

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyxeos 44 mg/100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 44 mg daunorubicīna (daunorubicinum) un 100 mg citarabīna (cytarabinum).

Pēc sagatavošanas šķīdums satur 2,2 mg/ml daunorubicīna un 5 mg/ml citarabīna, kas iekapsulēts liposomās fiksētā kombinācijā 1:5 molārā attiecībā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Violeta, liofilizēta masa.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vyxeos ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem ar nesen diagnosticētu ar terapiju saistītu akūtu mieloleikozi (*therapy-related acute myeloid leukaemia*, t-AML) vai akūtu mieloleikozi ar mielodisplāziju saistītām izmaiņām (*acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes*, AML-MRC).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Vyxeos jāuzsāk un jākontrolē ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze ķīmijterapijas zāļu lietošanā.

Vyxeos ir atšķirīgas devas, salīdzinot ar daunorubicīna injekciju un citarabīna injekciju, un to nedrīkst savstarpēji aizstāt ar citām daunorubicīnu un/vai citarabīnu saturošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Devas

Vyxeos devas tiek noteiktas, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) saskaņā ar tālāk esošo grafiku.

Terapija	Dozēšanas grafiks
Pirmā indukcija	daunorubicīns 44 mg/m <sup>2</sup> un citarabīns 100 mg/m <sup>2</sup> 1., 3. un 5. dienā
Otrā indukcija	daunorubicīns 44 mg/m <sup>2</sup> un citarabīns 100 mg/m <sup>2</sup> 1. un 3. dienā
Konsolidācija	daunorubicīns 29 mg/m <sup>2</sup> un citarabīns 65 mg/m <sup>2</sup> 1. un 3. dienā

### Ieteicamais devu grafiks remisijas ierosināšanai

Ieteicamais Vyxeos 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> dozēšanas grafiks, kas tiek ievadīts intravenozi 90 minūšu laikā:

- 1., 3. un 5. dienā kā indukcijas terapijas pirmais kurss;
- 1. un 3. dienā kā sekojošais indukcijas terapijas kurss, ja nepieciešams.

Turpmāko indukcijas kursu var ievadīt pacientiem, kuriem nav novērojama slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte. Normāli funkcionējošukaulu smadzeņu iegūšanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens indukcijas kurss. Kaulu smadzeņu funkcijas izvērtēšana atveseļošanās laikā pēc iepriekšējās indukcijas terapijas kursa nosaka, vai ir nepieciešams turpmāks indukcijas kurss. Terapija jāturpina, kamēr pacientam turpinās uzlabojumi, vai līdz slimības progresēšanai līdz maksimāli 2 indukcijas kursiem.

### Ieteicamais konsolidācijas terapijas devu grafiks

Pirmais konsolidācijas cikls jāievada 5 līdz 8 nedēļas pēc pēdējās indukcijas sākuma.

Ieteicamais Vyxeos 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup> dozēšanas grafiks, kas tiek ievadīts intravenozi 90 minūšu laikā:

- 1. un 3. dienā kā sekojošie konsolidācijas terapijas kursi, ja nepieciešams.

Konsolidācijas terapija ir ieteicama pacientiem, kuri sasniedz remisiju un kuriem ir atjaunojies absolūtais neitrofilu skaits (ANC) > 500/μl un trombocītu skaits ir atjaunojies līdz vairāk nekā 50 000/μl, ja nepastāv nepieņemama toksicitāte. Turpmākais konsolidācijas kurss var tikt ievadīts pacientiem, kuriem nav novērota slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte 5 līdz 8 nedēļu laikā pēc pirmās konsolidācijas sākuma. Terapija jāturpina, kamēr pacientam turpinās uzlabojumi, vai līdz slimības progresēšanai līdz maksimāli 2 konsolidācijas kursiem.

### Ieteicamā devu pielāgošana ārstēšanas laikā

Jāuzrauga, vai pacientiem nav hematoloģiska reakcija un toksicitāte.

Ja nepieciešams, dozēšana jāpārtrauc uz laiku vai pastāvīgi, kā aprakstīts tālāk.

Pacienti var iepriekš tikt ārstēti ar zālēm pret sliktu dūšu un vemšanu. Pirms Vyxeos lietošanas uzsākšanas jāapsver terapija pret hiperurikēmiju (piem., allopurinols).

### Paaugstināta jutība

Vieglu paaugstinātas jutības simptomu (piem., viegla pietvīkuma, izsitumu, niezes) gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un pacients jāuzrauga, tostarp jānovēro organisma vitālie rādītāji. Kad simptomi izzuduši, ārstēšana lēni jāatsāk, sadalot infūzijas ātrumu uz pusi, un intravenozi jāievada difenhidramīns (20–25 mg) un deksametazons (10 mg).

