

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyxeos 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 skirtas suaugusiųjų, sergančių naujai diagnozuota, su terapija susijusia ūmine mieloidine leukemija (t-ŪML) ar ŪML su mielodisplaziniais pakitimais (ŪML-MP), gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Vyxeos 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).

#### Dozavimas

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

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

### Rekomenduojama dozavimo schema remisijos indukcijai

Rekomenduojama Vyxeos 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> 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 atrodo kaip sveiki, reikia daugiau negu vieno indukcijos kurso. Pagal kaulų čiulpų vertinimą atsigavus po ankstesnio indukcinės terapijos kurso sprendžiama, ar reikia papildomo indukcijos kurso. Gydytas 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 dozavimo schema yra 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, 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. Gydytas 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 pradėdant gydymą Vyxeos 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 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 reikia visiškai nutraukti. Pacientus reikia nuolat stebėti, kol išnyks simptomai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### Praleista dozė

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

### *Kardiotoksiškumas*

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

### Specialios populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Jei inkstų funkcijos sutrikimas lengvas (kreatinino klirensas [CrCL] pagal Cockcroft Gault lygtį [C-G] – nuo 60 ml/min iki 89 ml/min) ar vidutinio sunkumo (CrCL nuo 30 ml/min iki 59 ml/min), dozės keisti nereikia. Nėra patirties gydant Vyxeos pacientus, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus (CrCL nuo 15 ml/min iki 29 ml/min) arba kurie serga terminalinės stadijos inkstų liga. Gydymas Vyxeos pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus, skiriamas tik tais atvejais, kai gydymo nauda yra didesnė negu rizika (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Dozės koreguoti nereikia gydant pacientus, kurių bilirubino koncentracija kraujyje yra mažesnė arba lygi 50 µmol/l. Nėra patirties gydant Vyxeos pacientus, kurių bilirubino koncentracija dėl kepenų funkcijos sutrikimo viršija 50 µmol/l. Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, gydymas Vyxeos 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*

Vyxeos saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

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

Vyxeos 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 atvejais.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Kiti preparatai, kurių sudėtyje yra daunorubicino ir (arba) citarabino

Vyxeos negalima pakeisti arba pakeisti kitais daunorubicino ir (arba) citarabino turinčiais produktais. Dėl esminių farmakokinetikos parametų skirtumų Vyxeos dozė ir gydymo schemos rekomendacijos skiriasi nuo daunorubicino hidroklorido, 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 dozės vartojimo. Buvo atvejų, kai Vyxeos 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 metu pacientus reikia atidžiai nuolat stebėti, ar nepasireiškia galimos klinikinės komplikacijos dėl mielosupresijos. Dėl

Vyxeos 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/ $\mu$ l 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 sukulto 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.

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

**1 lentelė Kumuliacinis daunorubicino poveikis pritaikius vieną Vyxeos gydymo kursą.**

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

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 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, reikia patarti saugotis, kad nepastotų. Pacientai vyrai ir vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Vyxeos 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 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 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 tyrimų metu buvo stebimas vienas vaisto pratekėjimo iš kraujagyslės į audinius atvejis, bet nekrozės nebuvo. Leidžiant Vyxeos reikia ypač atidžiai stebėti, kad nebūtų vaisto pratekėjimo iš kraujagyslės į audinius. Vyxeos reikia leisti tik į veną. Draudžiama švirkšti į raumenis, intratekaliai ar po oda (žr. 4.2 skyrių).

#### Kepenų ir inkstų funkcijos vertinimas

Dėl kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimų gali padidėti su daunorubicino ir citarabino vartojimu susijusi toksinio poveikio rizika. Prieš Vyxeos vartojimą ir periodiškai gydymo metu rekomenduojama įvertinti kepenų ir inkstų funkciją atliekant įprastinius klinikinius laboratorinius tyrimus. Nėra patirties su Vyxeos gydant pacientus, kurių bilirubino koncentracija gydymo pradžioje buvo didesnė negu 50 μmol/l ir kuriems pasireiškė sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis negu 30 ml/min) arba kurie sirgo terminalinės stadijos inkstų liga. Gydymas Vyxeos pacientams, kurių kepenų ir (arba) inkstų funkcija stipriai sutrikusi, turi būti skiriamas tik tais atvejais, kai gydymo nauda yra didesnė negu rizika (žr. 4.2 skyrių).

