1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 44 mg daunorubicino ir 100 mg citarabino.

Paruoštame tirpale yra liposomose inkapsuliuotų 2,2 mg/ml daunorubicino ir 5 mg/ml citarabino fiksuotame derinyje, moliniu santykiu 1:5.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Violetinis, liofilizuotas gumulėlis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vyxeos liposomal skirtas suaugusiesiems, kurie serga naujai diagnozuota, su terapija susijusia ūmine mieloidine leukemija (t-ŪML) ar ŪML su mielodisplaziniais pakitimais (ŪML-MP), gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Vyxeos liposomal reikia pradėti ir nuolat stebėti prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties su chemoterapinių vaistinių preparatų naudojimu.

Vyxeos liposomal dozavimas skiriasi nuo daunorubicino ir citarabino injekcijų, ir jo negalima naudoti kaip pakaitalo su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra daunorubicino ir (arba) citarabino (žr. 4.4 skyrių).

<u>Dozavimas</u>

Vyxeos liposomal dozė apskaičiuojama atsižvelgiant į paciento kūno paviršiaus plotą (KPP) pagal šią schemą:

1 lentelė. Vyxeos liposomal dozavimo schema

Terapija	Dozavimo schema
Pirmoji indukcija	44 mg/m^2 daunorubicino ir 100 mg/m^2 citarabino 1, 3 ir 5 dienomis
Antroji indukcija	44 mg/m^2 daunorubicino ir 100 mg/m^2 citarabino 1 ir 3 dienomis
Konsolidacija	29 mg/m^2 daunorubicino ir 65 mg/m^2 citarabino 1 ir 3 dienomis

Rekomenduojama dozavimo schema remisijos indukcijai
Rekomenduojama Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m^2 dozavimo schema, leidžiant į veną 90 minučių:

- 1, 3 ir 5 dienomis – pirmasis indukcinės terapijos kursas;
- 1 ir 3 dienomis – vėlesnis indukcinės terapijos kursas, jei reikia.

Vėlesnis indukcijos kursas gali būti skiriamas pacientams, kai nėra ligos progresavimo požymių arba nepriimtino toksiškumo. Tam, kad būtų pasiekta būklė, kai kaulų čiulpai atrodys kaip sveiki, reikia daugiau negu vieno indukcijos kurso. Pagal kaulų čiulpų vertinimą atsigavus po ankstesnio indukcinės terapijos kurso sprendžiama, ar reikia papildomo indukcijos kurso. Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol jis padeda pacientui arba iki ligos progresavimo, skiriami ne daugiau kaip 2 indukcijos kursai.

Rekomenduojama dozavimo schema konsolidacijai
Pirmąjį konsolidacijos ciklą reikia pradėti po paskutinės indukcijos praėjus 5–8 savaitėms.

Rekomenduojama Vyxeos liposomal dozavimo schema yra 29 mg/65 mg/m^2, leidžiant į veną 90 minučių:

- 1 ir 3 dienomis – vėlesnis konsolidacijos terapijos kursas, jei reikia.

Konsolidacijos terapija rekomenduojama pacientams, su kuriais buvo pasiekta remisija, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) atsistatė iki > 500/µl, o trombocitų skaičius – iki daugiau negu 50 000/µl nesant nepriimtino toksiškumo požymių. Vėlesnis konsolidacijos kursas gali būti skiriamas pacientams, kai nėra ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo laikotarpyje nuo 5 iki 8 savaičių po pirmosios konsolidacijos pradžios. Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol jis padeda pacientui, arba iki ligos progresavimo, skiriami ne daugiau kaip 2 konsolidacijos kursai.

Rekomenduojamas dozės koregavimas gydymo metu
Reikia nuolat stebėti pacientų hematologinį atsaką ir toksiškumą.

Jei reikia, dozės skyrimą reikia atidėti arba visiškai nutraukti, kaip aprašyta toliau.

Premedikacijai galima iš anksto skirti vaistų nuo pykinimo ir vėmimo. Prieš pradedant gydymą Vyxeos liposomal reikia spręsti dėl hiperurikemiją mažinančio gydymo (pvz., alopurinolio).

Padidėjęs jautrumas
Jei pasireiškia lengvi padidėjusio jautrumo simptomai (pvz., lengvas karščio pylimas, niežulys), gydymą reikia nutraukti ir pacientą reikia stebėti, įskaitant gyvybinių požymių stebėjimą. Gydymą reikia vėl pradėti lėtai, kai simptomai pranyksta, perpus sumažinant infuzijos greitį ir skiriant difenhidramino (20–25 mg) bei deksametazono (10 mg) į veną.

Jei pasireiškia vidutinio sunkumo padidėjusio jautrumo simptomai (pvz., vidutinio sunkumo bėrimas, karščio pylimas, lengvo laipsnio dusulys, diskomforto pojūtis krūtinėje), gydymą reikia nutraukti. Reikia į veną suleisti difenhidramino (20–25 mg arba ekvivalentinę dozę) ir deksametazono (10 mg). Infuzijos tęsti negalima. Tais atvejais, kai pacientas gydomas pakartotinai, reikia tokiu pačiu greičiu suleisti tą pačią Vyxeos liposomal dozę naudojant premedikaciją.

Jei pasireiškia sunkūs / gyvybei grėsmingi padidėjusio jautrumo simptomai (t. y. kraujospūdžio sumažėjimas, kai prireikia gydymo vazopresiniais vaistais, angioedema, kvėpavimo sutrikimas, kuriam suvaldyti reikia bronchus plečiančių vaistų, generalizuota dilgėlinė), gydymą reikia nutraukti. Reikia į veną suleisti difenhidramino (20–25 mg) ir deksametazono (10 mg), esant indikacijų, reikia pridėti epinefrino (adrenalino) arba bronchus plečiančių vaistų. Tęsti infuzijos ar pakartotinai skirti gydymo negalima. Gydymą Vyxeos liposomal reikia visiškai nutraukti. Pacientus reikia nuolat stebėti, kol išnyks simptomai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Praleista dozė
Praleidus planuotą Vyxeos liposomal dozę, ją reikia kuo greičiau skirti ir atitinkamai pakoreguoti dozavimo schemą, išlaikant tą patį intervalą tarp gydymų.

Kardiotoksiškumas
Prieš pradedant gydymą rekomenduojama įvertinti širdies funkciją, ypač tų pacientų, kuriems toksinio poveikio širdžiai rizika yra didelė. Gydymą Vyxeos liposomal reikia nutraukti, jei pasireiškia kardiomiopatijos požymiai ir simptomai, išskyrus tuos atvejus, kai gydymo nauda yra didesnė negu rizika (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija
Jei inkstų funkcijos sutrikimas lengvas (kreatinino klirensas [CrCL] pagal Cockcroft Gault lygtį [C-G] – nuo 60 ml/min iki 89 ml/min), vidutinio sunkumo (CrCL nuo 30 ml/min iki 59 ml/min) arba sunkus (CrCL< 30 ml/min), dozės keisti nereikia. Nėra patirties gydant Vyxeos liposomal pacientus, kurie serga terminalinės stadijos inkstų liga, kontroliuojama dialize (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Dozės koreguoti nereikia gydant pacientus, kurių bilirubino koncentracija kraujyje yra mažesnė arba lygi 50 µmol/l. Nėra patirties gydant Vyxeos liposomal pacientus, kurių bilirubino koncentracija dėl kepenų funkcijos sutrikimo viršija 50 µmol/l. Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, gydymas Vyxeos liposomal skiriamas tik tais atvejais, kai gydymo nauda yra didesnė negu rizika (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai
Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems) dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Ne pagal patvirtintas indikacijas Vyxeos liposomal buvo tirtas su vaikais ir jaunais suaugusiais 1–21 metų pacientais, kuriems ŪML recidyvavo. Dėl ribotos šių tyrimų apimties negalima daryti išvados, kad gydymo nauda yra didesnė negu rizika.

Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas
Vyxeos liposomal skiriamas tik vartojimui į veną. Negalima leisti į raumenis, povoratinklinę ertmę arba po oda.