Mērenu paaugstinātas jutības simptomu gadījumā (piem., mēreni izsitumi, pietvīkums, viegla dispnoja, diskomforta sajūta krūtīs) ārstēšana jāpārtrauc. Intravenozi jāievada difenhidramīns (20–25 mg vai līdzvērtīgs) un deksametazons (10 mg). Infūziju nedrīkst atsākt. Kad pacientam tiek atsākta ārstēšana, Vyxeos jāievada tādā pašā devā un ātrumā un jāveic premedikācija.

Smagu/dzīvībai bīstamu paaugstinātas jutības simptomu gadījumā (piem., hipotensija, kurai nepieciešama vazopresoru terapija, angioedēma, respiratorais distress, kam nepieciešama bronhodilatācijas terapija, ģeneralizēta nātrene) ārstēšana jāpārtrauc. Intravenozi jāievada difenhidramīns (20–25 mg) un deksametazons (10 mg) un, ja indicēts, jāpievieno epinefrīns (adrenalīns) vai bronhodilatatori. Neatsāciet infūziju un neveiciet atkārtotu ārstēšanu. Ārstēšana ar Vyxeos neatgriezeniski jāpārtrauc. Pacienti jānovēro, līdz simptomi izzūd (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### Izlaista deva

Ja plānotā Vyxeos deva tiek izlaista, deva jāievada iespējami drīz un attiecīgi jāpielāgo dozēšanas grafiks, saglabājot ārstēšanas intervālu.

#### *Kardiotoksicitāte*

Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams novērtēt sirds funkciju, īpaši pacientiem ar paaugstinātu kardiotoksicitātes risku. Pacientiem, kuriem attīstās kardiomiopātijas pazīmes vai simptomi, ārstēšana ar Vyxeos jāpārtrauc, ja vien ieguvumi nepārsniedz risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Īpašas populācijas*

##### *Nieru darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CrCl] 60 ml/min līdz 89 ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu [C-G]) vai mēreniem (CrCl 30 ml/min līdz 59 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Nav pieredzes ar Vyxeos lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl 15 ml/min līdz 29 ml/min) vai nieru slimībām beigu stadijā. Vyxeos vajadzētu lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tikai tad, ja ieguvumi pārsniedz risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem, kuriem bilirubīna līmenis ir mazāks vai vienāds ar 50 µmol/l. Nav pieredzes ar Vyxeos lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kuru rezultātā bilirubīna līmenis pārsniedz 50 µmol/l. Vyxeos vajadzētu lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem tikai tad, ja ieguvumi pārsniedz risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Gados vecāku pacientu populācija*

Nav nepieciešama devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediatriskā populācija*

Vyxeos drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Vyxeos paredzēts tikai intravenozai lietošanai. To nedrīkst ievadīt intramuskulāri, intratekāli vai subkutāni.

Vyxeos tiek ievadīts ar intravenozu injekciju 90 minūšu laikā. Jāievēro piesardzība, lai nepieļautu ekstravazāciju, lai novērstu audu nekrozes risku.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Iepriekšēja nopietna paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Citas daunorubicīnu un/vai citarabīnu saturošas zāles

Vyxeos nedrīkst savstarpēji aizstāt ar citām daunorubicīnu un/vai citarabīnu saturošām zālēm. Būtisku farmakokinētisko parametru atšķirību dēļ Vyxeos devas un ieteicamais lietošanas grafiks atšķiras no daunorubicīna hidrohlorīda injekciju, citarabīna injekciju, daunorubicīna citrāta liposomu injekciju un citarabīna liposomu injekciju devām un lietošanas grafika. Pirms ievadīšanas jāpārbauda zāļu nosaukums un deva, lai izvairītos no dozēšanas kļūdām.

#### Smaga mielosupresija

Pacientiem pēc Vyxeos terapeitiskās devas ievadīšanas ziņots par smagu mielosupresiju (tostarp letālām infekcijām un asiņošanu). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Vyxeos, novērota nopietna vai letāla

asiņošana, tostarp letāla asiņošana centrālajā nervu sistēmā (CNS), kas saistītas ar smagu trombocitopēniju. Jāveic asins analīzes novērtējums sākuma stāvoklī un ārstēšanas ar Vyxeos laikā, ja pacientiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas klīniskas komplikācijas mielosupresijas dēļ. Ņemot vērā Vyxeos ilgo pusperiodu plazmā, laiks līdz ANC un trombocītu atjaunošanai var būt pagarināts un var būt nepieciešama papildu uzraudzība.

