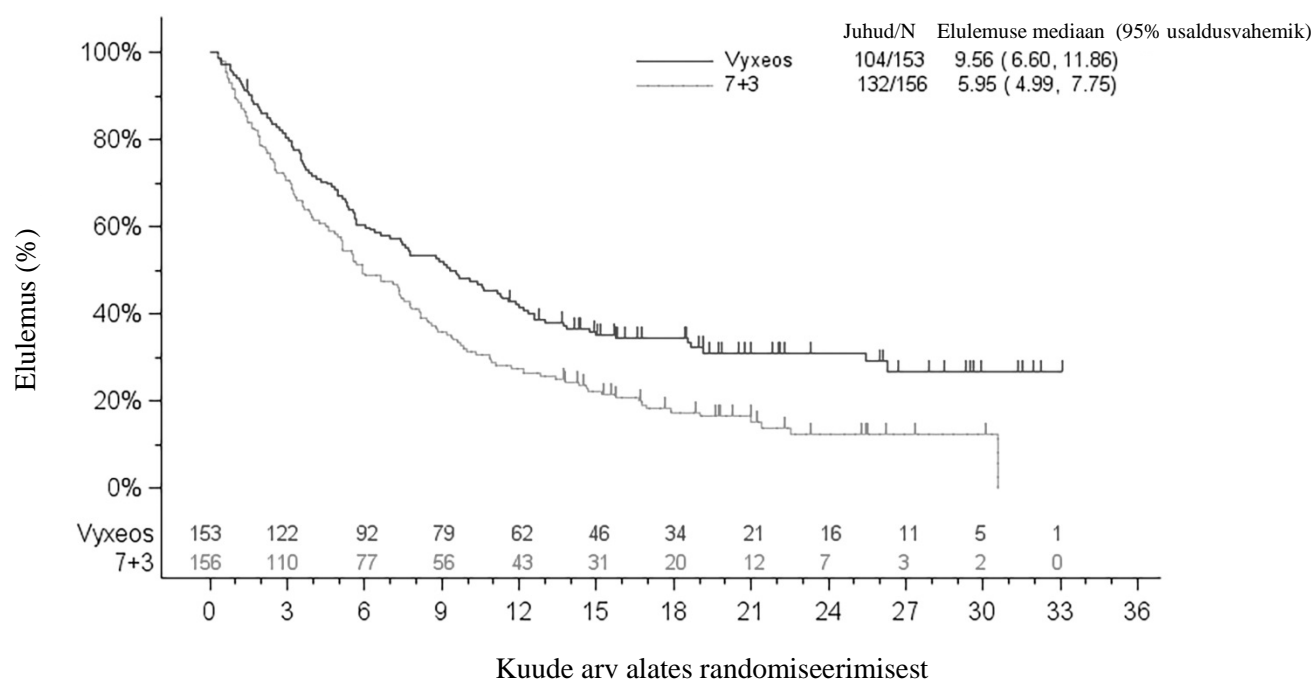
Uuring koosnes 2 faasist: 1) ravifaas, mille jooksul patsiendid said kuni 2 induktsioonravi ja 2 konsolideeriva ravi kuuri, ja 2) järelkontrolli faas, mis algas 30 päeva pärast viimast induktsioonravi või konsolideeriva ravi kuuri ning jätkus kuni 5 aasta möödumiseni randomiseerimisest. Patsientide manustatavate induktsioonravi ja konsolideeriva ravi kuuride arv sõltus täieliku ravivastuse (*Complete Response*, CR) või mittetäieliku paranemisega täieliku ravivastuse (*Complete Response with incomplete recovery*, CRi) saavutamisest, mida kinnitati luuüdi hindamise teel. Ainult kliinilistes uuringutes manustati Vyxeost 100 ühikut/m² ööpäevas (vastab 44 mg/100 mg/m²-le) intravenoosselt 90 minuti jooksul esimese induktsioonravi 1., 3. ja 5. päeval ja teist induktsioonravi vajavatel patsientidel 1. ja 3. päeval. Patsientidele, kellel ei saavutatud esimese induktsioonraviga täielikku ravivastust või mittetäieliku paranemisega täielikku ravivastust, oli teine induktsioonravi väga soovitatav ning see oli kohustuslik patsientidele, kellel saavutati blastide osakaalu vähenemine rohkem kui 50%. Konsolideeriva keemiaravi asemel või selle järel lubati remissioonijärgset ravi hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisega (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Konsolideerivates ravikuurides vähendati ainult kliinilistes uuringutes Vyxeose annus 65 ühikuni/m² ööpäevas (vastab 29 mg/65 mg/m²-le) 1. ja 3. päeval. Ravirühmas 7+3 oli esimeseks induktsioonraviks tsütarabiin 100 mg/m² ööpäevas 1. kuni 7. päeval pideva infusioonina ja daunorubitsiin 60 mg/m² ööpäevas 1., 2. ja 3. päeval ning teise induktsioonravi ja konsolideeriva ravi tsütarabiini annustati 1. kuni 5. päeval ja daunorubitsiini 1. ja 2. päeval.