Vyxeos liposomal skiriamas infuzijos į veną būdu, kurios trukmė 90 minučių. Reikia ypač atidžiai stebėti, kad nebūtų pratekėjimo iš kraujagyslės į audinius siekiant išvengti audinių nekrozės rizikos.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Anksčiau buvę sunkaus padidėjusio jautrumo veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai atvejai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kiti preparatai, kurių sudėtyje yra daunorubicino ir (arba) citarabino
Vyxeos liposomal negalima pakeisti arba pakeisti kitais daunorubicino ir (arba) citarabino turinčiais produktais. Dėl esminių farmakokinetikos parametrų skirtumų Vyxeos liposomal dozė ir gydymo schemos rekomendacijos skiriasi nuo daunorubicino hidrochlorido, citarabino, daunorubicino citrato liposomų ir citarabino liposomų injekcijų rekomendacijų. Prieš skiriant vaistinį preparatą jo pavadinimas ir dozė turi būti tikrinama, kad neatsirastų dozavimo klaidų.

Sunki mielosupresija
Yra pranešimų apie pacientų sunkios mielosupresijos atvejus (kartu su mirtimi pasibaigusiomis infekcijomis ir hemoragijomis) po terapinės Vyxeos liposomal dozės vartojimo. Buvo atvejų, kai

Vyxeos liposomal gydytiems pacientams pasitaikė sunkių ar mirtimi pasibaigusių hemoragijų, įskaitant mirtinas centrinės nervų sistemos (CNS) hemoragijas dėl sunkaus laipsnio trombocitopenijos. Gydymo pradžioje reikia atlikti kraujo ląstelių skaičiaus įvertinimą, gydymo Vyxeos liposomal metu pacientus reikia atidžiai nuolat stebėti, ar nepasireiškia galimos klinikinės komplikacijos dėl mielosupresijos. Dėl Vyxeos liposomal ilgo plazmos pusinės eliminacijos laiko gali prailgėti ANS ir trombocitų skaičiaus atsistatymas, ir gali prireikti papildomo stebėjimo.

Gilios neutropenijos pasireiškimo laikotarpiu galima profilaktiškai skirti vaistų nuo infekcijos (įskaitant antibakterinius, priešvirusinius, priešgrybelinius preparatus), kol ANS atsistatys iki 500/µl ar dar daugiau. Jei atsirastų komplikacijų dėl mielosupresijos, reikia taikyti tinkamas palaikomąsias priemones, pvz., skirti vaistų nuo infekcijos, kolonijas stimuliuojančių faktorių, atlikti transfuzijas. Kraujo tyrimo rezultatus reikia nuolat stebėti, kol atsistatys (žr. 4.8 skyrių).

Kardiotoksiškumas
Yra žinoma apie gydymo antraciklinu kardiotoksinio poveikio riziką. Prieš gydymą antraciklinais (taip pat ir pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtos rekomenduojamos maksimalios kumuliacinės doksorubicino ar daunorubicino hidrochlorido dozės) daunorubicino sukelto kardiotoksinio poveikio rizika gali padidėti dėl jau esamos širdies ligos (įskaitant širdies funkcijos sutrikimą), anksčiau taikyto tarpuplaučio srities spindulinio gydymo ar dėl tuo pačiu metu vartojamų kardiotoksinių preparatų poveikio.

Dviejuose vienos grupės tyrimuose, kuriuose dalyvavo 65 antraciklinu anksčiau gydyti vaikai, sergantys recidyvavusia ar atsparia ŪML, gydyti vienu Vyxeos liposomal indukcinės terapijos ciklu (1 ciklas), buvo nustatyta širdies sutrikimų (įskaitant sinusinę tachikardiją, QT intervalo pailgėjimą ir išmetimo frakcijos sumažėjimą). Keli kiti ilgalaikiai vaikų gydymo antraciklinu / antracenedionu tyrimai rodo, kad gali pasireikšti stazinė kardiomiopatija, kurios latentinis laikotarpis trunka daug metų (žr. 4.8 skyrių).

Didesnė negu 550 mg/m^2 bendra kumuliacinė neliposominio daunorubicino dozė buvo susieta su gydymo sukelto stazinio širdies nepakankamumo atvejų padažnėjimu. Ši riba yra žemesnė (400 mg/m^2) gydant pacientus, kuriems buvo taikomas tarpuplaučio srities spindulinis gydymas. Ryšys tarp kumuliacinės Vyxeos liposomal dozės ir kardiotoksinio poveikio rizikos nebuvo nustatytas. Bendras kumuliacinis daunorubicino poveikis aprašytas toliau pateiktoje lentelėje.

2 lentelė. Kumuliacinis daunorubicino poveikis pritaikius vieną Vyxeos liposomal gydymo kursą.

Terapija	Daunorubicinas vienoje dozėje	Dozių skaičius viename gydymo kurse	Daunorubicinas viename gydymo kurse
Pirmoji indukcija	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Antroji indukcija	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Kiekviena konsolidacija	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

Gydymo pradžioje rekomenduojama įvertinti širdies funkciją, atliekant elektrokardiografijos (EKG) ir daugiakanalės radionuklidų angiografijos (MUGA) arba echokardiografijos (ECHO) tyrimą, ypač su tais pacientais, kuriems toksinio poveikio širdžiai rizika yra didelė. Širdies funkciją reikia atidžiai stebėti.

Pacientams, kurių širdies funkcija yra sutrikusi, gydymas Vyxeos liposomal turi būti nutrauktas, išskyrus tik tuos atvejus, kai gydymo nauda yra didesnė negu rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrių).

Perspėjimas dėl nėštumo / vaisingo amžiaus moterys
Pacientėms, kurioms skiriamas Vyxeos liposomal, reikia patarti saugotis, kad nepastotų. Pacientai vyrai ir vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Vyxeos liposomal dozės suvartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos
Vartojant daunorubiciną ir citarabiną buvo stebėta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją.

Jei pasireiškia vidutinio stiprumo padidėjusio jautrumo simptomai (pvz., saikingai išreikštas bėrimas, karščio pojūtis, nestiprus dusulys, diskomfortas krūtinėje), gydymą reikia nutraukti. Reikia į veną sušvirkšti difenhidramino (20–25 mg arba ekvivalentinę dozę) ir deksametazono (10 mg). Infuzijos tęsti toliau negalima. Jei gydymas kartojamas, pacientui turi būti leidžiama ta pati Vyxeos liposomal dozė tokiu pačiu greičiu, kartu su premedikacija.

Jei pasireiškia sunkūs / pavojingi gyvybei padidėjusio jautrumo simptomai (pvz., hipotenzija, kai reikia gydyti vazopresoriais, angioedema, kvėpavimo sutrikimas, kai reikia bronchus plečiančių vaistų, generalizuota dilgėlinė), gydymą reikia nutraukti. Reikia į veną sušvirkšti difenhidramino (20–25 mg) ir deksametazono (10 mg), esant indikacijų papildomai skiriama epinefrino (adrenalino) ar bronchus plečiančių vaistų. Infuzijos daugiau nebetęskite, gydymo nebekartokite. Gydymą Vyxeos liposomal reikia visiškai nutraukti. Pacientus reikia nuolat stebėti, kol išnyks simptomai (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Audinių nekrozė
Daunorubicino vartojimas buvo susietas su vietinių audinių nekroze vaistinio preparato pratekėjimo iš kraujagyslės į audinius vietoje. Klinikinių Vyxeos liposomal tyrimų metu buvo stebimas vienas vaisto pratekėjimo iš kraujagyslės į audinius atvejis, bet nekrozės nebuvo. Leidžiant Vyxeos liposomal reikia ypač atidžiai stebėti, kad nebūtų vaisto pratekėjimo iš kraujagyslės į audinius. Vyxeos liposomal reikia leisti tik į veną. Draudžiama švirkšti į raumenis, intratekaliai ar po oda (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų ir inkstų funkcijos vertinimas
Dėl kepenų funkcijos sutrikimų gali padidėti su daunorubicino ir citarabino vartojimu susijusi toksinio poveikio rizika. Prieš Vyxeos liposomal vartojimą ir periodiškai gydymo metu rekomenduojama įvertinti kepenų funkciją atliekant įprastinius klinikinius laboratorinius tyrimus. Nėra patirties su Vyxeos liposomal gydant pacientus, kurių bilirubino koncentracija gydymo pradžioje buvo didesnė negu 50 µmol/l arba kurie sirgo terminalinės stadijos inkstų liga, kontroliuojama dialize. Gydymas Vyxeos liposomal pacientams, kurių kepenų funkcija stipriai sutrikusi, turi būti skiriamas tik tais atvejais, kai gydymo nauda yra didesnė negu rizika (žr. 4.2 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai
Vyxeos liposomal gali išprovokuoti hiperurikemiją dėl leukeminių ląstelių antrinės greitai vykstančios lizės. Šlapimo rūgšties koncentraciją kraujyje reikia nuolat stebėti ir išsivysčius hiperurikemijai skirti tinkamą gydymą.