#### Laboratoriniai tyrimai

Vyxeos 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 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 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. 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 vaistinais preparatais ir kitokia sąveika**

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

### Kardiotoksiniai preparatai

Dėl tuo pačiu metu naudojamų kardiotoksinių preparatų gali padidėti kardiotoksiškumo rizika. Skiriant Vyxeos pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas dokсорubicinas, didėja kardiotoksiškumo rizika (žr. 4.4 skyrių). Draudžiama skirti Vyxeos 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 metabolizmui, farmakokinetikai, gydymo veiksmingumui ir (arba) toksiškumui (žr. 5.2 skyrių). Kepenų funkciją reikia stebėti dažniau, kai Vyxeos skiriamas kartu su hepatotoksiniais vaistiniais preparatais.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims, kurioms skiriamas gydymas Vyxeos, reikia saugotis, kad nepastotų. Vaisingo amžiaus moteris 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 pradėdant skirti Vyxeos vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo testą. Pacientai vyrai, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus moteris, ir moteris gydymo metu bei 6 mėnesius po paskutinės Vyxeos dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

### Nėštumas

Duomenų apie Vyxeos vartojimą nėštumo metu nėra. Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis ir veikimo mechanizmu, Vyxeos 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 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 išsiskiria į motinos pieną. Dėl potencialios sunkaus nepageidaujamo Vyxeos poveikio žindomiems vaikams rizikos gydymo Vyxeos metu motinoms reikia patarti nutraukti žindymą.

### Vaisingumas

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

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Vyxeos gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gauta pranešimų apie nuovargį ir svaigimą vartojant Vyxeos. 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 %), febrilinę neutropeniją (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 ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pasireišimo 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.

**2 lentelė Klinikinių tyrimų metu stebėtos NR pacientams, kurie buvo gydomi Vyxeos (n = 375)**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>NR / dažnis (%)</b>	<b>3–5 laipsnio NR / dažnis (%)</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<b><u>Labai dažni</u></b> Infekcija (78,1)	<b><u>Labai dažni</u></b> Infekcija (58,7)
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<b><u>Labai dažni</u></b> Febrilinė neutropenija (63,5)  <b><u>Dažni</u></b> Trombocitopenija (4,5) Neutropenija (3,7) Anemija (3,2)	<b><u>Labai dažni</u></b> Febrilinė neutropenija (62,4)  <b><u>Dažni</u></b> Trombocitopenija (3,7) Neutropenija (3,5) Anemija (2,1)
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	<b><u>Labai dažni</u></b> Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bėrimus) (66,9)	<b><u>Dažni</u></b> Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bėrimus) (9,1)
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<b><u>Dažni</u></b> Tumoro lizės sindromas (7,5)	<b><u>Dažni</u></b> Tumoro lizės sindromas (2,7)
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<b><u>Labai dažni</u></b> Miego sutrikimai (25,1) Nerimas (17,3) Delyras (15,5)	<b><u>Dažni</u></b> Delyras (2,4)  <b><u>Nedažni</u></b> Miego sutrikimai (0,5)
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<b><u>Labai dažni</u></b> Galvos skausmas (32,3) Svaigimas (23,2)	<b><u>Dažni</u></b> Galvos skausmas (1,1)  <b><u>Nedažni</u></b> Svaigimas (0,8)
<b>Akių sutrikimai</b>	<b><u>Labai dažni</u></b> Regėjimo sutrikimas (10,4)	<b><u>Nedažni</u></b> Regėjimo sutrikimas (0,3)
<b>Širdies sutrikimai</b>	<b><u>Labai dažni</u></b> Kardiotoksiškumas (72) Ritmo sutrikimas <sup>a</sup> (30,4) Krūtinės skausmas (17,6)	<b><u>Labai dažni</u></b> Kardiotoksiškumas (18,7)  <b><u>Dažni</u></b>



