

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyxeos 44 mg/100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 44 mg daunorubisiinia ja 100 mg sytarabiinia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos sisältää 2,2 mg/ml daunorubisiinia ja 5 mg/ml sytarabiinia liposomeihin kapseloituna kiinteänä yhdisteenä molaarisessa suhteessa 1:5.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Violetti, kylmäkuivattu kakku.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vyxeos on tarkoitettu käytettäväksi aikuispotilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu aiempaan hoitoon liittyvä akuutti myeloinen leukemia (t-AML) tai joilla on AML yhdessä myelodysplasiaan liittyvien muutosten kanssa (AML-MRC).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vyxeos-hoidon saa aloittaa ja sen kulkua pitää seurata kemoterapeuttisten lääkevalmisteiden käytöstä kokemusta saaneen lääkärin valvonnan alaisena.

Vyxeos-valmistetta käytettäessä annostus on erilainen kuin daunorubisiini- ja sytarabiini-injektiota käytettäessä eikä sitä saa vaihtaa muihin daunorubisiinia ja/tai sytarabiinia sisältäviin valmisteihin (ks. kohta 4.4).

#### Annostus

Vyxeos-valmisteen annostus perustuu potilaan kehon pinta-alaan seuraavan annostusohjelman mukaisesti:

Hoito	Annostusohjelma
Ensimmäinen induktiohoito	daunorubisiini 44 mg/m <sup>2</sup> ja sytarabiini 100 mg/m <sup>2</sup> päivinä 1, 3 ja 5
Toinen induktiohoito	daunorubisiini 44 mg/m <sup>2</sup> ja sytarabiini 100 mg/m <sup>2</sup> päivinä 1 ja 3
Konsolidaatiohoito	daunorubisiini 29 mg/m <sup>2</sup> ja sytarabiini 65 mg/m <sup>2</sup> päivinä 1 ja 3

### Suositteltu annostusohjelma remission induktiovaiheessa

Vyxeos 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> -valmisteen suositettu annostusohjelma annettaessa laskimoon 90 minuutin pituisena infuusiona:

- Päivinä 1, 3 ja 5 induktiohoidon ensimmäisenä hoitokuurina.
- Päivinä 1 ja 3 induktiohoidon seuraavina kuureina tarpeen mukaan.

Seuraava induktiohoito voidaan antaa potilaille, joilla ei havaita sairauden etenemistä tai toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Useampi kuin yksi induktiohoito voidaan tarvita normaalilta näyttävän luuytimen saavuttamiseksi. Edellisen induktiohoidon jälkeisen toipumisen jälkeen tehtävällä luuydinnäytteen arvioinnilla päätetään, tarvitaanko toinen induktiohoito. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilas siitä hyötyy tai kunnes sairaus etenee, enintään kuitenkin 2 induktiohoidon ajan.

### Suositteltu annostusohjelma konsolidaativaiheessa

Ensimmäinen konsolidaatiosykli on annettava 5–8 viikkoa viimeisen induktion aloittamisesta.

Vyxeos-valmisteen suositettu annostusohjelma on 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup> annettaessa laskimoon 90 minuutin pituisena infuusiona:

- Päivinä 1 ja 3 konsolidaatiohoidon seuraavina kuureina tarpeen mukaan.

Konsolidaatiohoitoa suositellaan potilaille, jotka saavuttavat remission ja joiden absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on > 500/μl ja verihiutalemäärä on suurempi kuin 50 000/μl ja kun ei hyväksyttävissä olevaa toksisuutta esiinny. Seuraava konsolidaatiohoitokuuri voidaan antaa potilaille, joilla sairaus ei ole edennyt tai ei hyväksyttävissä olevaa toksisuutta ei ole ilmaantunut 5–8 viikon ajanjakson kuluessa ensimmäisen konsolidaatiohoidon aloittamisesta. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilas hyötyy siitä tai niin kauan kuin sairaus etenee, enintään kuitenkin 2 konsolidaatiohoidon ajan.

### Suosittelut annosmuutokset hoidon aikana

Potilaita on seurattava hematologisen vaikutuksen ja toksisuuksien varalta.

Antoa on lykättävä myöhemmäksi tai se on tarpeen mukaan lopetettava pysyvästi alla esitetyn mukaisesti.

Potilaille voidaan antaa esilääkitystä pahoinvointiin ja oksenteluun. Antihyperurikemiahoitoa on harkittava (esim. allopurinoli) ennen Vyxeos-hoidon aloittamista.

### *Yliherkkyys*

Lievien yliherkkyysoireiden (esim. lievä punoitus, ihottuma, kutina) ilmaantuessa hoito on lopetettava ja potilasta on valvottava tärkeiden elintoimintojen merkkejä seuraten. Hoito on aloitettava hitaasti uudelleen kun oireet ovat hävinneet puolittamalla infuusionopeus, ja potilaalle on annettava difenhydramiinia (20–25 mg) laskimoon sekä deksametasonia (10 mg) samoin laskimoon.

Keskivaikeiden yliherkkyysreaktioiden ilmaantuessa (esim. keskivaikea ihottuma, punoitus, lievä dyspnea, rintavaivat) hoito on lopetettava. Difenhydramiinia (20–25 mg tai vastaava) ja deksametasonia (10 mg) on annettava laskimoon. Infuusiota ei saa aloittaa uudelleen. Kun potilasta hoidetaan uudelleen, Vyxeos-valmistetta on annettava samaa annosta ja annosnopeutta käyttämällä, ja lisäksi on annettava esilääkitys.

Vaikeiden hengenvaarallisten yliherkkyysoireiden tapauksessa (esim. vasopressiohoitoa edellyttävä hypotensio, angioedeema, bronkodilaatiota edellyttävä hengitysvaikeus, yleistynyt urtikaria) hoito on lopetettava. Difenhydramiinia (20–25 mg) ja deksametasonia (10 mg) on annettava laskimoon, ja hoitoon on tarpeen mukaan liitettävä epinefriini (adrenaliini) tai bronkodilataattoreita. Infuusiota ei saa aloittaa uudelleen eikä hoitoa saa enää antaa. Vyxeos-hoito on pysyvästi lopetettava. Potilaita on seurattava kunnes oireet parantuvat (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### *Unohtunut annos*

Jos suunniteltu Vyxeos-annos jää väliin, annos on annettava mahdollisimman pian ja annosohjelmaa on muutettava sen mukaisesti hoitoväliä ylläpitäen.

### *Kardiotoksisuus*

Sydämen toiminnan arviointia suositellaan ennen hoidon aloittamista, etenkin potilaille, joilla on suuri riskikardiotoksisuudelle. Vyxeos-hoito on lopetettava potilailla, joille ilmaantuu kardiomyopatian merkkejä tai oireita elleivät hyödyt ole riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] 60 ml/min–89 ml/min Cockcroft Gault [C-G] -kaavan mukaan) tai keskivaikea (CrCL 30 ml/min to 59 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vyxeos-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL 15 ml/min–29 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole tietoa. Vyxeos-hoitoa saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ainoastaan jos siitä saatavat hyödyt ovat riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden bilirubiinitaso on alle 50 µmol/l tai sitä vastaava. Vyxeos-valmisteen käytöstä potilaille, joiden maksan vajaatoiminta aikaansaa yli 50 µmol/l :n bilirubiinitason, ei ole kokemusta. Vyxeos-hoitoa saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville ainoastaan jos siitä saatavat hyödyt ovat riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (≥65 vuotiaat) (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Vyxeos-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavissa.