Wilson'o ir kitų su vario apykaita susijusių ligų anamnezė
Kiekviename flakone yra 100 mg vario gliukonato, kuris atitinka 14 mg vario cheminio elemento. Gydymas Vyxeos liposomal pacientams, sergantiems Wilson’o liga ar turintiems kitų vario apykaitos sutrikimų, turi būti skiriamas tik tais atvejais, kai gydymo nauda yra didesnė negu rizika (žr. 6.1 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia ūmaus vario toksiškumo požymiai, Vyxeos liposomal vartojimą reikia nutraukti.

Imunosupresinis poveikis/padidintas polinkis infekcijoms
Sušvirkštus gyvų ar susilpnintų gyvų vakcinų pacientams, kurių imunitetas nusilpęs dėl chemoterapijos, gali išsivystyti sunkios ar netgi mirtinos infekcijos. Patariama neskiepyti gyvomis vakcinomis pacientų, kuriems skiriamas Vyxeos liposomal. Galima skiepyti negyvomis arba inaktyvuotomis vakcinomis, tačiau atsakas į šias vakcinas gali būti silpnesnis.

Virškinamojo trakto gleivinių uždegimas ir viduriavimas
Reikia atsižvelgti į tai, kad lygiagrečiai vartojamų geriamųjų vaistų absorbcijai gali turėti reikšmingos įtakos virškinamojo trakto gleivinės uždegimas ir (arba) viduriavimas, dažnai pasireiškiantys intensyvios chemoterapijos metu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su Vyxeos liposomal neatlikta. Skiriant daunorubiciną ir citarabiną Vyxeos liposomal liposomų pavidale tikimasi sumažinti tarpusavio sąveikų galimybę, nes sisteminė laisvo daunorubicino ir citarabino koncentracija būna žymiai mažesnė, negu skiriant vaistinį preparatą ne liposominėje formoje.

Kardiotoksiniai preparatai
Dėl tuo pačiu metu naudojamų kardiotoksinių preparatų gali padidėti kardiotoksiškumo rizika. Skiriant Vyxeos liposomal pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas doksorubicinas, didėja kardiotoksiškumo rizika (žr. 4.4 skyrių). Draudžiama skirti Vyxeos liposomal kartu su kitais kardiotoksiniais preparatais, išskyrus tik tuos atvejus, kai paciento širdies funkcija atidžiai nuolat stebima.

Hepatotoksiniai preparatai
Hepatotoksiniai vaistiniai preparatai gali sutrikdyti kepenų funkciją ir padidinti toksiškumą. Daunorubicinas metabolizuojamas kepenyse, todėl kepenų funkcijos pokyčiai, kurie atsiranda dėl tuo pačiu metu taikomo gydymo, gali turėti įtakos Vyxeos liposomal metabolizmui, farmakokinetikai, gydymo veiksmingumui ir (arba) toksiškumui (žr. 5.2 skyrių). Kepenų funkciją reikia stebėti dažniau, kai Vyxeos liposomal skiriamas kartu su hepatotoksiniais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija
Vaisingo amžiaus moterims, kurioms skiriamas gydymas Vyxeos liposomal, reikia saugotis, kad nepastotų. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą tuo metu, kai joms ar jų partneriui vyrui yra skiriamas gydymas. Vaisingo amžiaus moterims negalima skirti gydymo, jei nėra atmesta nėštumo tikimybė.

Prieš pradedant skirti Vyxeos liposomal vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo testą. Pacientai vyrai, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus moterys, ir moterys gydymo metu bei 6 mėnesius po paskutinės Vyxeos liposomal dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas
Duomenų apie Vyxeos liposomal vartojimą nėštumo metu nėra. Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis ir veikimo mechanizmu, Vyxeos liposomal negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus tuos atvejus, kai gydymas yra reikalingas dėl klinikinės moters būklės ir tokiu būdu galima rizika vaisiui yra pateisinama (žr. 5.3 skyrių).

Jei vaistinis preparatas naudojamas nėštumo metu, ar jei pacientė pastoja, kai jai taikomas Vyxeos liposomal gydymas, moterį reikia informuoti apie galimą žalą vaisiui. Bet kuriuo atveju rekomenduojama atlikti motinos, kuriai gydymas buvo taikomas nėštumo metu, vaisiaus ir naujagimio kardiologinį ištyrimą ir bendrą kraujo tyrimą.

Žindymas
Nežinoma, ar Vyxeos liposomal išsiskiria į motinos pieną. Dėl potencialios sunkaus nepageidaujamo Vyxeos liposomal poveikio žindomiems vaikams rizikos gydymo Vyxeos liposomal metu motinoms reikia patarti nežindyti.

Vaisingumas
Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis gydymas Vyxeos liposomal gali turėti įtakos vyrų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vyxeos liposomal gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gauta pranešimų apie nuovargį ir svaigimą vartojant Vyxeos liposomal. Todėl rekomenduojama būti atsargiems vairuojant ir dirbant su mechanizmų valdymu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant bėrimą (66,9 %), febrilinė neutropenija (63,5 %), edema (52,3 %), viduriavimas / kolitas (49,9 %), gleivinių uždegimas (49,9 %), nuovargis (46,4 %), raumenų ir kaulų skausmas (44,5 %), pilvo skausmas (36,3 %), apetito sumažėjimas (33,9 %), kosulys (33,9 %), galvos skausmas (32,3 %) šaltkrėtis (31,2 %), širdies ritmo sutrikimas (30,4 %), pireksija (29,6 %), miego sutrikimai (25,1 %) ir hipotenzija (23,7 %).

Sunkiausios ir dažniausiai pasitaikančios NR buvo infekcija (58,7 %), kardiotoksiškumas (18,7 %) ir kraujavimas (13,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas, pateikiamas lentelėje
NR buvo suskirstytos pagal atitinkamas kategorijas žemiau pateikiamoje lentelėje, skirstant pagal didžiausią dažnį, kuris buvo stebėtas bet kurio iš pagrindinių klinikinių tyrimų metu.

Dažnis apibrėžiamas kaip: labai dažni (≥ 1/10); dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pasireiškimo sunkumo mažėjimo tvarka. 3–5 laipsnių NR klasifikacijai pritaikytą išsamų sąrašą galima gauti iš NCI, NCI CTCAE. Toksiškumas pagal laipsnį skirstomas taip: lengvas (1 laipsnio), vidutinis (2 laipsnio), sunkus (3 laipsnio) arba keliantis grėsmę gyvybei (4 laipsnio), kartu su specifiniais parametrais, atsižvelgiant į paveiktų organų sistemą. Mirties (5 laipsnio) apibūdinimas yra naudojamas su kai kuriais kriterijais pažymint mirtiną baigtį.