Organų sistemų klasė	NR / dažnis (%)	3–5 laipsnio NR / dažnis (%)
		Ritmo sutrikimas <sup>a</sup> (4,3) Krūtinės skausmas (1,9)
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<b>Labai dažni</b> Hemoragija (69,1) Hipotonija (23,7) Hipertenzija (17,3)	<b>Labai dažni</b> Hemoragija (13,1)  <b>Dažni</b> Hipertenzija (6,9) Hipotenzija (4,5)
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<b>Labai dažni</b> Dispneja (36,5) Kosulys (33,9) Pleuros efuzija (13,9)	<b>Labai dažni</b> Dispneja (13,1)  <b>Nedažni</b> Pleuros efuzija (0,8)
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<b>Labai dažni</b> 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)  <b>Dažni</b> Dispepsija (9,6)	<b>Dažni</b> Viduriavimas/kolitas (6,1) Pilvo skausmas (2,9) Gleivinės uždegimas (2,1) Apetito sumažėjimas (1,6) Vidurių užkietėjimas (1,1) Pykinimas (1,1)  <b>Nedažni</b> Dispepsija (0,5) Vėmimas (0,3)
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<b>Labai dažni</b> Niežulys (17,3) Sustiprėjęs prakaitavimas (10,1)  <b>Dažni</b> Naktinis prakaitavimas (8,3) Alopecija (3,2)  <b>Nedažni</b> Delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (0,8)	<b>Nedažni</b> Sustiprėjęs prakaitavimas (0,3)
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<b>Labai dažni</b> Raumenų-kaulų skausmas (44,5)	<b>Dažni</b> Raumenų-kaulų skausmas (5,1)
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	<b>Labai dažni</b> Inkstų nepakankamumas (10,4)	<b>Dažni</b> Inkstų nepakankamumas (6,4)
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<b>Labai dažni</b> Edema (52,3) Nuovargis (46,4) Šaltkrėtis (31,2) Pireksija (29,6)	<b>Labai dažni</b> Nuovargis (10,4)  <b>Dažni</b> Pireksija (3,2) Edema (2,7)  <b>Nedažni</b> Šaltkrėtis (0,3)

<sup>a</sup> Širdies ritmo sutrikimų grupės terminui priskiriamas prieširdžių virpėjimas, bradikardija, o dažniausiai stebėtas ritmo sutrikimas buvo tachikardija.

## Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

### *Infekcijos*

Dėl vartojant Vyxeos 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 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, pasitaikė sunkių ar mirtimi pasibaigusių hemoraginių reiškinių, įskaitant mirtimi pasibaigusius centrinės nervų sistemos (CNS) kraujavimus dėl sunkaus laipsnio trombocitopenijos (žr. 4.4 skyrių).

### *Kardiotoksiškumas*

Vyxeos 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 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).

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Nėra specifinės perdozavimo pacientams valdymo patirties. Perdozavimo atveju tikėtina, kad paūmės su Vyxeos 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, ATC kodas: L01XY01.

#### Veikimo mechanizmas

Vyxeos yra daunorubicino ir citarabino fiksuoto derinio liposominė formulė, 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 liposomos pasižymi prailgintu plazmos pusės eliminacijos laiku po intraveninės infuzijos, kai daugiau negu 99 % plazmos daunorubicino ir citarabino išlieka inkapsuluota liposomose. Vyxeos ilgam laikui perneša sinergistinį daunorubicino ir citarabino derinį ant leukeminių ląstelių. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis Vyxeos 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 liposomų degradacija, daunorubicinas ir citarabinas išskiriamas į tarpląstelinę terpę, kurioje pasireiškia vaistinių preparatų sinergistinis antineoplastinis veikimas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vyxeos veiksmingumas gydant didelės rizikos ŪML buvo vertinamas 1 kontrolinio tyrimo 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 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 nevysišku pasveikimu (VAn), kurie buvo patvirtinti atliekant kaulų čiulpų tyrimą. Tik klinikinių tyrimų metu buvo per 90 minučių leidžiama Vyxeos 100 vnt./m<sup>2</sup> per parą dozė į veną (ekvivalentinė dozė 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) 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