### Antotapa

Vyxeos on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Ei saa antaa lihakseen, intratekaalisesti eikä ihon alle.

Vyxeos annetaan 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. On huolehdittava siitä, ettei ekstravasaatiota pääse tapahtumaan kudoksetuhoon riskin välttämiseksi.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Aikaisempi vakava yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Muut daunorubisiinia ja/tai sytarabiinia sisältävät valmisteet

Vyxeosia ei tule korvata tai vaihtaa muiden daunorubisiinin ja / tai sytarabiinipitoisten tuotteiden kanssa. Merkittävien farmakokineettisten parametrien erojen vuoksi Vixeos-valmisteen annos- ja annostusohjelman suositukset eroavat suosituksista, jotka on annettu daunorubisiinihydrokloridi-, sytarabiini-, daunorubisiinisitraatti-liposomi- ja sytarabiini-liposomi-injektion annosta. Lääkevalmisteen nimi ja annos on varmistettava ennen antoa annostusvirheiden välttämiseksi.

##### Vaikea myelosuppressio

Vaikeaa myelosuppressiota (ml. kuolemaan johtaneita infektioita ja verenvuototapahtumia) on ilmoitettu tapahtuneen potilailla Vyxeos-valmisteen terapeuttisen annoksen annon jälkeen. Vakavia tai kuolemaan johtaneita trombosytopeniaan liittyneitä verenvuototapauksia, ml. kuolemaan johtaneita keskushermostoverenvuotoja on esiintynyt Vyxeos-hoitoa saaneilla potilailla. Verenkuvan analyysi lähtötilanteessa on tehtävä ja potilaita on seurattava huolellisesti Vyxeos-hoidon aikana myelosuppressiosta johtuvien mahdollisten kliinisten komplikaatioiden varalta. Vyxeos-valmisteen pitkstä plasman puoliintumisajasta johtuen absoluuttisen neutrofiilimäärän (ANC) ja verihituteiden palautumisaika saattaa pitkittyä ja vaatia lisäseurantaa.

Infektiolääkkeitä (bakteeri-, virus- ja sienilääkkeet mukaan lukien) voidaan käyttää ennaltaehkäisevästi vakavan neutropenian aikana kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä palaa vähintään arvoon  $> 0.5 \text{ E9/l}$  ( $> 500/\mu\text{l}$ ). Jos myelosuppressiivisia komplikaatioita ilmenee, on ryhdyttävä asianmukaisiin tukitoimenpiteisiin, on annettava esim. infektiolääkkeitä, kantasoluja stimuloivia kasvutekijöitä ja suoritettava verensiirto. Verenkuvaa on seurattava säännöllisesti kunnes potilas on toipunut (ks. kohta 4.8).

##### Kardiotoksisuus

Antrasykliinihoitoon liittyvä tunnettu riski on kardiotoksisuus. Aikaisempi antrasykliinihoito (ml. potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet suositettuja doksorubisiini- tai daunorubisiinihydrokloridin kumulatiivisia maksimiannoksia), taustalla oleva sydänsairaus (ml. sydämen vajaatoiminta), aikaisemmin saatu välikarsinan sädehoito tai kardiotoksisten valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä daunorubisiinin aiheuttamaa kardiotoksisuutta.

Ei-liposomaalisen daunorubisiinin  $550 \text{ mg/m}^2$ :n ylittäviin kumulatiivisiin annoksiin on liittynyt hoidon aiheuttaman kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan lisääntynyttä esiintyvyyttä. Tämä raja vaikuttaa olevan alhaisempi ( $400 \text{ mg/m}^2$ ) potilailla, jotka olivat saaneet välikarsinan sädehoitoa. Kumulatiivisten Vyxeos-annosten ja kardiotoksisuuden riskin välistä suhdetta ei ole määritetty. Kumulatiivinen kokonaisaltistuminen daunorubisiinille on kuvattu alla olevassa taulukossa.

**Taulukko 1: Kumulatiivinen altistuminen daunorubisiinille yhtä Vyxeos-valmisteen hoitokuuria kohden**

Hoito	Daunorubisiinia annosta kohden	Annosten lukumäärä hoitokuuria kohden	Daunorubisiinia hoitokuuria kohden
<b>Ensimmäinen induktio</b>	$44 \text{ mg/m}^2$	3	$132 \text{ mg/m}^2$
<b>Seuraava induktio</b>	$44 \text{ mg/m}^2$	2	$88 \text{ mg/m}^2$
<b>Jokainen konsolidaatio</b>	$29 \text{ mg/m}^2$	2	$58 \text{ mg/m}^2$

Lähtötilanteen sydämen toiminnan arviointia EKG:llä ja monivaiheista radionuklidiangiografia (MUGA) -tutkimusta tai ekkokardiografia (ECHO) suositellaan, etenkin potilaille, joilla on lisääntynyt riski kardiotoksisuudelle. Sydämen toimintaa on seurattava tiukasti.

Vyxeos-hoito on lopetettava potilailla, joilla sydämen toimintakyky on heikentynyt ellei hoidon jatkamisesta saatava hyöty ole suurempi kuin siihen liittyvät riskit (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Varoitus liittyen raskauteen / naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Potilaita on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa Vyxeos-hoidon aikana. Miespotilaiden ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 6 kuukauden ajan viimeisen Vyxeos-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### Yliherkkyysoireet

Vakavia yliherkkyysoireitä, ml. anafylaktisia reaktioita, on raportoitu daunorubisiinin ja sytarabiinin käytössä.

Keskivaikeiden yliherkkyysoireiden ilmaantuessa (esim. keskivaikea ihottuma, punoitus, lievä dyspnea, rintavaivat) hoito on lopetettava. Difenhydramiinia (20–25 mg tai vastaava) ja deksametasonia (10 mg) on annettava laskimoon. Infuusiota ei saa aloittaa uudelleen. Kun potilasta hoidetaan uudelleen, Vyxeos-valmistetta on annettava samaa annosta ja annosnopeutta käyttämällä, ja lisäksi on annettava esilääkitys.

Vaikeiden hengenvaarallisten yliherkkyysoireiden tapauksessa (esim. vasopressiohoitoa edellyttävä hypotensio, angioedeema, bronkodilaatiota edellyttävä hengitysvaikeus, yleistynyt urtikaria) hoito on lopetettava. Difenhydramiinia (20–25 mg) ja deksametasonia (10 mg) on annettava laskimoon, ja hoitoon on tarpeen mukaan liitettävä epinefriini (adrenaliini) tai bronkodilataattoreita. Infuusiota ei saa aloittaa uudelleen eikä hoitoa saa enää antaa. Vyxeos-hoito on pysyvästi lopetettava. Potilaita on seurattava kunnes oireet paranevat (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Kudosnekroosi

Daunorubisiinin käyttöön on liittynyt paikallista kudosnekroosia lääkevalmisteen ekstravasaation paikalla. Kliinisissä tutkimuksissa Vyxeos-valmisteella esiintyi yksi ekstravasaation tapahtuma, mutta nekroosia ei havaittu. On huolehdittava siitä, ettei lääkevalmisteen ekstravasaatiota pääse tapahtumaan Vyxeos-valmistetta annettaessa. Vyxeos on annettava laskimoon ainoastaan. Ei saa antaa lihakseen, intratekaalisesti tai ihon alle (ks. kohta 4.2).