3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu stebėtos NR pacientams, kurie buvo gydomi Vyxeos liposomal (n = 375)

Organų sistemų klasė	NR / dažnis (%)	3–5 laipsnio NR / dažnis (%)
Infekcijos ir infestacijos	**Labai dažni** Infekcija (78,1)	**Labai dažni** Infekcija (58,7)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	**Labai dažni** Febrilinė neutropenija (63,5) **Dažni** Trombocitopenija (4,5) Neutropenija (3,7) Anemija (3,2)	**Labai dažni** Febrilinė neutropenija (62,4) **Dažni** Trombocitopenija (3,7) Neutropenija (3,5) Anemija (2,1)

Organų sistemų klasė	NR / dažnis (%)	3–5 laipsnio NR / dažnis (%)
Imuninės sistemos sutrikimai	**Labai dažni** Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bėrimus) (66,9)	**Dažni** Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bėrimus) (9,1)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	**Dažni** Tumoro lizės sindromas (7,5)	**Dažni** Tumoro lizės sindromas (2,7)
Psichikos sutrikimai	**Labai dažni** Miego sutrikimai (25,1) Nerimas (17,3) Delyras (15,5)	**Dažni** Delyras (2,4) **Nedažni** Miego sutrikimai (0,5)
Nervų sistemos sutrikimai	**Labai dažni** Galvos skausmas (32,3) Svaigimas (23,2)	**Dažni** Galvos skausmas (1,1) **Nedažni** Svaigimas (0,8)
Akių sutrikimai	**Labai dažni** Regėjimo sutrikimas (10,4)	**Nedažni** Regėjimo sutrikimas (0,3)
Širdies sutrikimai	**Labai dažni** Kardiotoksiškumas (72) Ritmo sutrikimas[a] (30,4) Krūtinės skausmas (17,6)	**Labai dažni** Kardiotoksiškumas (18,7) **Dažni** Ritmo sutrikimas[a] (4,3) Krūtinės skausmas (1,9)
Kraujagyslių sutrikimai	**Labai dažni** Hemoragija (69,1) Hipotonija (23,7) Hipertenzija (17,3)	**Labai dažni** Hemoragija (13,1) **Dažni** Hipertenzija (6,9) Hipotenzija (4,5)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	**Labai dažni** Dispnėja (36,5) Kosulys (33,9) Pleuros efuzija (13,9)	**Labai dažni** Dispnėja (13,1) **Nedažni** Pleuros efuzija (0,8)
Virškinimo trakto sutrikimai	**Labai dažni** Pykinimas (51,7) Viduriavimas/kolitas (49,9) Gleivinės uždegimas (49,9) Vidurių užkietėjimas (42,7) Pilvo skausmas (36,3) Apetito sumažėjimas (33,9) Vėmimas (27,7) **Dažni** Dispepsija (9,6)	**Dažni** Viduriavimas/kolitas (6,1) Pilvo skausmas (2,9) Gleivinės uždegimas (2,1) Apetito sumažėjimas (1,6) Vidurių užkietėjimas (1,1) Pykinimas (1,1) **Nedažni** Dispepsija (0,5) Vėmimas (0,3)

Organų sistemų klasė	NR / dažnis (%)	3–5 laipsnio NR / dažnis (%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	**Labai dažni** Niežulys (17,3) Sustiprėjęs prakaitavimas (10,1) **Dažni** Naktinis prakaitavimas (8,3) Alopecija (3,2) **Nedažni** Delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (0,8)	**Nedažni** Sustiprėjęs prakaitavimas (0,3)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	**Labai dažni** Raumenų-kaulų skausmas (44,5)	**Dažni** Raumenų-kaulų skausmas (5,1)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	**Labai dažni** Inkstų nepakankamumas (10,4)	**Dažni** Inkstų nepakankamumas (6,4)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	**Labai dažni** Edema (52,3) Nuovargis (46,4) Šaltkrėtis (31,2) Pireksija (29,6)	**Labai dažni** Nuovargis (10,4) **Dažni** Pireksija (3,2) Edema (2,7) **Nedažni** Šaltkrėtis (0,3)

[a] Širdies ritmo sutrikimų grupės terminui priskiriamas prieširdžių virpėjimas, bradikardija, o dažniausiai stebėtas ritmo sutrikimas buvo tachikardija.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Infekcijos
Dėl vartojant Vyxeos liposomal pasireiškiančios neutropenijos labai dažnai pasitaikančios NR buvo įvairios infekcijos. Klinikinio tyrimo populiacijoje dažniausiai pasitaikančios sunkios NR buvo pneumonija, sepsis ir bakteriemija. Infekcijų atvejų dažnis buvo 78,1%; nesunkių infekcijos atvejų dažnis buvo 73,1%, sunkių infekcijos atvejų dažnis buvo 28,5 %; infekcijų, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, dažnis buvo 0,5%. Mirtimi pasibaigusių infekcijų dažnis buvo 6,9 %. Mirtimi pasibaigusios infekcijos buvo sepsis ir pneumonija (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas
Dėl vartojant Vyxeos liposomal pasireiškiančios trombocitopenijos klinikinių tyrimų metu buvo stebimi įvairūs kraujavimai. Dažniausiai pasitaikanti kraujavimo rūšis buvo kraujavimas iš nosies, dauguma šių atvejų buvo laikomi nesunkiais (29,1 %). Kraujavimo atvejų dažnis buvo 69,1 %; nesunkių kraujavimo atvejų dažnis buvo 67,2 %, sunkių kraujavimo atvejų dažnis buvo 5,6 %; kraujavimų, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, dažnis buvo 0. Mirtimi pasibaigusių kraujavimų dažnis buvo 2,1 %. Buvo atvejų, kai pacientams, gydytiems Vyxeos liposomal, pasitaikė sunkių ar mirtimi pasibaigusių hemoraginių reiškinių, įskaitant mirtimi pasibaigusius CNS kraujavimus dėl sunkaus laipsnio trombocitopenijos (žr. 4.4 skyrių).

Kardiotoksiškumas
Vyxeos liposomal klinikinių tyrimų metu buvo stebimas kardiotoksiškumas. Dažniausiai pasitaikančios sunkios NR buvo išmetimo frakcijos sumažėjimas ir stazinis širdies nepakankamumas. Yra žinoma apie gydymo antraciklinu kardiotoksinio poveikio riziką. Visų kardiotoksiškumo atvejų dažnis buvo 72,0 %; nesunkių kardiotoksiškumo atvejų dažnis buvo 68,5 %, sunkių kardiotoksiškumo atvejų dažnis buvo 9,1%; kardiotoksiškumo atvejų, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, dažnis buvo 5 %, mirtimi pasibaigusio kardiotoksiškumo dažnis buvo 0,5%. Pranešta apie širdies sustojimą,

kaip mirtimi pasibaigusį įvykį; pacientui pasireiškė trombocitopenija ir neutropenija, tai prisidėjo prie širdies sustojimo (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs jautrumas
Vyxeos liposomal klinikinių tyrimų metu labai dažnos NR buvo padidėjusio jautrumo reakcijos. Dažniausiai pasitaikanti padidėjusio jautrumo NR buvo bėrimas ir dauguma šių atvejų buvo nesunkūs (38,9 %). Visų padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis buvo 66,9 %; nesunkių padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis buvo 66,4 %, iš kurių 38,9 % buvo bėrimas, sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis buvo 1,1 %; padidėjusio jautrumo reakcijų, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, dažnis buvo 0. Mirtimi pasibaigusių padidėjusio jautrumo atvejų dažnis buvo 0 (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija
Vyxeos liposomal saugumas 38 vaikams, kuriems ŪML recidyvavo, tyrime AAML 1421 iš esmės buvo panašus į tą, kuris buvo stebėtas esant patvirtintai indikacijai suaugusiems, sergantiems naujai gydyta ŪML ir gydytiems Vyxeos liposomal (žr. 4.2 skyrių). Tačiau tyrimo AAML 1421 metu vaikams stebėti nepageidaujami reiškiniai, kurie skyrėsi nuo stebėtų suaugusiems pacientams arba buvo sunkesni (įvertinant palyginimų tarp tyrimų apribojimus), buvo makulopapulinis išbėrimas (47,4 %), QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje (28,9 %), ankstyva kardiotoksiškumo pradžia (apibrėžiama kaip > 10 % KSIF sumažėjimas iki galutinės KSIF < 50 % KSIF; 21,0 %), sunki hipokalemija (13,2 %), hiperglikemija (7,9 %) ir ALT aktyvumo padidėjimas (7,9 %). Hipertenzija buvo pastebėta 18,2 % šių vaikų.