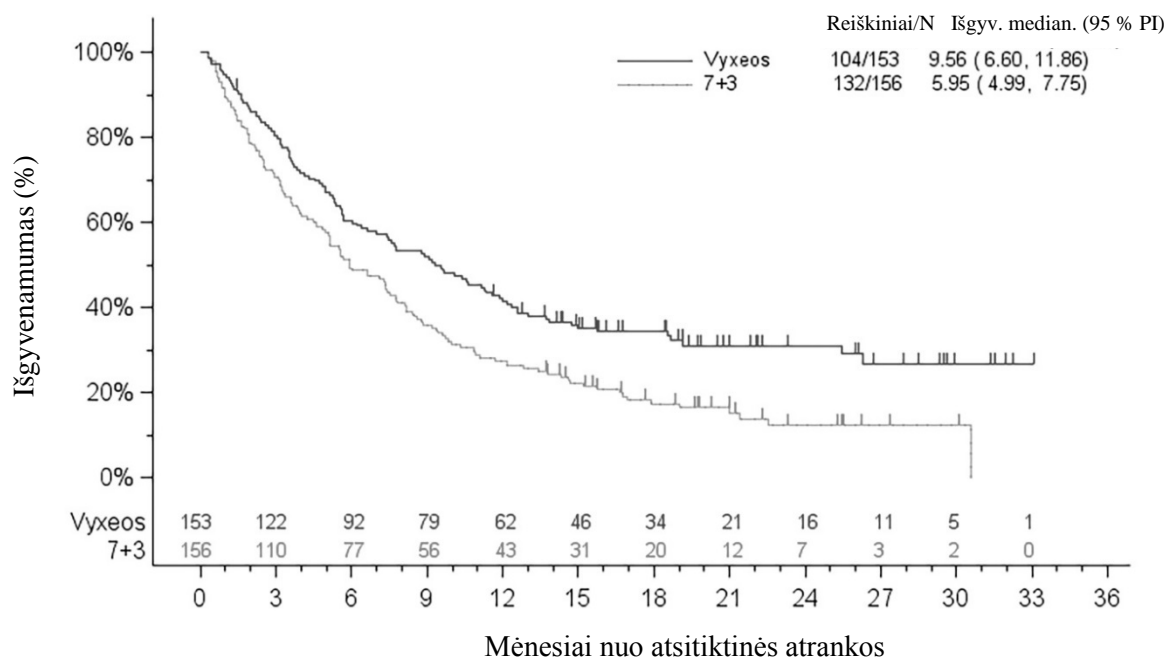
jos. Tik klinikinių tyrimų metu taikomame konsolidacijos kurse Vyxeos dozė buvo sumažinta iki 65 vnt./m<sup>2</sup> per parą (ekvivalentinė dozė 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) 1 ir 3 dienomis. 7+3 grupėje, pirmoji indukcija buvo citarabinas 100 mg/m<sup>2</sup> per parą nuo 1 iki 7 dienos, atliekant nepertraukiamą infuziją, ir daunorubicinas 60 mg/m<sup>2</sup> 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 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. Gydomo pradžioje 20 % buvo t-ŪML, 54 % sirgo ŪML su anksčiau stebėta hematologine liga, 25 % sirgo *de novo* ŪML su nuo mielodisplazijos priklausančiais citogenetinėmis 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 pranašumas vertinant bendrą išgyvenamumą ITT populiacijoje, lyginant su palyginamuoju 7+3 gydymo režimu (1 pav). Vidutinis išgyvenamumas Vyxeos 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 grupėje ir 25 % (39/156) kontrolinėje grupėje.

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



**4 lentelė Tyrimo 301 veiksmingumo rezultatai**

	<b>Vyxeos N = 153</b>	<b>7+3 N = 156</b>
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
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)	

	<b>Vyxeos</b> <b>N = 153</b>	<b>7+3</b> <b>N = 156</b>
p-vertė (dvipusė) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Išgyvenamumas be reiškinų</b>		
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) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Visiško atsako santykis</b>		
VR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Šansų santykis (95% PI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-vertė (dvipusė) <sup>b</sup>	0,040	
VR + VAn, n (%)	73 (48)	52 (33)
Šansų santykis (95 % PI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-vertė (dvipusė) <sup>b</sup>	0,016	