#### Maksan ja munuaisten toiminnan arvioiminen

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa lisätä daunorubisiinin ja sytarabiiniin liittyvän toksisuuden riskiä. Maksan ja munuaisten toiminnan arviota tavanomaisia kliinisiä laboratoriokokeita käyttämällä suositellaan ennen Vyxeos-valmisteen antoa ja ajoittain hoidon aikana. Vyxeos-valmisteen käytöstä potilaille, joiden lähtötilanteen seerumin bilirubiini on suurempi kuin 50 µmol/l, joilla vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole kokemusta. Vyxeos-valmistetta on käytettävä vaikeaa maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ainoastaan siinä tapauksessa, että hoidosta saatavat hyödyt ovat suuremmat kuin hoitoon liittyvät riskit (ks. kohta 4.2).

#### Laboratoriokokeet

Vyxeos saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa leukemiasolujen nopean lyyysin jälkeen. Veren virtsahappotasojen seuranta ja asianmukainen hoito aloitettava, jos hyperurikemia kehittyy.

#### Aikaisemmin sairastettu Wilsonin tauti tai muu kupariin liittyvä sairaus

Yksi injektio sisältää 100 mg kupariglukonaattia, joka vastaa 14 mg puhdasta kuparia. Vyxeos-valmistetta on käytettävä aikaisemmin Wilsonin tautia tai muita kupariin liittyviä sairauksia poteneille potilaille ainoastaan siinä tapauksessa, että hoidosta saatavat hyödyt ovat suuremmat kuin hoitoon liittyvät riskit (ks. kohta 6.1). Vyxeos-hoito on lopetettava potilaille, joille ilmaantuu akuutin kuparimyrkytyksen merkkejä tai oireita.

#### Immunosuppressiiviset vaikutukset / infektiöherkkyyden lisääntyminen

Elävien tai heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immunitetti on heikentynyt solunsalpaajahoidon vuoksi, saattaa aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektiota. Elävien rokotteiden käyttöä Vyxeos-hoitoa saaville potilaille on vältettävä. Tapettuja tai heikennettyjä

taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan käyttää, mutta vaste tällaisiin rokotteisiin saattaa olla heikentynyt.

#### Maha-suolikanavan limakalvojen tulehdus ja ripuli

On otettava huomioon, että samanaikaisesti suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymiseen saattavat suuresti vaikuttaa maha-suolikanavan limakalvojen tulehdus ja/tai ripuli, joita usein esiintyy intensiiviseen solunsalpaajahoitoon liittyen.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Vyxeos-valmisteella. Vyxeos-valmisteen liposomaalisesta muodosta saatavien daunorubisiinin ja sytarabiinin odotetaan vähentävän yhteisvaikutusten mahdollisuutta, koska daunorubisiinin ja sytarabiinin systeemiset vapaa lääke -pitoisuudet ovat hyvin paljon alhaisemmat kuin jos niitä annettaisiin ei-liposomaalisessa muodossa.

#### Kardiotoksiset aineet

Kardiotoksisten aineiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä kardiotoksisuuden riskiä. Vyxeos-valmisteen käyttö potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet doksorubiinia, lisää kardiotoksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4). Vyxeos-valmistetta ei saa antaa yhdessä muiden kardiotoksisten aineiden kanssa ellei potilaan sydämen toimintaa seurata tiukasti.

#### Hepatotoksiset aineet

Hepatotoksiset lääkevalmisteet saattavat heikentää maksan toimintaa ja lisätä toksisuutta. Koska daunorubisiinin metaboloituu maksan kautta, samanaikaisten hoitojen aiheuttamat maksan toiminnan muutokset saattavat vaikuttaa Vyxeos-valmisteen metaboliaan, farmakokinetiikkaan, terapeuttiseen tehoon ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 5.2). Maksan toimintaa on seurattava useammin kun Vyxeos-valmistetta annetaan yhdessä hepatotoksisten aineiden kanssa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tuloa Vyxeos-hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä kun he tai heidän miespuolinen partnerinsa saa hoitoa. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ei saa antaa hoitoa ennen kuin raskaus on poissuljettu.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskauskoe ennen Vyxeos-hoidon aloittamista. Miesten, joilla on seksikumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 6 kuukauden ajan viimeisestä Vyxeos-annoksesta.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Vyxeos-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeista saatujen tulosten ja lääkkeen vaikutusmekanismin perusteella Vyxeos-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana ellei naisen kliininen tila edellytä ja oikeuta hoitoa sikiölle koituvasta mahdollisesta riskistä huolimatta (ks. kohta 5.3).

Jos lääkevalmistetta käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi Vyxeos-hoitoa saadessaan, naista on informoitava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta vaarasta. Kardiologista tutkimusta ja verenkuvaa suositetaan joka tapauksessa hoitoa raskauden aikana saaneiden äitien sikiöille ja vastasyntyneille.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Vyxeos ihmisen rintamaitoon. Koska Vyxeos-valmiste mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle lapsille, äitejä on kehoitettava lopettamaan imettäminen Vyxeos-hoidon ajaksi.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeiden perusteella Vyxeos-hoito saattaa vaikuttaa heikentävästi miehen hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vyxeos-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vyxeos-valmisteen käytössä on ilmoitettu uupumista ja heitehuimausta. Varovaisuutta on sen vuoksi noudatettava ajaessa ja koneita käytettäessä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia (ADR) olivat yliherkkyys ml. ihottuma (66,9 %), kuumeinen neutropenia (63,5 %), edeema (52,3 %), ripuli/koliitti (49,9 %), mukosiitti (49,9 %), uupumus (46,4 %), lihas- ja luukipu (44,5 %), vatsakipu (36,3 %), ruokahalun väheneminen (33,9 %), yskä (33,9 %), päänsärky (32,3 %), vilunväreet (31,2 %), rytmihäiriöt (30,4 %), kuume (29,6 %), univaikeudet (25,1 %) ja hypotensio (23,7 %).

Vakavimpia ja useimmin esiintyviä haittavaikutuksia olivat infektio (58,7 %), kardiotoksisuus (18,7 %) ja verenvuoto (13,1 %).

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu asianmukaisessa luokassa alla olevassa taulukossa pääasiallisissa kliinisissä tutkimuksissa havaittujen esiintymistiheyksien mukaan yleisimmistä alkaen.

Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten luokituksesta asteikolla 3–5 on täydellinen luettelo saatavissa, ks. Yhdysvaltojen kansallisen syöpäinstituutin (National Cancer Institute, NCI, Yhdysvallat) turvallisuusluokitus (CTCAE). Toksisuus luokitellaan lieväksi (aste 1), keskivaikeaksi (aste 2), vaikeaksi (aste 3) tai hengenvaaralliseksi (aste 4), tiettyine parametreineen kulloisenkin elinjärjestelmäluokan mukaan. Kuolemaa (aste 5) käytetään joissakin kriteereissä kuvaamaan fataalisuutta.