153 patsienti randomiseeriti Vyxeose rühma ja 156 patsienti randomiseeriti 7+3 kontrollrühma. Randomiseeritud patsientide mediaanne vanus oli 68 (vahemikus 60...75 aastat), 61% olid mehed ja 88%-l oli jõudluse staatus ECOG-i järgi 0...1. Ravi algul oli 20%-l t-AML, 54% -l oli äge müeloidleukeemia sellele eelnenud hematoloogilise häirega ja 25%-l oli *de novo* äge müeloidleukeemia müelodüsplaasiaga seotud tsütogeneetiliste kõrvalekalletega; 34%-l oli müelodüsplastilist sündroomi varem ravitud hüpometüüliva ainega; 54%-l oli ebasoodne kariotüüp. Uuringurühmad olid demograafiliste andmete ja haiguse ravieelsete iseärasuste poolest üldiselt tasakaalus. 15%-l (43/279) testitud patsientidest tuvastati FLT3 mutatsioon ja 9%-l (25/283) testitud patsientidest tuvastati NPM1 mutatsioon.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida mõõdeti alates randomiseerimise kuupäevast kuni surmani mis tahes põhjusel. Tõestati Vyxeose paremust ravikavatsusliku populatsiooni üldisele elulemusele võrreldes võrdlusraviskeemiga 7+3 (joonis 1). Vyxeose ravirühmas oli mediaanne elulemus 9,56 kuud võrreldes 5,95 kuuga 7+3 ravirühmas (riskisuhe = 0,69, 95% usaldusvahemik = 0,52, 0,90, kahepoolse logaritmilise astak testi $p = 0,005$).

Hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise üldine sagedus oli Vyxeose rühmas 34% (52/153) ja kontrollrühmas 25% (39/156).

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver, ravikavatsuslik populatsioon



Tabel 4. Uuringu 301 efektiivsusealased tulemused

	Vyxeos N = 153	7+3 N = 156
Üldine elulemus		
Mediaanne elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik)	0,69 (0,52, 0,90)	
p-väärtus (kahepoolne) ^a	0,005	
Juhtudeta elulemus		

	Vyxeos N = 153	7+3 N = 156
Mediaanne elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik)	0,74 (0,58, 0,96)	
p-väärtus (kahepoolne) ^a	0,021	
Täieliku ravivastuse esinemissagedus		
Täielik ravivastus, n (%)	57 (37)	40 (26)
Tõenäosuste suhe (95% usaldusvahemik)	1,69 (1,03, 2,78)	
p-väärtus (kahepoolne) ^b	0,040	
Täielik ravivastus (CR) + mittetäieliku paranemisega täielik ravivastus (CRi), n (%)	73 (48)	52 (33)
Tõenäosuste suhe (95% usaldusvahemik)	1,77 (1,11, 2,81)	
p-väärtus (kahepoolne) ^b	0,016	

Lühendid: CR = täielik ravivastus; CRi = mittetäieliku paranemisega täielik ravivastus

^a stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus stratifitseerimisel vanuse ja ägeda müeloidleukeemia alattüübi järgi

^b stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli testi p-väärtus stratifitseerimisel vanuse ja ägeda müeloidleukeemia alattüübi järgi

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Vyxeosega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ägeda müeloidleukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vyxeosena manustatava daunorubitsiini ja tsütarabiini farmakokineetikat uuriti täiskasvanud patsientidel, kellele manustati 44 mg/m² daunorubitsiini ja 100 mg/m² tsütarabiini 90-minutilise intravenoosse infusioonina 1., 3. ja 5. päeval. Kummagi ravimi farmakokineetika põhines üldistel plasmakontsentratsioonidel (s.t kapseldatud ja kapseldamata ravim kokku). Pärast 5. päeval manustatud annust oli daunorubitsiini keskmine (variatsioonikoefitsiendi %) maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 26,0 (32,7%) mikrogrammi/ml ja tsütarabiinil 62,2 (33,7%) mikrogrammi/ml. Keskmine (variatsioonikoefitsiendi %) kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) daunorubitsiini ühe annustamisintervalli jooksul oli 637 (38,4%) mikrogrammi.h/ml ja tsütarabiinil 1900 (44,3%) mikrogrammi.h/ml.