Smagas neitropēnijas periodā var ievadīt profilaktiskus pretinfekciju līdzekļus (tostarp antibakteriālos, pretvīrusu, pretsēnīšu), līdz ANC atgriežas līdz 500/μl vai lielākam rādītājam. Ja rodas mielosupresīvas komplikācijas, jālieto atbilstoši atbalsta pasākumi, piem., pretinfekciju līdzekļi, koloniju stimulējošie faktori, transfūzijas. Regulāri jāuzrauga asins analīzes, līdz panākta atveseļošanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Kardiotoksicitāte

Kardiotoksicitāte ir zināms antraciklīnu terapijas risks. Iepriekšēja terapija ar antraciklīniem (tostarp pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ieteiktās maksimālās doksorubicīna vai daunorubicīna hidrohlorīda kumulatīvās devas), iepriekš esoša sirds slimība (tostarp sirdsdarbības traucējumi), iepriekšēja vidēnes staru terapija vai vienlaicīga kardiotoksisku līdzekļu lietošana var palielināt daunorubicīna izraisītas sirds toksicitātes risku.

Kopējās kumulatīvās neliposomālās daunorubicīna devas, kas pārsniedz 550 mg/m<sup>2</sup>, tiek saistītas ar paaugstinātu ārstēšanas izraisītas sastrēguma sirds mazspējas biežumu. Šī robeža šķiet zemāka (400 mg/m<sup>2</sup>) pacientiem, kuriem staru terapija veikta vidēnei. Saistība starp kumulatīvo Vyxeos devu un kardiotoksicitātes risku nav noteikta. Daunorubicīna kopējā kumulatīvā iedarbība ir aprakstīta zemāk esošajā tabulā.

**1. tabula. Daunorubicīna kumulatīvā iedarbība vienam Vyxeos kursam**

Terapija	Daunorubicīns devā	Devu skaits kursā	Daunorubicīns kursā
<b>Pirmā indukcija</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
<b>Otrā indukcija</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
<b>Katra konsolidācija</b>	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

Ieteicams veikt sirds novērtēšanu sākuma stāvoklī ar elektrokardiogrammu (EKG) un daudzprojekciju radionuklīdo angiogrāfiju (MUGA) vai ehokardiogrāfiju (EHO), īpaši pacientiem ar paaugstinātiem kardiotoksicitātes riska faktoriem. Sirdsdarbība rūpīgi jāuzrauga.

Pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem ārstēšana ar Vyxeos jāpārtrauc, ja vien ieguvums no ārstēšanas uzsākšanas vai turpināšanas nepārsniedz risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

#### Brīdinājums par grūtniecību/sievietēm reproduktīvā vecumā

Pacientiem jānorāda, ka Vyxeos saņemšanas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Pacientiem un pacientēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Vyxeos devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Lietojot daunorubicīnu un citarabīnu, ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaktiskām reakcijām.

Mērenu paaugstinātas jutības simptomu gadījumā (piem., mēreni izsitumi, pietvīkums, viegla dispnoja, diskomforta sajūta krūtīs) ārstēšana jāpārtrauc. Intravenozi jāievada difenhidramīns (20–25 mg vai līdzvērtīgs) un deksametazons (10 mg). Infūziju nedrīkst atsākt. Kad pacientam tiek atsākta ārstēšana, Vyxeos jāievada tādā pašā devā un ātrumā un jāveic premedikācija.

Smagu/dzīvībai bīstamu paaugstinātas jutības simptomu gadījumā (piem., hipotensija, kurai nepieciešama vazopresoru terapija, angioneirotiskā tūska, respiratorais distress, kam nepieciešama bronhodilatācijas terapija, ģeneralizēta nātrene) ārstēšana jāpārtrauc. Intravenozi jāievada difenhidramīns (20–25 mg) un deksametazons (10 mg) un, ja indicēts, jāpievieno epinefrīns (adrenalīns) vai bronhodilatatori. Neatsāciet infūziju un neveiciet atkārtotu ārstēšanu. Ārstēšana ar Vyxeos pastāvīgi jāpārtrauc. Pacienti jānovēro, līdz simptomi izzūd (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

#### Audu nekroze

Daunorubicīns tiek saistīts ar lokālu audu nekrozi zāļu ekstravazācijas vietā. Klīniskajos pētījumos ar Vyxeos notika viens ekstravazācijas gadījums, bet netika novērota nekroze. Ievadot Vyxeos, jāievēro piesardzība, lai nepieļautu zāļu ekstravazāciju. Vyxeos jāievada tikai intravenozi. Neievadiet intramuskulāri, intratekāli vai subkutāni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Aknu un nieru darbības novērtējums

Aknu un nieru darbības traucējumi var palielināt ar daunorubicīnu un citarabīnu saistīto toksicitātes risku. Pirms Vyxeos ievadīšanas un periodiski ārstēšanas laikā ieteicams veikt aknu un nieru darbības novērtēšanu, izmantojot parastos klīniskos laboratorijas testus. Nav pieredzes par Vyxeos lietošanu pacientiem, kuriem sākotnējais seruma bilirubīna līmenis ir lielāks par 50 µmol/l, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) vai ar nieru slimību beigu stadijā. Pacientiem ar smagiem aknu un/vai nieru darbības traucējumiem Vyxeos drīkst lietot tikai tad, ja ieguvumi pārsniedz risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Laboratorijas testi

Sekundāri straujai leikozes šūnu līzei Vyxeos var izraisīt hiperurikēmiju. Jāuzrauga urīnskābes līmenis asinīs un gadījumā, ja attīstās hiperurikēmija, jāuzsāk atbilstoša terapija.