### **Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa Vyxeos-valmistetta saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset (n=375)**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)</b>	<b>Asteen 3–5 haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)</b>
<b>Infektiot</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Infektio (78,1)	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Infektio (58,7)
<b>Veri ja imukudos</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia (63,5)  <b><u>Yleinen</u></b> Trombosytopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anemia (3,2)	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia (62,4)  <b><u>Yleinen</u></b> Trombosytopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anemia (2,1)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Yliherkkyys (ml. ihottuma) (66,9)	<b><u>Yleinen</u></b> Yliherkkyys (ml. ihottuma) (9,1)
<b>Aineenvaihdunta ja</b>	<b><u>Yleinen</u></b>	<b><u>Yleinen</u></b>



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)</b>	<b>Asteen 3–5 haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)</b>
<b>ravitsemus</b>	Tuumorilyysisyndrooma (7,5)	Tuumorilyysisyndrooma (2,7)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Univaikkeudet (25,1) Ahdistuneisuus (17,3) Hourailu (15,5)	<b><u>Yleinen</u></b> Hourailu (2,4)  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Univaikkeudet (0,5)
<b>Hermosto</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Päänsärky (32,3) Heitehuimaus (23,2)	<b><u>Yleinen</u></b> Päänsärky (1,1)  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Heitehuimaus (0,8)
<b>Silmät</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Näön heikentyminen (10,4)	<b><u>Melko harvinainen</u></b> Näön heikentyminen (0,3)
<b>Sydän</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Kardiotoksisuus (72) Rytmihäiriöt <sup>a</sup> (30,4) Rintakipu (17,6)	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Kardiotoksisuus (18,7)  <b><u>Yleinen</u></b> Rytmihäiriöt <sup>a</sup> (4,3) Rintakipu (1,9)
<b>Verisuonisto</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Verenvuoto (69,1) Hypotensio (23,7) Hypertensio (17,3)	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Verenvuoto (13,1)  <b><u>Yleinen</u></b> Hypertensio (6,9) Hypotensio (4,5)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Dyspnea (36,5) Yskä (33,9) Keuhkopussin nestekertymä (13,9)	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Dyspnea (13,1)  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkopussin nestekertymä (0,8)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Pahoinvointi (51,7) Ripuli/koliitti (49,9) Mukosiitti (49,9) Ummetus (42,7) Vatsakipu (36,3) Ruokahalun väheneminen (33,9) Oksentelu (27,7)  <b><u>Yleinen</u></b> Dyspepsia (9,6)	<b><u>Yleinen</u></b> Ripuli/koliitti (6,1) Vatsakipu (2,9) Mukosiitti (2,1) Ruokahalun väheneminen (1,6) Ummetus (1,1) Pahoinvointi (1,1)  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Dyspepsia (0,5) Oksentelu (0,3)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Pruritus (17,3) Hyperhidroosi (10,1)  <b><u>Yleinen</u></b> Yöhikoilu (8,3) Alopesia (3,2)  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (PPE) (käsi-jalkaoireyhtymä) (0,8)	<b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperhidroosi (0,3)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b>	<b><u>Yleinen</u></b>

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)</b>	<b>Asteen 3–5 haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)</b>
	Luusto- ja lihaskipu (44,5)	Luusto- ja lihaskipu (5,1)
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta (10,4)	<b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta (5,1)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Edeema (52,3) Uupumus (46,4) Vilunväreet (31,2) Kuume (29,6)	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Uupumus (10,4)  <b><u>Yleinen</u></b> Kuume (3,2) Edeema (2,7)  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Vilunväreet (0,3)

<sup>a</sup> Rytmihäiriöiden ryhmään kuuluvat eteisvärinä, bradykardia, ja yleisimmin ilmoitettu rytmihäiriö oli takykardia.

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infektiot*

Vyxeos-valmisteeseen liittyvän neutropenian vuoksi erityyppiset infektiot olivat hyvin yleisiä haittavaikutuksia. Keuhkokuume, sepsis ja bakteremia olivat kliinisessä tutkimusväestössä yleisimmin esiintyneitä vakavia infektiotapahtumia. Infektiotapahtumien ilmaantuvuus oli 78,1 % ; ei-vakavien infektiotapahtumien ilmaantuvuus oli 73,1 %, vakavien infektiotapahtumien ilmaantuvuus oli 28,5 %; hoidon lopettamiseen johtaneiden infektioiden ilmaantuvuus oli 0,5 %. Kuolemaan johtaneiden infektioiden ilmaantuvuus oli 6,9 %. Esiintyneitä kuolemaan johtaneita infektioita olivat sepsis ja keuhkokuume (ks. kohta 4.4).

#### *Verenvuoto*

Vyxeos-valmisteen käyttöön liittyneen trombosytopenian vuoksi kliinisissä tutkimuksissa esiintyi erilaisia verenvuototapahtumia. Yleisin verenvuototapahtuma oli nenäverenvuoto, ja useimmat näistä eivät olleet vakavia (29,1 %). Verenvuototapahtumien ilmaantuvuus oli 69,1 %; ei-vakavien verenvuototapahtumien ilmaantuvuus oli 67,2 %; vakavien verenvuototapahtumien ilmaantuvuus on 5,6 %; hoidon lopettamiseen johtaneiden verenvuotojen ilmaantuvuus on 0. Kuolemaan johtaneiden verenvuotojen ilmaantuvuus oli 2,1 %. Vyxeos-hoitoa saaneilla potilailla todettiin vakavia tai kuoleman johtaneita verenvuototapahtumia, ml. kuolemaan johtaneita keskushermostoverenvuotoja, joihin liittyi vaikea trombosytopenia (ks. kohta 4.4).

#### *Kardiotoksisuus*

Vyxeos-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa todettiin kardiotoksisuus-tapauksia. Useimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat ejektiofraktion pieneneminen ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Kardiotoksisuus on antrasykliinihoitoon liittyvä tunnettu riski. Kaikkien kardiotoksisuustapahtumien ilmaantuvuus oli 72,0 %; ei-vakavien kardiotoksisuustapahtumien ilmaantuvuus oli 68,5 %; vakavien kardiotoksisuustapahtumien ilmaantuvuus oli 9,1 %; hoidon lopettamiseen johtaneen kardiotoksisuuden ilmaantuvuus on 0,5 %. Kuolemaan johtaneiden kardiotoksisuustapahtumien ilmaantuvuus on 0,5 %. Sydämenpysähdys ilmoitettiin kuolemaan johtaneena tapahtumana: potilaalla esiintyi trombosytopenia ja neutropenia, mikä oli osasyynä sydämenpysähdykseen (ks. kohta 4.4).

### *Yliherkkyys*

Yliherkkyysreaktiot olivat hyvin yleisiä haittavaikutuksia Vyxeos-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa. Yleisimmin ilmoitettu yliherkkyysreaktio oli ihottuma, ja useimmat näistä eivät olleet vakavia (38,9 %). Kaikkien yliherkkyystapahtumien ilmaantuvuus oli 66,9 %; ei-vakavien yliherkkyystapahtumien ilmaantuvuus oli 66,4 % joista 38,9 % olivat ihottumia; vakavien yliherkkyystapahtumien ilmaantuvuus on 1,1 %; hoidon lopettamiseen johtaneen yliherkkyuden ilmaantuvuus on 0. Kuolemaan johtavien yliherkkyystapahtuminen esiintymistiheys oli 0 (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Erityistä kokemusta yliannostuksen hoidosta potilaille ei ole. Jos yliannostus tapahtuu, Vyxeos-valmisteseen liittyvien haittavaikutusten paheneminen on odotettavissa ja on valmistauduttava antamaan tukihoidoa (ml. infektiolääkkeet, veri- ja verihiihtäsiirrot, kantasoluryhmiä stimuloivien kasvutekijöiden anto ja tehohoito tarpeen mukaan) kunnes potilaan tila palautuu ennalleen. Potilasta on seurattava huolellisesti ajoittain kardiotoxisuuden oireiden varalta ja tukihoidoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antineoplastiset aineet, antineoplastisten aineiden yhdistelmät. ATC-koodi: L01XY01.