Daunorubitsiini ja tsütarabiini manustamisel Vyxeose komponentidena näib nende jaotumine kudedes ja eritumismäär sõltuvat liposoomidest; seega, kuigi mitteliposomaalsetel preparaadidel on tunduvalt erinev kliirens (CL), jaotumismaht (V) ja lõplik poolväärtusaeg (t_{1/2}), Vyxeose puhul need farmakokineetilised parameetrid ühtlustuvad.

Akumulatsiooni suhe oli daunorubitsiini puhul 1,3 ja tsütarabiini puhul 1,4. Vahemikus 1,3 mg/3 mg m² kohta kuni 59 mg/134 mg m² kohta (0,03- kuni 1,3-kordne heakskiidetud soovitatud annus) ajast sõltuva kineetika kohta ega annusega proportsionaalsusest olulise kõrvalekaldumise kohta tõendeid ei olnud.

Jaotumine

Daunorubitsiini jaotumismaht on 6,6 l (36,8%) ja tsütarabiinil 7,1 l (49,2%). Seondumist plasmavalkudega ei hinnatud.

Metabolism ja biotransformatsioon

Sarnaselt mitteliiposomaalsele daunorubitsiinile ja tsütarabiinile metaboliseeruvad nii daunorubitsiin kui ka tsütarabiin kehas ulatuslikult pärast Vyxeose liposoomidest vabanemist. Daunorubitsiini katalüüsivad põhiliselt hepaatiline ja mittehepaatiline aldoketoreduktaas ja karboniülreduktaas aktiivseks metaboliidiks daunorubitsinooliks. Tsütarabiini metaboliseerib tsütidiindeaminaas inaktiivseks metaboliidiks 1-β (beeta)-D-arabinofuranosüüluratsiiliks (AraU). Erinevalt mitteliiposomaalsest daunorubitsiinist ja tsütarabiinist, mis metaboliseeruvad kiiresti vastavateks metaboliitideks, on daunorubitsiin ja tsütarabiin pärast Vyxeose manustamist liposoomidesse kapseldunud vabad alused. Vyxeost 100 ühikut/m² (vastab 44 mg/m² daunorubitsiinile ja 100 mg/m² tsütarabiinile) 1., 3. ja 5. päeval saanud 13 kuni 26 patsiendi plasmakontsentratsiooni ja aja profiilide kohaselt on metaboliidi:lähteravimi keskmise AUC_{viimane} suhe daunorubitsinooli ja AraU puhul daunorubitsiini ja tsütarabiiniga vastavalt 1,79% ja 3,22%; mis on madalam kui tavaliselt mitteliiposomaalsete preparaatide puhul: ~40...60% daunorubitsinool:daunorubitsiin ja ~80% AraU:tsütarabiin. Metaboliidi:lähteravimi madalamad suhted pärast Vyxeose manustamist näitavad, et enamuse kogu vereringes sisalduvast daunorubitsiinist ja tsütarabiinist on Vyxeose liposoomides, kuhu ravimit metaboliseerivatele ensüümidele ligipääs puudub.

Eritumine

Vyxeoses on pikad poolväärtusajad (variatsioonikoefitsiendi %) nii daunorubitsiinil kui ka tsütarabiinil, vastavalt 31,5 tundi (28,5%) ja 40,4 tundi (24,2%), ning üle 99% vereplasmas sisalduvast daunorubitsiinist ja tsütarabiinist on liposoomidesse kapseldunud. Kliirens (variatsioonikoefitsiendi %) on daunorubitsiinil 0,16 l/h (53,3%) ja tsütarabiinil 0,13 l/h (60,2%).

Uriiniga eritub daunorubitsiini ja daunorubitsinoolina 9% daunorubitsiini manustatud annusest ning tsütarabiini ja AraU-na 71% tsütarabiini manustatud annusest.

Erirühmad

Vanus, sugu, rass, kehakaal, kehamassiindeks ja vere valgeliblede arv daunorubitsiini või tsütarabiini kogukontsentratsiooni kliiniliselt oluliselt ei mõjuta pärast annuse korrigeerimist keha pindalaga.

Lapsed

Lapspatientide kohta kogutud farmakokineetilised andmed on järelduste tegemiseks ebapiisavad.