Sutrumpinimai: PI = patikimumo intervalas; VR= visiškas atsakas; VAn= visiškas atsakas su nevisišku pasveikimu

<sup>a</sup> p-vertė iš sluoksniuoto logaritminio rango testo, sluoksniuojant pagal amžių ir ŪML potipį

<sup>b</sup> p-vertė iš sluoksniuoto Cochran-Mantel-Haenszel testo, sluoksniuojant pagal amžių ir ŪML potipį

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Vyxeos tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių ŪML, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Su suaugusiais pacientais buvo atliekamas daunorubicino ir citarabino, skiriant Vyxeos, farmakokinetikos tyrimas, jiems 1, 3 ir 5 dienomis buvo atliekama 90 minučių trukmės daunorubicino 44 mg/m<sup>2</sup> ir citarabino 100 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub>) buvo 26,0 (32,7 %) mcg/ml, citarabino – 62,2 (33,7%) mcg/ml (% variacijos koeficientas [VK]). Vidutinis (%VK) plotas po kreive (angl. *area under 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 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<sub>1/2</sub>) turi reikšmingų skirtumų, Vyxeos sudėtyje šie farmakokinetikos parametrai suvienodėja.

Daunorubicino akumuliacijos santykis buvo 1,3, citarabino – 1,4. Nebuvo pastebėta nuo laiko priklausomos kinetikos ar didesnių nukrypimų nuo dozės proporcingumo šiose ribose nuo 1,3 mg/3 mg per m<sup>2</sup> iki 59 mg/134 mg per m<sup>2</sup> (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 daunorubicino bei citarabino forma, po atsipalaidavimo iš Vyxeos 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 daunorubicino ir citarabino formos, kurios yra greitai metabolizuojamos iki atitinkamų metabolitų, po Vyxeos 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 100 vnt./m<sup>2</sup> (atitinka 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubicino ir 100 mg/m<sup>2</sup> 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 vartojimo rodo, kad didžioji cirkuliacijoje esanti bendro daunorubicino ir citarabino dalis yra uždaryta Vyxeos liposomose, kur jų negali pasiekti juos metabolizuojantys fermentai.

### Eliminacija

Vyxeos 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.

### Atskiros populiacijos

Amžius, lytis, rasė, svoris, kūno masės indeksas ir leukocitų skaičius neturi kliniškai reikšmingos įtakos bendrai daunorubicino ir citarabino ekspozicijai koreguojant dozę pagal kūno paviršiaus plotą.

### Vaikų populiacija

Iš pediatrijos pacientų surinktų farmakokinetinių duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas.

### Pagyvenusių žmonių populiacija

Vyxeos farmakokinetika > 85 metų pacientams vertinta nebuvo. Duomenų nėra.

### Kepenų funkcijos sutrikimas

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

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize naudojant su pacientais atliktų klinikinių tyrimų duomenis, nenustatyta reikšmingų daunorubicino ir citarabino klirenso skirtumų tais atvejais, kai anksčiau buvo stebėtas lengvas ar vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas (nuo 60 ml/min ≥ iki ≤ 89 ml/min kreatinino klirensas [CrCL] lengvo ir nuo 30 ml/min ≥ iki ≤ 69 ml/min kreatinino klirensas [CrCL] vidutinio sutrikimo atvejais) lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija tyrimo pradžioje buvo normali (CrCL ≥ 90 ml/min). Nėra žinoma, kokią galimą įtaką daunorubicino ir citarabino, vartojamo kaip Vyxeos, farmakokinetikai turi sunkus inkstų nepakankamumas (CrCL nuo 15 ml/min ≥ iki ≤ 29 ml/min, C-G) ir terminalinė inkstų liga (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių Vyxeos toksiškumas buvo tirtas dviejų ciklų intraveninės infuzijos toksiškumo tyrimuose ir 28 dienų atsistatymo periodu, tyrimas atliktas su žiurkėmis ir šunimis. Vyxeos nepageidaujamas poveikis pasireiškė visose tiriamosiose dozės lygių grupėse (saugumo ribos nuo mažo iki nulinio saugumo, pagal sisteminį poveikį) ir bendrai atitiko jau žinomus neliposominio daunorubicino ir (arba) citarabino poveikius, daugiausia – toksinio 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 saugumo farmakologiją. Vyxeos sudėtyje yra daunorubicino, kuris yra žinomas kaip vaistinis preparatas, kuriam būdingas ženklus kardiotoksinis potencialas, ir citarabino, kuris, kaip žinoma, susijęs su CNS toksiškumu.