#### Vaikutusmekanismi

Vyxeos on liposomeihin kapseloituna kiinteänä daunorubisiinin ja sytarabiinin yhdisteenä molaarisessa suhteessa 1:5. Molaarinen suhde 1:5 on osoitettu sekä *in vitro* että *in vivo* synergistisen antituumorivaikutuksen maksimoimiseksi akuutissa myelooisessa leukemiassa.

Daunorubisiinilla on antimitoottinen ja sytotoksinen aktiviteetti, joka saavutetaan muodostamalla komplekseja yhdessä DNA:n kanssa, estämällä topoisomeraasi II:n aktiviteettia, estämällä DNA-polymeraasin aktiviteettia, sääten geeniekspressiota ja tuottaen DNA:ta vaurioittavia vapaita radikaaleja.

Sytarabiini on solusyklifaasi-spesifinen antineoplastinen aine, vaikuttaen soluihin ainoastaan solun jakautumisen S-vaiheessa. Solunsisäisesti sytarabiini muuttuu sytarabiini-5-trifosfaatiksi (ara-CTP), joka on sen aktiivinen metaboliitti. Vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta vaikuttaa siltä, että ara-CTP vaikuttaa pääasiassa DNA-synteesiä estämällä. Yhdistäminen DNA:han ja RNA:han saattaa myös olla osasyynä sytarabiinin sytotoksisuuteen. Sytarabiini on sytotoksinen proliferoiville nisäkässoluille soluviljelmissä.

Vyxeos-valmisteen liposomeilla on pidentynyt plasman puoliintumisaika laskimoon annetun infuusion jälkeen, ja yli 99 % daunorubisiinista ja sytarabiinista plasmassa pysyy kapseloituna liposomeihin. Vyxeos-valmisteesta saatu synerginen yhdistelmä daunorubisiinia ja sytarabiinia vaikuttaa leukemiasoluihin pitkän ajanjakson ajan. Eläinkokeista saatujen tietojen mukaan Vyxeos-valmisteen liposomit kerääntyvät ja pysyvät suurina pitoisuuksina luuytimessä, josta leukemiasolut poimivat ne ensisijaisesti muuttumattomina suuren aktiivisen prosessin aikana. Leukemiaa sairastavilla hiirillä leukemiasolut poimivat liposomeja suuremmissa määrin kuin normaalit luuydinsolut. Luuytimessä Vyxeos-valmisteen liposomit pilkkoutuvat ja vapauttavat daunorubisiinia ja sytarabiinia solun

sisäiseen ympäristöön mahdollistaen siten lääkevalmisteiden synergistisen antineoplastisen aktiiviteetin.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Vyxeos-valmisteen tehoa akuutin myeloosin leukemian (AML) riskipotilaiden hoidossa arvioitiin yhdessä kontrolloidussa tutkimuksessa.

#### *Tutkimus 301 tehtiin potilaille, joilla oli aiemmin hoitamaton suuren riskin akuutti myeloosin leukemia (AML)*

Tutkimus 301 oli Faasin 3 satunnaistettu, monikeskus-, avoin, rinnakkaisryhmä-, paremmuustutkimus, jossa arvioitiin Vyxeos-valmistetta vs. tavanomaista sytarabiinin ja daunorubisiinin yhdistelmää (7+3) 309:lla potilaalla, jotka olivat iältään 60–75 vuotta ja joilla oli aiemmin hoitamaton suuren riskin AML. Tutkimukseen otettiin mukaan seuraaviin AML:n alaryhmiin kuuluvia potilaita: hoitoon liittyvä AML (t-AML), myelodysplastinen syndrooma AML (MDS AML) ja krooninen myelomonosyyttinen leukemia AML (CMMoL AML), aikaisemmin sairastettu MDS tai CMMoL oli dokumentoitu ennen muuttumista akuutiksi myeloosiksi leukemiaksi (AML) ja *de novo* AML-potilaat, joilla oli myelodysplasialle luonteenomaisia karyotyyppejä muutoksia (2008 WHO -kriteerien mukaan).

Tutkimukseen kuului 2 vaihetta, 1) hoitovaihe, jonka aikana potilaat saivat enintään 2 induktio- ja 2 konsolidaatiohoitokuuria, ja 2) seurantavaihe, joka aloitettiin 30 vuorokauden kuluttua viimeisestä induktio- tai konsolidaatiohoitokuurista ja jatkui enintään 5 vuoden ajan satunnaistamisen jälkeen. Induktio- ja konsolidaatiohoitojen lukumäärä määräytyi täydellisen vasteen (CR) tai täydellisen vasteen ilman täydellistä parantumista (CRi) mukaan, mikä varmistettiin luuydinanalyyseillä.

Kliinisissä tutkimuksissa annettiin Vyxeos-valmistetta 100 yksikköä/m<sup>2</sup> /vuorokausi (vastaten 44 mg/100mg/m<sup>2</sup>:aa) laskimoon 90 minuutin pituisena infuusiona päivinä 1, 3 ja 5 ensimmäisenä induktiohoitona ja päivinä 1 ja 3 potilaille, jotka tarvitsivat toisen induktiohoidon. Toista induktiohoitoa suositeltiin vahvasti sellaisille potilaille, jotka eivät saavuttaneet täydellistä vastetta (CR) tai täydellistä vastetta ilman täydellistä parantumista (CRi) ensimmäisen induktiohoitokuurin aikana ja se oli pakollinen potilaille, joilla blastien prosentuaalinen aleneminen oli yli 50 %.