Eakad

Vyxeose farmakokineetikat patsientidel vanuses > 85 aastat ei ole veel hinnatud. Andmed puuduvad.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kogu daunorubitsiini ja tsütarabiini farmakokineetika patsientidel, kelle bilirubiinisaldus oli ≤ 50 µmol/l, ei muutunud. Farmakokineetika patsientidel bilirubiinisaldusega üle 50 µmol/l ei ole teada.

Neerufunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, kasutades kliiniliste uuringute patsientide andmeid, ei täheldatud olemasoleva kerge või mõõduka neerukahjustusega (kerge puhul 60 ml/min ≥ kuni ≤ 89 ml/min kreatiini kliirens [CrCL] ja mõõduka puhul 30 ml/min ≥ kuni ≤ 59 ml/min kreatiini kliirens [CrCL]) patsientidel daunorubitsiini või tsütarabiini kliirensis olulisi erinevusi võrreldes ravieelselt normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (CrCL ≥ 90 ml/min). Raske neerukahjustuse (CrCL 15 ml/min ≥ kuni ≤ 29 ml/min, C-G) ja lõppstaadiumis neeruhaiguse potentsiaalne mõju Vyxeosena manustatava daunorubitsiini ja tsütarabiini farmakokineetikale ei ole teada (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Vyxeose korduvtoksilisust testiti kahetsüklilistes intravenoosse infusiooni toksilisuse uuringutes 28-päevase taastumisperioodiga, mis viidi läbi rottidel ja koertel. Vyxeose kõrvaltoimeid tekkis kõigi testitud annusetasemetel korral (süsteemsete kontsentratsioonide põhjal madal kuni puuduv ohutuspiir) ja need olid üldjuhul kooskõlas mitteliiposomaalse daunorubitsiini ja/või tsütarabiini teadaolevate kõrvaltoimetega ja olid põhiliselt seedetrakti ja hematoloogiliste toksilisustega seotud leiud. Kuigi neis

uuringutes võeti täheldatud haigestumiste ja suremuse tõttu arvesse ka kesknärvisüsteemi ja südameveresoonkonna parameetreid, ei olnud Vyxeose ohutusfarmakoloogia terviklikuks hindamiseks piisavalt teavet. Vyxeos sisaldab daunorubitsiini, millel on teadaolevalt sügav potentsiaalne kardiotoksilisus, ja tsütarabiini, mida seostatakse teadaolevalt kesknärvisüsteemile avalduvate toksilisustega.

Kantserogeensuse, mutageensuse ning reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole Vyxeosega läbi viidud.

Tsütarabiin küll ei ole kantserogeenne, kuid daunorubitsiin on võimalik kantserogeen, seega võib Vyxeos olla potentsiaalselt kantserogeenne. Daunorubitsiin ja tsütarabiin on mõlemad genotoksilised, seega võib Vyxeose kasutamisega kaasneda genotoksilisuse oht.

Ligikaudu 120 päeva möödumisel daunorubitsiini ühekordsest intravenoossest annusest (ligikaudu 1,7-kordne inimestel kasutatav annus mg/m² alusel) täheldati rottidel rinnanäärme kasvujate suurt esinemissagedust. Daunorubitsiin oli *in vitro* testides (Amesi test, V79 hamstrirakkude test) mutageenne ning *in vitro* (CCRF-CEM inimese lümfoblastid) ja *in vivo* (SCE määramine hiire luuüdis) testides klastogeenne.

Tsütarabiin oli *in vitro* testides mutageenne ning *in vitro* (kromosoomide kõrvalekalded ja SCE inimese leukotsüütides) ja *in vivo* (kromosoomide kõrvalekalded ja SCE määramine näriliste luuüdis, hiirte mikrotoomade test) testides klastogeenne. *In vitro* põhjustas tsütarabiin hamstri embrüorakkude ja roti H43 rakkude transformatsiooni.

Tsütarabiin oli meiootilistele rakkudele klastogeenne.

Daunorubitsiin ja tsütarabiin eraldi testituna olid loomkatsetes teratogeensed ja embrüotoksilised. Daunorubitsiin põhjustas ka koertel munandite atroofiat ja spermatotsüütide täielikku aplaasiat seemnetorukestest ning tsütarabiin hiirtel spermatosoidipea väärenguid. Tsütarabiini ühekordne annus tiinuse 14. päeval vähendas pre- ja postnataalset aju suurust ja põhjustas püsivat õppimisvõime kahjustust.