Duomenų apie ilgalaikį saugumą vaikams po tyrimo laikotarpio (26 mėn.) nėra. Taigi saugumo duomenų, skirtų įvertinti ilgalaikį Vyxeos liposomal kardiotoksinį poveikį vaikams, įskaitant ilgalaikį kardiotoksinį poveikį vartojant didesnes nei didžiausios viso gyvenimo kumuliacinės antraciklino dozės, nėra. Duomenų apie gydymo Vyxeos liposomal poveikį augimui ir brendimui nėra.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra specifinės perdozavimo pacientams valdymo patirties. Perdozavimo atveju tikėtina, kad paūmės su Vyxeos liposomal siejamos nepageidaujamos reakcijos ir reikės skirti palaikomąjį gydymą (vaistus nuo infekcijos, kraujo ir trombocitų transfuzijas, kolonijas stimuliuojančius faktorius, jei reikia, taikyti intensyviąją pagalbą), kol pacientas pasveiks. Bėgant laikui reikia atidžiai stebėti pacientą, ar nėra kardiotoksiškumo požymių, ir esant medicininių indikacijų skirti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antineoplastiniai preparatai, antineoplastinių preparatų deriniai, citarabinas ir daunorubicinas, ATC kodas: L01XY01.

Veikimo mechanizmas
Vyxeos liposomal yra daunorubicino ir citarabino fiksuoto derinio liposominė formuluotė, kurio molinis santykis 1:5. Molinis santykis 1:5 *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu pasižymėjo maksimaliu sinergistiniu priešnavikiniu poveikiu ŪML atveju.

Daunorubicinas pasižymi antimitoziniu ir citotoksiniu veikimu, šis poveikis pasiekiamas jam sudarant kompleksus su DNR, inhibuojant topoizomerazės II aktyvumą, slopinant DNR polimerazės aktyvumą, paveikiant genų ekspresijos reguliaciją ir išgaunant DNR-pažeidžiančius laisvuosius radikalus.

Citarabinas yra specifinis ląstelinio ciklo fazės antineoplastinis preparatas, pasižymintis poveikiu ląstelėms tik ląstelių dauginimosi S-fazėje. Ląstelės viduje citarabinas konvertuojamas į citarabino-5-trifosfatą (ara-CTP), aktyvų metabolitą. Veikimo mechanizmas nėra iki galo aiškus, bet atrodo, kad ara-CTP visų pirma veikia per DNR sintezės inhibiciją. Prisijungimas prie DNR ir RNR taip pat gali prisidėti prie citarabino citotoksiškumo. Citarabinas pasižymi citotoksinėmis savybėmis žinduolių proliferuojančių ląstelių kultūrose.

Vyxeos liposomal liposomos pasižymi prailgintu plazmos pusės eliminacijos laiku po intraveninės infuzijos, kai daugiau negu 99 % plazmos daunorubicino ir citarabino išlieka inkapsuliuota liposomose. Vyxeos liposomal ilgam laikui perneša sinergistinį daunorubicino ir citarabino derinį ant leukeminių ląstelių. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis Vyxeos liposomal liposomos akumuliuojasi ir didelės jo koncentracijos išlieka kaulų čiulpuose, kur aktyviame absorbcijos procese jas nepakitusias nesunkiai surenka leukeminės ląstelės. Leukemija sergančių pelių organizme leukeminės ląstelės liposomas absorbuoja intensyviau negu sveikos kaulų čiulpų ląstelės. Po įsisavinimo vyksta Vyxeos liposomal liposomų degradacija, daunorubicinas ir citarabinas išskiriamas į tarpląstelinę terpę, kurioje pasireiškia vaistinių preparatų sinergistinis antineoplastinis veikimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vyxeos liposomal veiksmingumas gydant naujai diagnozuotą ŪML suaugusiesiems buvo vertinamas vieno kontrolinio klinikinio tyrimo (tyrimas 301) metu, o Vyxeos liposomal veiksmingumas gydant recidyvavusią ŪML vaikams buvo vertinamas vieno klinikinio tyrimo AAML 1421 metu.

Tyrimas 301 su negydytais pacientais, sergančiais didelės rizikos ŪML

Tyrimas 301 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, daugiacentris, atviras, lygiagrečių grupių pranašumo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas Vyxeos liposomal veikimas, lyginant jį su standartiniu citarabino ir daunorubicino (7+3) deriniu, tiriamieji – 309 pacientai, 60–75 metų, sergantys negydyta didelės rizikos ŪML. Į tyrimą buvo įtraukti šių ŪML pogrupių pacientai: su terapija susijusi ŪML (t-ŪML), mielodisplastinis sindromas ŪML (MDS ŪML) ir lėtinė mielomonocitinė leukemija ŪML (LMMoL ŪML) su anamnezėje dokumentuotu MDS ar LMMoL prieš ligos transformaciją į ŪML ir *de novo* ŪML su kariotipiniais mielodisplazijai būdingais pokyčiais (pagal 2008 m. PSO kriterijus).

Tyrimą sudarė dvi fazės: 1) gydymo fazė, kurios metu pacientams buvo skirti ne daugiau kaip 2 indukcijos ir 2 konsolidacijos kursai, 2) tolesnio stebėjimo fazė, kuri prasidėjo po paskutinio indukcijos ir konsolidacijos kurso praėjus 30 dienų ir tęsėsi ne ilgiau kaip 5 metus nuo atsitiktinės atrankos. Pacientui skirtų indukcijos ir konsolidacijos kursų skaičius priklausė nuo visiško atsako (VA) arba nuo visiško atsako su nevisišku pasveikimu (VAn), kurie buvo patvirtinti atliekant kaulų čiulpų tyrimą. Tik klinikinių tyrimų metu buvo per 90 minučių leidžiama Vyxeos liposomal 100 vnt./m^2 per parą dozė į veną (ekvivalentinė dozė 44 mg/100 mg/m^2) 1, 3 ir 5 dienomis pirmosios indukcijos metu bei 1 ir 3 dienomis – pacientams, kuriems reikėjo antrosios indukcijos. Antrasis indukcijos kursas buvo labai rekomenduojamas pacientams, kurių pirmosios indukcijos kurso metu nebuvo pasiektas VA ar VAn. Šis kursas buvo privalomas pacientams, kurių gydymo metu buvo pasiektas didesnis kaip 50 % procentinis blastinių ląstelių skaičiaus sumažėjimas. Po remisijos taikomą hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją (HKLT) buvo leidžiama atlikti vietoj konsolidacijos chemoterapijos arba po jos. Tik klinikinių tyrimų metu taikomame konsolidacijos kurse Vyxeos liposomal dozė buvo sumažinta iki 65 vnt./m^2 per parą (ekvivalentinė dozė 29 mg/65 mg/m^2) 1 ir 3 dienomis. 7+3 grupėje, pirmoji indukcija buvo citarabinas 100 mg/m^2 per parą nuo 1 iki 7 dienos, atliekant nepertraukiamą infuziją, ir daunorubicinas 60 mg/m^2 per parą 1, 2 ir 3 dienomis, o antrosios indukcijos ir konsolidacijos metu citarabino dozė buvo skiriama nuo 1 iki 5 dienos, o daunorubicino – 1 ir 2 dienomis.