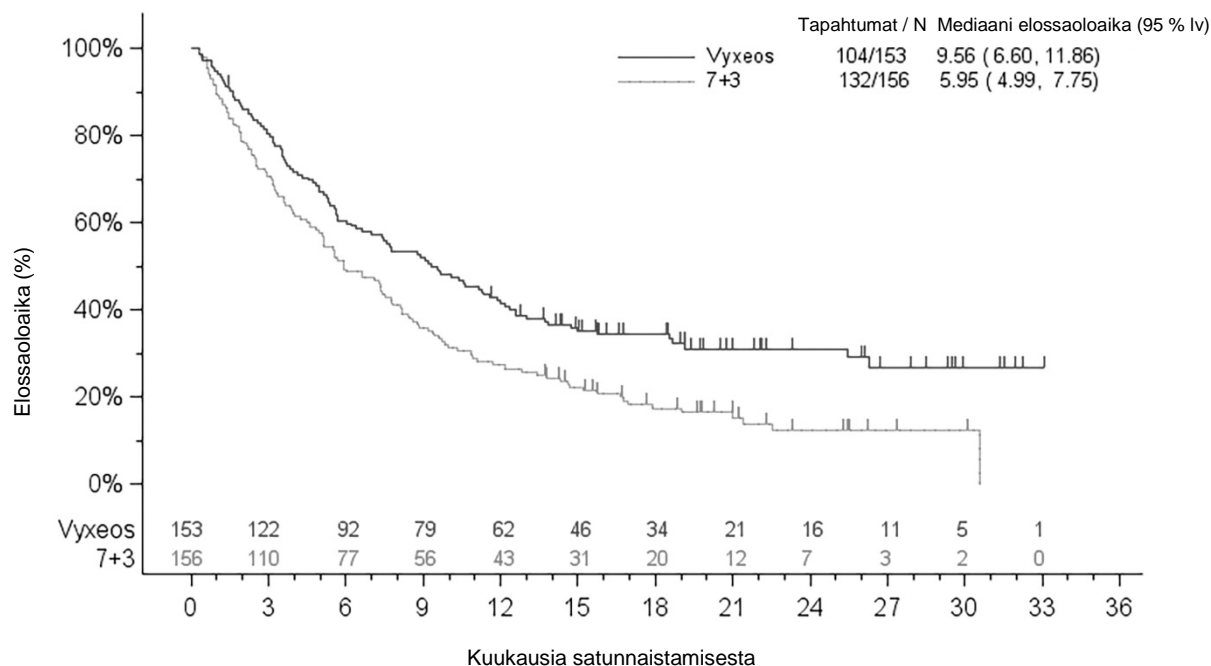
Remission jälkeinen hoito hematopoeettisella kantasolusiirrolla (HSCT) oli luvallista joko konsolidaatiohoidon sijaan tai sen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa konsolidaatiohoitokuureina annettua Vyxeos-annosta vähennettiin 65 yksikköön/m<sup>2</sup> /vuorokausi (vastaten 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>:aa) päivinä 1 ja 3. Ensimmäinen induktio 7+3 -hoitoryhmässä sisälsi sytarabiinia 100 mg/m<sup>2</sup>/vuorokausi päivinä 1–7 jatkuvana infuusiona, ja daunorubisiinia 60 mg/m<sup>2</sup>/vuorokausi päivinä 1, 2 ja 3, kun sen sijaan sytarabiinin toinen induktio ja konsolidaatio annettiin päivinä 1–5 ja daunorubisiinin päivinä 1 ja 2.

Potilaista 153 satunnaistettiin saamaan Vyxeos-valmistetta ja 156 satunnaistettiin 7+3 -verrokkiryhmään. Satunnaistettujen potilaiden mediaani-ikä oli 68 vuotta (väliltä 60–75 vuotta), 61 % oli miehiä ja 88 %:lla oli ECOG-toimintakykyluokituksen status 0–1. Lähtötilanteen potilaista 20 %:lla oli t-AML, 54 %:lla oli AML yhdessä aiemman hematologisen sairauden kanssa ja 25 %:lla oli *de novo* AML yhdessä myelodysplasiaan liittyvien sytogeneettisten epämuodostumien kanssa. Potilaista 34 % oli saanut hypometylaatiohoitoa aikaisemmin MDS:n hoidossa. Potilaista 54 %:lla oli poikkeava karyotyyppi. Demograafiset ja lähtökohtaiset piirteet olivat yleensä tasaisia toisiinsa verrattuina eri potilasryhmissä. FLT3-mutaatiota tunnistettiin 15 %:lla (43/279) tarkastetuista potilaista ja NPM1-mutaatio tunnistettiin 9 %:lla (25/283) tarkastetuista potilaista.

Ensisijainen päätapahtuma oli kokonaiselossaoloaika, joka mitattiin satunnaistamisen päivämäärästä kuolemaan mistä tahansa syystä. Vyxeos-valmisteella osoitettiin paremmuus kokonaiselossaoloajassa ITT-populaatiossa verrattuna 7+3 -verrokkihoidon (Kuva 1). Mediaani elossaoloaika Vyxeos-hoitoryhmässä oli 9,56 kuukautta verrattuna 5,95 kuukauteen, joka saavutettiin 7+3 -hoitoryhmässä (riskisuhde = 0,69, 95 % lv = 0,52, 0,90, kaksitahoinen log rank -testi p-arvo = 0,005).

Hematopoeettisten kantasolusiirtojen (HSCT) kokonaismäärä oli 34 % (52/153) Vyxeos-hoitoa saaneessa ryhmässä ja 25 % (39/156) verrokkiryhmässä.

**Kuva 1: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä, ITT-populaatio**



**Taulukko 4: Tutkimuksen 301 tehon arviointitulokset**

	<b>Vyxeos N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Kokonaiselossaoloaika</b>		
Kokonaiselossaoloajan mediaani kuukausina (95 % lv)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Riskisuhde, HR (95 % lv)	0,69 (0,52, 0,90)	
p-arvo (2-tahoinen) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS)</b>		
EFS mediaani kuukausina (95 % lv)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Riskisuhde, HR (95 % lv)	0,74 (0,58, 0,96)	
p-arvo (2-tahoinen) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Kokonaisvasteprocentti</b>		
Kokonaisvasteprocentti, n (%)	57 (37)	40 (26)
Kerroinsuhde (95 % lv)	1,69 (1,03, 2,78)	
p-arvo (2-tahoinen) <sup>b</sup>	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Kerroinsuhde (95 % lv)	1,77 (1,11, 2,81)	
p-arvo (2-tahoinen) <sup>b</sup>	0,016	

Lyhenteet: lv = luottamusväli; CR= Complete Response (täydellinen vaste); CRi= Complete Response with incomplete recovery (täydellinen vaste ilman täydellistä parantumista)

<sup>a</sup> p-arvo stratifioidusta log rank -testistä, stratifiointi iän ja AML:n alatyypin mukaan

<sup>b</sup> p-arvo stratifioidusta Cochran-Mantel-Haenszel -testistä, stratifiointi iän ja AML:n alatyypin mukaan

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vyxeos-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa akuutissa myelooisessa leukemiassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatriksen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Daunorubisiin ja sytarabiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin Vyxeos-valmisteen antamisen kautta aikuisille potilaille, jotka saivat daunorubisiinia 44 mg/m<sup>2</sup> ja sytarabiinia 100 mg/m<sup>2</sup> 90 minuutin pituisena infuusiona laskimoon päivinä 1, 3 ja 5. Kunkin lääkevalmisteen farmakokinetiikka perustui kokonaispitoisuuksiin plasmassa (so. kapseloituna sekä vapaana lääkevalmisteena). Päivänä 5 annetun annoksen jälkeen daunorubisiin keskimääräinen (% variaatiokerroin [CV]) maksimipitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) oli 26,0 (32,7 %) mikrogrammaa/ml ja sytarabiinin 62,2 (33,7 %) mikrogrammaa/ml. Keskimääräinen (% variaatiokerroin, CV) käyrän alla oleva pinta-ala (AUC) daunorubisiin yhden annosteluvälin aikana oli 637 (38,4 %) mikrogrammaa/ml ja sytarabiinin 1 900 (44,3 %) mikrogrammaa/ml.