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamine on näidanud, et Vyxeos eeldatavalt ei ole keskkonnas potentsiaalselt püsiv, bioakumuleeruv või toksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Distearoüülfosfatidüülkoliin
Distearoüülfosfatidüülgütserool
Kolesterool
Vaskglükonaat
Trolamiin (pH korrigeerimiseks)
Sahharoos

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

2 aastat.

Valmistatud suspensiooni stabiilsus viaalis

Ravimi kasutusaegne keemili-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C säilitamisel püstiasendis. Kui pakendi avamise/ preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise /lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lahjendatud infusioonilahuse stabiilsus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsust on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Kui pakendi avamise/ preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise /lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult. Hoida püstiasendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml viaal (1. tüüpi klaas) punnkorgi (klorobutüülkummi) ja kaanega (alumiinium), sisaldab 44 mg daunorubiini ja 100 mg tsütarabiini.

Pakendis on kas 1, 2 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vyxeos on tsütotoksiline ravim. Tuleb järgida kohaldatavaid spetsiaalseid käsitsemis- ja hävitamisjuhiseid. Ravim on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada tsütotoksiliste ainete suhtes kehtivate kohalike nõuete kohaselt.

Valmistamisjuhised

- Määrake kindlaks konkreetse patsiendi kehapindalast sõltuv Vyxeose annus ja viaalide arv vastavalt lõigule 4.2.
- Võtke külmkapist välja vajalik arv Vyxeose viaale ja laske neil 30 minutit toatemperatuurini soojeneda (15 °C kuni 30 °C).
- Seejärel lisage iga viaali sisule 19 ml steriilset süstevett, kasutades selleks 20 ml süstalt, ja käivitage seejärel kohe 5-minutiline taimer.
- Keerutage viaali sisu ettevaatlikult 5 minutit, pöörates viaali iga 30 sekundi järel ettevaatlikult alaspidi.
- Mitte kuumutada, kasutada loksutit ega loksutada tugevalt.
- Pärast lahustamist jätta see 15 minutiks seisma.
- Valmistatud ravimi kontsentraat peab olema läbipaistmatu, purpurpunane homogeenne dispersioon, mis sisuliselt nähtavaid osakesi ei sisalda.
- Kui valmistatud ravimi kontsentraati kohe infusioonikotti ei lahjendata, hoidke seda külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 4 tundi.
- Vajaliku Vyxeose kontsentraadi mahu võib arvutada järgmise valemiga:
[vajalik maht (ml) = daunorubiini annus (mg/m²) x patsiendi kehapindala (m²)/2,2 (mg/ml)].
Kontsentraadi kontsentratsioon on 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubiini ja 100 mg/20 ml (5 mg/ml) tsütarabiini.

- Enne kontsentradi lahjendamiseks väljavõtmist pöörake iga viaali ettevaatlikult 5 korda alaspidi.
- Tõmmake viaali(de)st steriilse süstlaga aseptilisel meetodil Vyxeose kontsentradi arvatud maht ja kandke see infusioonikotti, mis sisaldab 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või 5% glükoosilahust. Viaali võib ravimit järele jääda. Kasutamata osa tuleb ära visata.
- Lahuse segamiseks keerake kotti ettevaatlikult alaspidi. Kontsentradi lahjendamisel saadakse sügavpurpurunane, poolläbipaistev, homogeenne dispersioon.
- Kui lahjendatud infusioonilahust kohe ei kasutata, võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi.
- Lahuse segamiseks pärast külmkapis hoidmist keerake kotti ettevaatlikult alaspidi.

Manustamisjuhised

- Mitte segada Vyxeost ega manustada seda infusioonina koos teiste ravimitega.
- Vyxeost tuleb manustada pideva intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul infusioonipumba abil keskse veenikateetri või perifeerselt sisestatud keskse kateetri kaudu. **Mitte kasutada sisefiltrit.**
- Pärast manustamist loputada liini naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

See ravim võib oma tsütotoksilise ja antimetaboolse aktiivsuse tõttu potentsiaalselt ohustada keskkonda, kutsudes esile potentsiaalseid toimeid reproduktiivsusele. Kõik lahjendamiseks ja manustamiseks kasutatavad materjalid tuleb hävitada kasvajakavastuste ainete äraviskamise suhtes kohaldatavate kohalike nõuete kohaselt. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele tsütotoksiliste ainete kohta.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1308/001 1 viaal
EU/1/18/1308/002 2 viaali
EU/1/18/1308/003 5 viaali

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

08/2018

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.