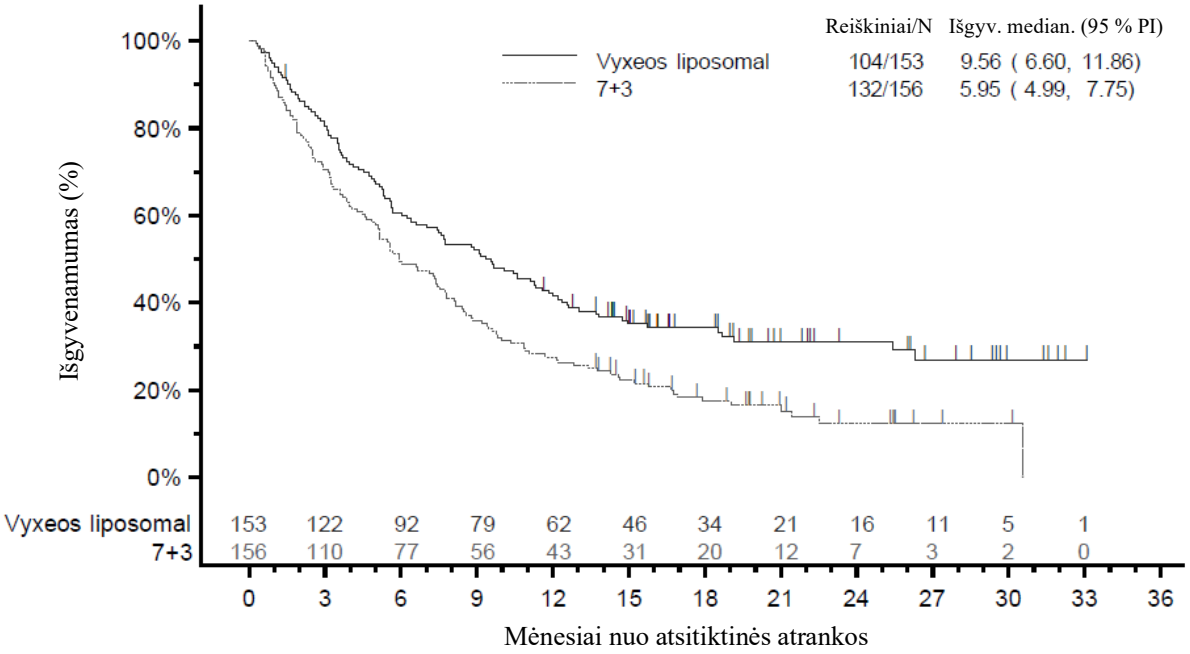
153 pacientai atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į Vyxeos liposomal ir 156 pacientai – į 7+3 kontrolinę grupę. Atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų vidutinis amžius buvo 68 metai (intervalas 60–75 metai), 61 % iš jų buvo vyrai, 88 % pacientų ECOG būklės rodiklis buvo 0–1. Gydymo pradžioje 20 % buvo t-ŪML, 54 % sirgo ŪML su anksčiau stebėta hematologine liga, 25 % sirgo *de novo* ŪML su nuo mielodisplazijos priklausančiais citogenenetiniais sutrikimais; 34 % buvo anksčiau gydyti dėl MDS hipometiluojančiais preparatais; 54 % turėjo nepalankų kariotipą.

Demografiniai ir gydymo pradžios ligos požymiai bendrai pasiskirstė tolygiai tyrimo grupėse. FLT3 mutacija buvo nustatyta 15 % (43/279) tirtų pacientų, o NPM1 mutacija buvo nustatyta 9% (25/283) tirtų pacientų.

Pirminis vertinimo kriterijus buvo bendras išgyvenamumas nuo atsitiktinės atrankos dienos iki mirties dėl bet kokios priežasties. Stebėtas Vyxeos liposomal pranašumas vertinant bendrą išgyvenamumą ITT populiacijoje, lyginant su palyginamuoju 7+3 gydymo režimu (1 pav). Vidutinis išgyvenamumas Vyxeos liposomal gydymo grupėje buvo 9,56 mėnesiai, lyginant su 5,95 mėnesiais 7+3 gydymo grupėje (rizikos santykis = 0,69, 95 % PI = 0,52, 0,90, logaritminio rango dvipusis testas p = 0,005).

Bendras HKLT santykis buvo 34 % (52/153) Vyxeos liposomal grupėje ir 25 % (39/156) kontrolinėje grupėje.

1 pav. Bendro išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė, ITT populiacijoje



4 lentelė. Tyrimo 301 veiksmingumo rezultatai

	Vyxeos liposomal N = 153	**7+3 N = 156**
Bendras išgyvenamumas		
Vidutinis išgyvenamumas, mėnesiai (95 % PI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-vertė (dvipusė) [a]	0,005	
Išgyvenamumas be reiškinių		
Vidutinis išgyvenamumas, mėnesiai (95 % PI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-vertė (dvipusė) [a]	0,021	
Visiško atsako santykis		
VR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Šansų santykis (95% PI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-vertė (dvipusė) [b]	0,040	
VR + VAn, n (%)	73 (48)	52 (33)

	Vyxeos liposomal N = 153	7+3 N = 156
Šansų santykis (95 % PI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-vertė (dvipusė) [b]	0,016	

Sutrumpinimai: PI = patikimumo intervalas; VR= visiškas atsakas; VAn= visiškas atsakas su nevisišku pasveikimu
[a] p-vertė iš sluoksniuoto logaritminio rango testo, sluoksniuojant pagal amžių ir ŪML potipį
[b] p-vertė iš sluoksniuoto Cochran-Mantel-Haenszel testo, sluoksniuojant pagal amžių ir ŪML potipį

60 mėnesių tolesnis stebėjimas
60 mėnesių bendro išgyvenamumo rodiklis buvo didesnis Vyxeos liposomal gydymo grupėje (18 %), palyginti su 7+3 gydymo grupe (8 %); rizikos santykis buvo 0,70, 95 % PI = 0,55; 0,91.

Vaikų populiacija

Recidyvavusi ŪML
Vyxeos liposomal kaip vieno vaistinio preparato veiksmingumas buvo vertintas I/II fazės vienos grupės tyrime (AAML 1421), atliktame įvertinti Vyxeos liposomal saugumą ir veiksmingumą 38 vaikams ir jaunuoliams (1–21 metų amžiaus), kuriems buvo pirmasis ŪML recidyvas. Tyrimo gydymą sudarė vienas 59 mg/135 mg/m^2 Vyxeos liposomal indukcijos ciklas, leidžiant į veną 90 minučių 1, 3 ir 5 dienomis, o tada 2 ciklo metu skiriant fludarabiną, citarabiną ir G-CSF (FLAG). Pacientų amžiaus mediana buvo 11 metų (intervalas: 1–21 metai). Aštuoni (21 %) pacientai buvo 18–21 metų. Pacientai, vartoję > 450 mg/m^2 daunorubicino ekvivalentų dozę, į tyrimą įtraukti nebuvo.

Pirminis vertinimo kriterijus buvo bendras atsako santykis (apibrėžtas kaip VR arba VRp) po Vyxeos liposomal (1 ciklas), po kurio buvo skiriamas FLAG (2 ciklas). Bendras atsako santykis buvo 68 % (90 % Clopper-Pearson PI: 53–80 %). Po 1 ciklo 16 (43 %) pacientų buvo gautas atsakas į gydymą VR + VRp, iš jų 14 (38 %) pacientų, kurie pasiekė VR, ir remiantis 7 tiriamaisiais, kuriems turima recidyvo duomenų, VR trukmės mediana buvo 284 dienos.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Su suaugusiais pacientais buvo atliekamas daunorubicino ir citarabino, skiriant Vyxeos liposomal, farmakokinetikos tyrimas, jiems 1, 3 ir 5 dienomis buvo atliekama 90 minučių trukmės daunorubicino 44 mg/m^2 ir citarabino 100 mg/m^2 intraveninė infuzija. Kiekvieno vaistinio preparato farmakokinetika buvo vertinama pagal bendrą koncentraciją plazmoje (t.y. buvo vertinama, kiek yra inkapsuliuoto ir neinkapsuliuoto vaistinio preparato). Po 5 dieną paskirtos vaistinio preparato dozės daunorubicino maksimalios koncentracijos plazmoje vidurkis (C_{max}) buvo 26,0 (32,7 %) mcg/ml, citarabino – 62,2 (33,7%) mcg/ml (% variacijos koeficientas [VK]). Vidutinis (%VK) plotas po kreive (angl. *area undre the curve*, AUC) vieno dozės skyrimo intervalo metu daunorubicinui buvo 637 (38,4 %) mcg.h/ml, citarabinui – 1900 (44,3 %) mcg.h/ml.