Kun daunorubisiinia ja sytarabiinia annetaan Vyxeos-valmisteen komponentteina, liposomit vaikuttavat hallitsevan kudosten jakautumista ja eliminaationopeutta. Siksi on havaittavissa, että ei-liposomaalisten lääkevalmisteiden huomattavasti erilaisesta puhdistumasta (CL), jakautumistilavuudesta (V) ja terminaalista puoliintumisajasta (t<sub>1/2</sub>) huolimatta Vyxeos aiheuttaa näiden farmakokineettisten ominaisuuksien lähentymisen toisiinsa.

Daunorubisiin kertymissuhde oli 1,3 ja sytarabiinin 1,4. Todisteita ei havaittu ajasta riippuvasta kinetiikasta eikä annossuhteellisuuden suurista poikkeavuuksista 1,3 mg/3 mg per m<sup>2</sup>:n ja 59 mg/134 mg per m<sup>2</sup>:n välillä (0,03–1,3-kertainen hyväksytyyn suositeltuun annostukseen verrattuna).

### Jakautuminen

Daunorubisiin jakautumistilavuus (% CV) on 6,6 l (36,8 %) ja sytarabiinin 7,1 l (49,2 %). Sitoutumista plasman proteiineihin ei arvioitu.

### Metabolia ja biotransformaatio

Samoin kuin ei-liposomaaliset daunorubisiini ja sytarabiini, Vyxeos-valmisteen liposomeista vapautumisen jälkeen sekä daunorubisiini että sytarabiini metaboloituvat laajasti elimistöön. Daunorubisiini katalysoituu etupäässä maksan ja muun kuin maksan aldo-keto-reduktaasin ja karbonyyliireduktaasin kautta aktiiviksi metaboliitiksi, daunorubisinoliksi. Sytarabiini metaboloituu sytidiinideaminaasin kautta inaktiiviksi metaboliitiksi, 1-β (beeta)-D-arabinofuranosyyliurasiiliksi (AraU). Toisin kuin ei-liposomaaliset daunorubisiini ja sytarabiini, jotka metaboloituvat nopeasti omiksi metaboliiteikseen, daunorubisiini ja sytarabiini Vyxeos-valmisteen annon jälkeen ovat liposomeihin kapseloituja vapaita emäksiä. Plasman pitoisuus-aika-profiilit, jotka saatiin 13–26 potilaalta, joille annettiin Vyxeos-valmistetta 100 yksikköä/m<sup>2</sup> (vastaten 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubisiinia ja 100 mg/m<sup>2</sup> sytarabiinia) päivinä 1, 3 ja 5, osoittavat daunorubisinolin ja AraU:n keskimääräistä AUC<sub>last</sub> metaboliitti:kanta-aine-suhdetta, so. daunorubisiinin 1,79 %, ja sytarabiinin 3,22 %, jotka ovat alhaisempia kuin yleensä ei-liposomaalisilla valmisteilla ilmoitetut, daunorubisinoli:daunorubisiini -suhteen ~40–60 % ja AraU:sytarabiini -suhteen ~80 %. Metaboliitti-kanta-aine -suhteiden alemmat prosentuaaliset määrät Vyxeos-valmisteen annon jälkeen on osoitus siitä, että suurin osa daunorubisiinin ja sytarabiinin kokonaismäärästä on jumiutunut Vyxeos-valmisteen liposomien sisälle, jossa ne eivät ole lääkeaineita metaboloivien entsyymien tavoitettavissa.

### Eliminaatio

Vyxeos-valmisteella on pidentynyt puoliintumisaika (% CV), daunorubisiinin kohdalla 31,5 h (28,5 %) ja sytarabiinin kohdalla 40,4 h (24,2 %), ja yli 99 % plasmassa olevista daunorubisiinista ja sytarabiinista pysyy kapseloituina liposomeihin. Daunorubisiinin puhdistuma (% CV) on 0,16 l/h (53,3 %) ja sytarabiinin 0,13 l/h (60,2 %).

Daunorubisiin ja daunorubisinolin erittyminen virtsaan on 9 % annetusta daunorubisiiniannoksesta, ja sytarabiinin ja AraU:n erittyminen virtsaan on 71 % annetusta sytarabiiniannoksesta.

#### Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli, rotu, kehon paino, painoindeksi ja valkosolumäärä eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi daunorubisiin tai sytarabiinin kokonaismäärille altistumiseen, kun annos on säädetty kehon pinta-alan mukaan.

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista kerätyt farmakokineettiset tiedot eivät riitä johtopäätöksiä tekemiseen.

#### Ikääntyneet potilaat

Vyxeos-valmisteen farmakokinetiikkaa yli 85-vuotiailla potilailla ei ole vielä arvioitu. Tietoja ei ole saatavissa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Daunorubisiin ja sytarabiinin kokonaismäärien farmakokinetiikka ei muuttunut potilailla, joiden bilirubiini oli  $\leq 50$   $\mu\text{mol/l}$ . Farmakokinetiikkaa potilailla, joiden bilirubiini on yli 50  $\mu\text{mol/l}$ , ei tunneta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Väestön farmakokineettisen analyysin mukaan ja käyttämällä kliinisten tutkimusten potilastietoja voidaan todeta, ettei daunorubisiin tai sytarabiinin puhdistumissa ollut merkittävä eroa potilailla, joilla oli entuudestaan lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ( $60 \text{ ml/min} \geq \text{to} \leq 89 \text{ ml/min}$  kreatiniinin puhdistuma [CrCL] lievässä, ja  $30 \text{ ml/min} \geq \text{to} \leq 59 \text{ ml/min}$  kreatiniinin puhdistuma [CrCL] keskivaikeassa) verrattuna potilaisiin, joiden lähtötilanteen munuaistoiminta oli normaali ( $\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ( $\text{CrCL} 15 \text{ ml/min} \geq \text{to} \leq 29 \text{ ml/min}$ , C-G) ja loppuvaiheen munuaissairauden mahdollisia vaikutuksia Vyxeos-valmisteen muodossa annettavien daunorubisiin ja sytarabiinin farmakokinetiikkaan ei tunneta (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvien annosten turvallisuutta tutkittiin Vyxeos-valmisteella kahdessa sykklisessä laskimoon annettavassa infuusion toksisuustutkimuksessa, joissa oli 28 vuorokauden toipumisajanjaksot ja jotka tehtiin rotalle ja koiralle. Vyxeos-valmisteseen liittyviä haittavaikutuksia esiintyi kaikilla testatuilla annostasoilla (turvallisuusmarginaalin ollessa alhaisesta tasosta nollaan, systeemiseen altistukseen perustuen) ja ne olivat yleensä yhdenmukaisia haittavaikutusten kanssa, joita tiedetään esiintyvän ei-liposomaalisen daunorubisiin ja/tai sytarabiinin yhteydessä, koostuen pääasiassa gastrointestinaaliseen ja hematologiseen toksisuuteen liittyvistä löydöksistä. Vaikka keskushermoston ja kardiovaskulaarisen järjestelmän parametrit sisältyivät näihin tutkimuksiin, ottaen huomioon havaitut sairastuvuus- ja kuolleisuusluvut, tiedot olivat riittämättömiä yhtenäisen arvion tekemiseen Vyxeos-valmisteen turvallisuusfarmakologiasta. Vyxeos sisältää daunorubisiinia, jolla tiedetään olevan voimakas kardiotoksinen potentiaali, ja sytarabiinia, jonka tiedetään liittyvän keskushermostotoksisuuteen.