Kancerogeniškumo, mutageniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su Vyxeos nebuvo atliekami.

Nors citarabinas nėra kancerogenas, daunorubicinas galimai yra kancerogenas, todėl Vyxeos galima apibūdinti, kaip potencialų kancerogeną. Tiek daunorubicinas, tiek citarabinas yra genotoksiški, todėl Vyxeos gali būti siejamas su genotoksiškumo rizika.

Su žiurkėmis buvo stebimas didelis krūties navikų dažnis po vienkartinės daunorubicino dozės injekcijos į veną praėjus maždaug 120 dienų (dozė maždaug 1,7 karto viršijanti žmogui skiriamą dozę, jei ji skaičiuojama pagal plotą  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Daunorubicinas pasižymėjo mutageninėmis savybėmis *in vitro* tyrimuose (Ames tyrimas, V79 žiurkėno ląstelių tyrimas) ir klastogeninėmis savybėmis *in vitro* (CCRF-CEM žmogaus limfoblastai) ir *in vivo* (SCE tyrimas su pelių kaulų čiulpais) tyrimuose.

Citarabinas pasižymėjo mutageninėmis savybėmis *in vitro* tyrimuose ir klastogeninėmis savybėmis *in vitro* (chromosomų aberacijos ir SCE žmogaus leukocituose) ir *in vivo* (chromosomų aberacijos ir SCE tyrimas su graužikų kaulų čiulpais, pelių mikrobranduolio tyrimas). Citarabinas sąlygojo žiurkėno embrioninių ląstelių ir žiurkės H43 ląstelių transformaciją *in vitro*.

Citarabinas klastogeniškai veikė meiotines ląsteles.

Ir citarabinas, ir daunorubicinas, tirti atskirai, gyvūnų tyrimuose rodė teratogeninį ir embriotoksinį poveikį. Be to, daunorubicinas sąlygojo šunų sėklidžių atrofiją ir visišką spermatocitų aplaziją sėkliniuose vamzdeliuose, o citarabinas – pelių spermatozoidų galvutės anomalijas. Viena citarabino dozė, skirta žiurkėms 14 gestacinio periodo dieną, sąlygojo mažesnę galvos smegenų apimtį prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu ir negrįžtamą gebėjimo mokytis sutrikimą.

#### Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

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

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Distearoilfosfatidilcholinai  
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

2 metai

#### Paruoštos suspensijos stabilumas flakone

Įrodyta, kad cheminis ir fizinis paruoštos suspensijos stabilumas išlieka 4 valandas, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, laikant vertikaloje 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.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

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

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

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

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

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Vyxeos 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 dozę ir flakonų skaičių apskaičiuokite pagal konkretaus paciento KPP, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.
- Iš šaldytuvo paimkite atitinkamą skaičių Vyxeos 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.
- Apskaičiuokite reikiamą paruošto Vyxeos tirpalo tūrį pagal formulę:  
[reikiamas tūris (ml) = daunorubicino dozė (mg/m<sup>2</sup>) x paciento KPP (m<sup>2</sup>)/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.
- Laikydami aseptikos reikalavimų sutraukite apskaičiuotą paruošto Vyxeos tirpalo tūrį iš flakono su steriliu švirškštu ir perkeltkite 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.

#### Leidimo instrukcijos

- Vyxeos nemaišykite ir nelašinkite infuzijos su kitais vaistiniais preparatais.
- Vyxeos lašinkite nepertraukiamos infuzijos į veną būdu 90 minučių naudodami infuzinę pompą per centrinės venos kateterį ar per periferijoje įvestą centrinį kateterį. **Nenaudokite infuzinės sistemos filtro.**
- 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. Nesuvargotą 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**

08/2018

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