Atrodo, kad daunorubiciną ir citarabiną skiriant kaip Vyxeos liposomal sudėtyje esančius komponentus, liposominė vaistų forma turi įtakos vaistų pasiskirstymui audiniuose ir eliminacijos greičiui; todėl tuo tarpu, kai neliposominės formos vaistinių preparatų klirensas (CL), pasiskirstymo tūris (V) ir galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) turi reikšmingų skirtumų, Vyxeos liposomal sudėtyje šie farmakokinetikos parametrai suvienodėja.

Daunorubicino akumuliacijos santykis buvo 1,3, cytarabino – 1,4. Nebuvo pastebėta nuo laiko priklausomos kinetikos ar didesnių nukrypimų nuo dozės proporcingumo šiose ribose nuo 1,3 mg/3 mg per m^2 iki 59 mg/134 mg per m^2 (nuo 0,03 iki 1,3 karto daugiau už patvirtintą rekomenduojamą dozę).

Pasiskirstymas
Daunorubicino pasiskirstymo tūris (%VK) yra 6,6 l (36,8 %), citarabino – 7,1 l (49,2 %). Susijungimas su plazmos baltymais nebuvo vertinamas.

Metabolizmas ir biotransformacija
Panašiai, kaip ir neliposominė daunoribicino bei citarabino forma, po atsipalaidavimo iš Vyxeos liposomal liposomų daunorubicinas ir citarabinas intensyviai metabolizuojamas organizme. Didžioji daunorubicino dalis kepenų ir ne-kepenų kilmės aldo-keto reduktazės ir karbonilo reduktazės dėka katalizuojama iki aktyvaus metabolito daunorubicinolio. Citarabinas metabolizuojamas dalyvaujant citidino deaminazei iki neaktyvaus metabolito 1-β (beta)-D-arabinofuranoziluracilo (AraU). Kitaip, negu neliposominė daunoribicino ir citarabino formos, kurios yra greitai metabolizuojamos iki atitinkamų metabolitų, po Vyxeos liposomal suleidimo daunorubicinas ir citarabinas išlieka inkapsuliuoti liposomose, kaip laisvos bazės. Plazmos koncentracijos ir laiko duomenys, surinkti iš 13–26 pacientų, kuriems 1, 3 ir 5 dienomis buvo skirta Vyxeos liposomal 100 vnt./m^2 (atitinka 44 mg/m^2 daunorubicino ir 100 mg/ m^2 citarabino) parodė, kad daunorubicinolio ir AraU AUC_{last} metabolitų ir metabolizuojamo vaisto (angl. *metabolite:parent*) santykis buvo 1,79 % ir 3,22 %, atitinkamai lyginant juos su daunorubicinu ir citarabinu; šis skaičius yra mažesnis negu tas, kuris paprastai gaunamas su neliposominiais preparatais, ~40–60 % – vertinant santykį daunorubicinolis:daunorubicinas ir ~80 % – vertinant santykį AraU:citarabinas. Mažesnė metabolitų ir metabolizuojamo vaisto (angl. *metabolite:parent)* santykio procentinė dalis po Vyxeos liposomal vartojimo rodo, kad didžioji cirkuliacijoje esanti bendro daunorubicino ir citarabino dalis yra uždaryta Vyxeos liposomal liposomose, kur jų negali pasiekti juos metabolizuojantys fermentai.

Eliminacija
Vyxeos liposomal liposomos pasižymi prailgintu plazmos pusės eliminacijos laiku (%VK) po 31,5 h (28,5 %) daunorubicinui ir 40,4 h (24,2 %) citarabinui, kai daugiau negu 99% plazmos daunorubicino ir citarabino išlieka inkapsuliuotoje formoje liposomose. Daunorubicino klirensas (%VK) yra 0,16 l/h (53,3 %) daunorubicinui ir 0,13 l/h (60,2 %) citarabinui.

Daunorubicino ir daunorubicinolio išsiskyrimas su šlapimu sudaro 9 % suleistos daunorubicino dozės, o citarabino ir AraU išsiskyrimas su šlapimu sudaro 71 % suleistos citarabino dozės.

Ypatingos populiacjos
Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, kliniškai reikšmingo poveikio daunorubicino ir citarabino klirenso ir tūrio parametrams remiantis amžiumi (1–81 metai), lytimi, rase, svoriu, kūno masės indeksu ir leukocitų skaičiumi, nustatyta nebuvo.

Vaikų populiacija
Pagal dozę normalizuota vidutinė bendra daunorubicino ir citarabino ekspozicija, nustatyta vaikams, pavartojus 59 mg/135 mg/m^2 buvo panaši į daunorubicino ir citarabino ekspoziciją suaugusiesiems pavartojus 44 mg/100 mg/m^2.

Senyvi pacientai
Vyxeos liposomal farmakokinetika > 85 metų pacientams vertinta nebuvo. Duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija
Remiantis tyrimu, skirtu nuo vidutinio iki sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo poveikiui Vyxeos liposomal farmakokinetikai įvertinti, ir populiacijos farmakokinetikos analize, naudojant pacientų, sergančių lengvu ir vidutiniu inkstų funkcijos sutrikimu, klinikinių tyrimų duomenis, nenustatyta reikšmingų daunorubicino ir citarabino klirenso skirtumų tais atvejais, kai anksčiau buvo stebėtas lengvas, vidutinis ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija tyrimo pradžioje buvo normali. Nėra žinoma, kokią galimą įtaką daunorubicino ir citarabino, vartojamo kaip Vyxeos liposomal, farmakokinetikai turi terminalinė inkstų liga, kontroliuojama dialize (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Pacientų, kurių bilirubino koncentracija ≤ 50 µmol/l, farmakokinetika nepakito. Nežinoma apie farmakokinetiką pacientų, kurių bilirubino koncentracija didesnė už 50 µmol/l.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių Vyxeos liposomal toksiškumas buvo tirtas dviejų ciklų intraveninės infuzijos toksiškumo tyrimuose ir 28 dienų atsistatymo periodu su žiurkėmis ir šunimis. Vyxeos liposomal nepageidaujamas poveikis pasireiškė visose dozės lygių grupėse (saugumo ribos nuo mažo iki jokio saugumo, pagal sisteminį poveikį) ir bendrai atitiko dokumentuotus neliposominio daunorubicino ir (arba) citarabino poveikius, daugiausia – poveikio duomenis virškinamajam traktui ir hematologinei sistemai. Nors centrinės nervų sistemos (CNS) ir kardiovaskulinės sistemos parametrai buvo įtraukti šiuose tyrimuose, nurodant stebėtą sergamumą ir mirštamumą, buvo gauta nepakankamai informacijos tam, kad būtų galima visapusiškai įvertinti Vyxeos liposomal saugumo farmakologiją.

Genotoksiškumo, kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai su Vyxeos liposomal nebuvo atliekami. Tačiau buvo atlikti tyrimai su atskiromis šio vaistinio preparato veikliosiomis medžiagomis.

Genotoksiškumas
Citarabinas arba jo aktyvus metabolitas Ara-C pasižymėjo mutageninėmis savybėmis (bakterijų mutageniškumo tyrimas) ir klastogeninėmis savybėmis *in vitro* (chromosomų aberacijos ir seserinių chromatidžių mainai (angl. *sister-chromatid exchanges*, SCE) žmogaus leukocituose) ir *in vivo* (chromosomų aberacijos ir SCE tyrimas su graužikais). Citarabinas sąlygojo žiurkėno embrioninių ląstelių ir žiurkės H43 ląstelių transformaciją *in vitro* ir klastogeniškai veikė mejozines ląsteles. Daunorubicinas pasižymėjo mutageninėmis savybėmis (bakterijų mutageniškumo tyrimas, V79 žiurkėno ląstelių tyrimas) ir klastogeninėmis savybėmis *in vitro* (CCRF-CEM žmogaus limfoblastai) ir *in vivo* (SCE tyrimas su pelių kaulų čiulpais) tyrimuose.