Tutkimuksia Vyxeos-valmisteen aiheuttamasta karsinogeenisuudesta, mutageenisuudesta ja lisääntymiseen liittyvästä toksisuudesta ei ole tehty.

Sytarabiini ei ole karsinogeeni, mutta daunorubisiini mahdollisesti on, ja sen vuoksi Vyxeos-valmisteseen saattaa mahdollisesti liittyä karsinogeenisuutta. Sekä daunorubisiini että sytarabiini ovat genotoksisia, ja sen vuoksi Vyxeos-valmisteseen saattaa mahdollisesti liittyä genotoksisuutta.

Nisäkasvaimien esiintyvyyden havaittiin olevan suuri noin 120 vuorokauden kuluttua rotalle laskimoon annetun daunorubisiin kerta-annoksen jälkeen (noin 1,7-kertainen ihmiselle annettavan annoksen  $\text{mg/m}^2$  -perusteella). Daunorubisiini oli mutageeninen *in vitro* -testeissä (Ames-testi, V79 hamsterin solutesti) ja klastogeeninen *in vitro* (CCRF-CEM ihmisen lymfoblastit) ja *in vivo* (hiiren luuydin SCE) testeissä.

Sytarabiini oli mutageeninen *in vitro* -testeissä ja klastogeeninen *in vitro* (kromosomipoikkeavuus- ja ihmisen leukosyytti SCE-) ja *in vivo* (kromosomipoikkeavuus- ja SCE-testit nisäkkäiden luuydin- ja hiiren mikrotumakokeissa). Sytarabiini aiheutti muutoksia hamsterin alkiosolu- ja rotan H43-solutesteissä *in vitro*.

Sytarabiini oli klastogeeninen meioottisissa soluissa.

Sekä sytarabiinilla että daunorubisiinilla oli erikseen testattuina teratogeenisia ja alkiotoksisia vaikutuksia eläinkokeissa. Lisäksi daunorubisiini aiheutti kivesten atrofiaa ja täydellistä spermatosyyttien aplasiaa siementiehyeissä koiralle ja sytarabiini siittiön pään epämuodostumia hiirelle. Rotalle annettu sytarabiinin kerta-annos tiineyden 14. päivänä pienensi prenataalista ja postnataalista aivojen kokoa ja aiheutti oppimiskyvyn pysyvää heikkenemistä.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi on osoittanut, että Vyxeos-valmisteella ei odoteta olevan potentiaalia pysyvään, bioakkumulatiiviseen tai toksiseen vaikutukseen ympäristölle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Distearyylifosfatidyylikoliini  
Distearyylifosfatidyyli glyseroli  
Kolesteroli  
Kupariglukonaatti  
Trolamiini (pH:n säätöön)  
Sakkaroosi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamattomat injektiopullot  
2 vuotta.

#### Käyttövalmiiksi saatetun suspension säilyvyys injektiopullossa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 4 tuntia 2 °C–8 °C:ssa kun injektiopullo pidetään pystyasennossa. Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi, elleivät avaamisen/käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamisen menetelmät sulje pois mikrobisaastumisen riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaisen säilytyksen pituus ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### Laimennetun infuusion säilyvyys

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 4 tuntia 2 °C–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi, elleivät avaamisen/käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamisen menetelmät sulje pois mikrobisaastumisen riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaisen säilytyksen pituus ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).



Pidä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä pystyasennossa.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 ml:n injektiopullo (tyypin 1 lasista valmistettu), jossa on (klorobutyylikumi)korkki ja (alumiini) sinetti ja joka sisältää 44 mg daunorubisiinia ja 100 mg sytarabiinia.

Yksi pakkaus sisältää joko 1, 2 tai 5 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vyxeos on sytotoksinen lääkevalmiste. Asianmukaisia erityisiä käsittely- ja hävittämismenetelmiä on noudatettava. Valmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön valmiste tulee hävittää sytotoksista aineita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Valmistusohjeet:

- Määritä annos ja tarvittava Vyxeos-injektiopullojen lukumäärä potilaan kehon pinta-alan mukaan kohdassa 4.2 esitetyn mukaisesti.
- Ota jääkaapista tarvittava määrä Vyxeos-injektiopulloja ja anna niiden tasaantua huoneenlämpötilaan (15 °C–30 °C) 30 minuutin ajan.
- Valmista sitten kukin injektiopullo lisäämällä 19 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen 20 ml:n ruiskua. Käynnistä välittömästi 5 minuutin ajastin.
- Pyörittele injektiopullon sisältöä varovasti 5 minuutin ajan ja käännä pullo hellävaraisesti ylösalaisin 30 sekunnin välein.
- Älä kuumenna, älä käytä vortex-sekoittajaa, älä ravistele voimakkaasti.
- Anna liuoksen seisoa 15 minuutin ajan käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.
- Käyttövalmiiksi saatetun valmisteen pitää olla läpinäkymätön, violetti, tasainen dispersio, eikä siinä saa näkyä hiukkasia.
- Jos käyttövalmiiksi saatettua valmistetta ei laimenneta infuusiopussiin välittömästi, säilytä sitä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 4 tunnin ajan.
- Laske tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua Vyxeos-liuosta seuraavaa kaavaa käyttämällä: [tarvittava määrä (ml) = daunorubisiinin annos (mg/m<sup>2</sup>) x potilaan kehon pinta-ala (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)]. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pitoisuus on 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubisiinia ja 100 mg/20 ml (5 mg/ml) sytarabiinia.
- Käännä jokainen injektiopullo varovasti ylösalaisin 5 kertaa ennen kuin vedät konsentraatin ruiskuun laimentamista varten.
- Vedä aseptista menetelmää käyttäen laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua Vyxeos-liuosta injektiopullosta (injektiopulloista) steriilillä ruiskulla ja siirrä liuos infuusiopussiin, joka sisältää 500 ml natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta injektiota varten. Injektiopullossa saattaa olla valmistetta jäljellä. Hävitä käyttämätön liuos.
- Käännä infuusiopussia varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Laimennettu liuos on lopulta syvän violetti, läpikuultava ja tasainen dispersio.
- Jos laimennettua infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, säilytä sitä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 4 tunnin ajan.
- Käännä pussi varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi jääkaapissa säilytyksen jälkeen.

### Anto-ohjeet

- Älä sekoita Vyxeos-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa. Älä anna sitä infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Anna Vyxeos-valmiste jatkuvana 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon infuusiopumppua käyttämällä keskuslaskimokatettrin tai perifeerisesti asennetun keskuskatettrin läpi. **Älä käytä in-line-suodatinta.**

- Huuhtele letku annon jälkeen injektiota varten tarkoitetulla natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %).

Tämä lääkevalmiste voi mahdollisesti olla ympäristöriski sen sytotoksisen ja antimitoottisen vaikutuksen vuoksi, jotka voivat aikaansaada mahdollisia lisääntymiseen kohdistuvia vaikutuksia. Kaikki laimentamiseen ja antoon käytetyt materiaalit on hävitettävä paikallisten, antineoplastisten aineiden hävittämistä koskevien vaatimusten mukaisesti. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten sytotoksisia aineita koskevien vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1308/001 1 injektiopullo  
EU/1/18/1308/002 2 injektiopulloa  
EU/1/18/1308/003 5 injektiopulloa

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08/2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.