Kancerogeniškumas
Nenustatyta, kad buvo atlikta tyrimų su citarabinu. Paskelbti duomenys apie aktyvų citarabino metabolitą Ara-C nepateikė kancerogeniškumo įrodymų. Paskelbti duomenys apie daunorubiciną rodo, kad žiurkėms po vienkartinės 5 mg/kg arba 10 mg/kg dozės (0,68–1,4 karto didesnė už žmogui rekomenduojamą dozę (ŽRD) pagal mg/m^2) gali pasireikšti tumorogeninis poveikis. IARC darbo grupė (IARC 2000) daunorubiciną priskyrė 2B grupei (galimai turintis kancerogeninį poveikį žmonėms).

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi
Citarabinas, skiriamas organogenezės laikotarpiu, turėjo embriotoksinį poveikį pelėms bei teratogeninį poveikį pelėms ir žiurkėms. Citarabinas taip pat sukėlė pelių spermatozoidų galvutės anomalijas ir sutrikdė žiurkių spermatogenezę. Viena citarabino dozė, skirta žiurkėms 14 gestacinio periodo dieną, sąlygojo mažesnę galvos smegenų apimtį prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu ir negrįžtamą gebėjimo mokytis sutrikimą. Daunorubicinas, skiriamas žiurkių organogenezės laikotarpiu, turėjo embriotoksinį poveikį ir sukėlė vaisiaus formavimosi ydas. Daunorubicinas sąlygojo šunų sėklidžių atrofiją ir visišką spermatocitų aplaziją sėkliniuose latakuose.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)
Pavojaus aplinkai vertinimas parodė, jog nesitikima, kad Vyxeos liposomal galėtų turėti nuolatinį, bioakumuliacinį ar toksinį poveikį aplinkai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Distearoilfosfatidilcholinas
Distearoilfosfatidilglicerolis
Cholesterolis
Vario gliukonatas
Trolaminas (pH koreguoti)
Sacharozė

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai
30 mėnesių

Paruoštos suspensijos stabilumas flakone
Įrodyta, kad cheminis ir fizinis paruoštos suspensijos stabilumas išlieka 4 valandas, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, laikant vertikalioje padėtyje.
Mikrobiologiniu požiūriu, nebent atidarymo / ruošimo /skiedimo metodas užkerta kelią mikrobiologinio užteršimo rizikai, vaistinis preparatas turi būti suvartojamas nedelsiant. Nesuvartojus iš karto, vartojamos suspensijos laikymo laikas ir sąlygos yra vartotojo atsakomybėje.

Praskiesto infuzinio tirpalo stabilumas
Įrodyta, kad cheminis ir fizinis infuzinio tirpalo stabilumas išlieka 4 valandas, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai.

Mikrobiologiniu požiūriu, nebent atidarymo / ruošimo /skiedimo metodas užkerta kelią mikrobiologinio užteršimo rizikai, vaistinis preparatas turi būti suvartojamas nedelsiant. Nesuvartojus iš karto, vartojamo tirpalo laikymo laikas ir sąlygos yra vartotojo atsakomybėje.

Didžiausias bendras paruošto vaistinio preparato flakone ir paruošto tirpalo, praskiesto infuziniame maišelyje, laikymo laikas yra iki 4 valandų, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Flakoną laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti vertikalioje padėtyje.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 ml flakonas (1 tipo stiklas) su kamščiu (chlorobutilo guma) ir viršutiniu dangteliu (aliuminis), kuriame yra 44 mg daunorubicino ir 100 mg citarabino.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas, 2 flakonai arba 5 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vyxeos liposomal yra citotoksinis vaistinis preparatas. Būtina laikytis specialių reikalavimų vaistiniam preparatui ruošti ir atliekoms tvarkyti. Vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Bet kokį nesuvartotą vaistinį preparatą reikia tvarkyti laikantis vietinių citotoksinių preparatų reikalavimų.

Paruošimo instrukcijos
- Vyxeos liposomal dozę ir flakonų skaičių apskaičiuokite pagal konkretaus paciento KPP, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.
- Iš šaldytuvo paimkite atitinkamą skaičių Vyxeos liposomal flakonų ir palaikykite 30 minučių, kad jų temperatūra susilygintų su kambario temperatūra (nuo 15 °C iki 30 °C).
- Tada kiekvieno flakono turinį praskieskite su 19 ml injekcinio sterilaus vandens, naudodami 20 ml švirkštą ir tuoj pat 5 minutėms užstatykite laikmatį.

- 5 minutes atsargiai vartykite flakoną su turiniu, švelniai apversdami flakoną kas 30 sekundžių.
- Nekaitinkite, nesukite ir stipriai nepurtykite.
- Po paruošimo palikite stovėti 15 minučių.
- Paruoštas vaistinis preparatas turi atrodyti kaip nepermatoma violetinės spalvos homogeninė dispersija iš esmės be matomų dalelių.
- Jei paruoštas tirpalas iš karto nėra skiedžiamas infuzijos maišelyje, jį laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) iki 4 valandų.
- Palaikius paruoštą tirpalą flakone iki 4 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje vertikalioje padėtyje, paruoštas tirpalas turi būti nedelsiant skiedžiamas infuziniame tirpale ir sulašinamas per 90 minučių infuzijos laikotarpį.
    - Paruoštas tirpalas flakone ir paruoštas tirpalas, kuris buvo praskiestas infuziniame tirpale, išlieka stabilūs didžiausią bendrą iki 4 valandų laikymo laiką laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 4 valandų paruošto tirpalo flakone stabilumo laikotarpis neprideda papildomo 4 valandų stabilumo laikotarpio po to, kai atitinkama paruošto tirpalo dozė iš flakono praskiedžiama infuziniame tirpale.
    - 4 valandų stabilumo laikotarpis, kai paruoštas tirpalas, praskiestas infuzijos maišelyje, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, neapima laiko, reikalingo skiesti ar 90 minučių infuzijai atlikti.
    - Su praskiestu infuziniu tirpalu reikia nedelsiant atlikti 90 minučių infuziją, praėjus iki 4 valandų stabilumo laikotarpiui.
- Apskaičiuokite reikiamą paruošto Vyxeos liposomal tirpalo tūrį pagal formulę: [reikiamas tūris (ml) = daunorubicino dozė (mg/m^2) x paciento KPP (m^2)/2,2 (mg/ml)]. Paruošto tirpalo koncentracija yra 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicino ir 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabino.
- Kiekvieną flakoną 5 kartus švelniai apverskite prieš sutraukdami praskiedimui skirtą koncentratą.
- Laikydamiesi aseptikos reikalavimų sutraukite apskaičiuotą paruošto Vyxeos liposomal tirpalo tūrį iš flakono su steriliu švirkštu ir perkelkite jį į infuzijos maišelį su 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės. Flakone gali likti vaistinio preparato likučių. Nepanaudotą likutį išmeskite.
- Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas išsimaišytų. Praskiedus paruoštą vaistinį preparatą gaunasi sodriai violetinės spalvos permatoma homogeninė dispersija.
- Jeigu praskiestas tirpalas nėra vartojamas iš karto, jį laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) iki 4 valandų.
- Po atšaldymo švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas išsimaišytų.

<u>Leidimo instrukcijos</u>
- Vyxeos liposomal nemaišykite ir nelašinkite infuzijos su kitais vaistiniais preparatais.
- Vyxeos liposomal lašinkite nepertraukiamos infuzijos į veną būdu 90 minučių naudodami infuzinę pompą per centrinės venos kateterį ar per periferijoje įvestą centrinį kateterį. Vyxeos liposomal intraveninei infuzijai galima naudoti infuzinės sistemos membranos filtrą, jei mažiausias filtro angelių skersmuo yra ne mažesnis nei 15 µm.
- Po lašinimo infuzinę sistemą praskalaukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Šis vaistinis preparatas gali būti pavojingas aplinkai dėl citotoksinio ir antimitozinio poveikio, kuris gali daryti poveikį reprodukcijai. Visos medžiagos, kuri buvo naudojama skiedimui ir infuzijai, atliekos turi būti tvarkomos laikantis antineoplastinių vaistinių preparatų atliekų tvarkymo vietinių reikalavimų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių citotoksinių preparatų tvarkymo reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1308/001 1 flakonas
EU/1/18/1308/002 2 flakonai
EU/1/18/1308/003 5 flakonai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. Rugpjūčio 23 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

07/2022

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.