#### Vilsons slimība vai citi ar vara līmeni saistīti traucējumi anamnēzē

Katrs flakons satur 100 mg vara glikonāta, kas atbilst 14 mg elementārajam varam. Pacientiem ar Vilsons slimību vai citiem ar vara līmeni saistītiem traucējumiem Vyxeos drīkst lietot tikai tad, ja ieguvumi pārsniedz risku (skatīt 6.1. apakšpunktu). Pārtrauciet Vyxeos lietošanu pacientiem ar akūtas vara toksicitātes pazīmēm vai simptomiem.

#### Imunosupresantā iedarbība/paaugstināta uzņēmība pret infekcijām

Dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu ievadīšana pacientiem, kuriem ķīmijterapijas līdzekļi izraisījuši imunitātes pavājināšanos, var izraisīt smagas vai fatālas infekcijas. Pacientiem, kuri saņem Vyxeos, jāizvairās no dzīvu vakcīnu ievadīšanas. Var ievadīt nonāvētas jeb inaktivētas vakcīnas; tomēr reakcija no šādām vakcīnām var būt mazāka.

#### Kuņģa-zarnu trakta mukozīts un caureja

Jāņem vērā, ka iekšķīgi lietojamajām zālēm raksturīgo uzsūkšanos var ievērojami ietekmēt kuņģa-zarnu trakta mukozīts un/vai caureja, kas bieži rodas saistībā ar intensīvu ķīmijterapiju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ar Vyxeos nav veikti. Paredzams, ka daunorubicīna un citarabīna uzņemšana Vyxeos liposomālā zāļu veidā samazina mijiedarbības iespējamību, jo daunorubicīna un citarabīna sistēmiskās brīvās zāļu koncentrācijas ir daudz zemākas nekā tad, ja netiek ievadītas liposomālā veidā.

#### Kardiotoksiskie līdzekļi

Vienlaicīga kardiotoksisku līdzekļu lietošana var palielināt kardiotoksicitātes risku. Vyxeos lietošana pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši doksorubicīnu, palielina kardiotoksicitātes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Neievadiet Vyxeos kombinācijā ar citiem kardiotoksiskiem līdzekļiem, ja vien pacienta sirds darbība netiek rūpīgi uzraudzīta.

#### Hepatotoksiskie līdzekļi

Hepatotoksiskas zāles var pasliktināt aknu darbību un palielināt toksicitāti. Tā kā aknas metabolizē daunorubicīnu, vienlaicīgu terapiju izraisītās aknu darbības izmaiņas var ietekmēt metabolismu,

farmakokinētiku, terapeitisko efektivitāti un/vai Vyxeos toksicitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot Vyxeos kopā ar hepatotoksiskiem līdzekļiem, aknu darbība jāuzrauga biežāk.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā Vyxeos lietošanas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode laikā, kamēr viņām vai viņu partneriem tiek veikta ārstēšana. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst saņemt Vyxeos, kamēr nav izslēgta grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Vyxeos lietošanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests. Vīriešiem, kuriem ir partneres reproduktīvā vecumā, un sievietēm ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Vyxeos devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

##### Grūtniecība

Dati par Vyxeos lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem un tā darbības mehānismu, Vyxeos nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana un netiek attaisnots iespējamais risks auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja zāles tiek lietotas grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība Vyxeos lietošanas laikā, sieviete jāinformē par iespējamo risku auglim. Jebkurā gadījumā augļiem un jaundzimušajiem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā saņēma ārstēšanu, ieteicams veikt kardioloģisko izmeklēšanu un asins analīzes.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Vyxeos izdalās cilvēka pienā. Iespējamo nopietno nevēlamo blakusparādību dēļ, ko Vyxeos varētu izraisīt ar krūti barotiem bērniem, Vyxeos terapijas laikā mātēm ieteicams pārtraukt barošanu ar krūti.

##### Fertilitāte

Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem, ārstēšana ar Vyxeos var pasliktināt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vyxeos maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot Vyxeos, ziņots par nogurumu un reiboni. Tādēļ, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija paaugstināta jutība, tostarp izsitumi (66,9%), febrila neitropēnija (63,5%), tūska (52,3%), caureja/kolīts (49,9%), mukozīts (49,9%), nogurums (46,4%), skeleta-muskuļu sāpes (44,5%), sāpes vēderā (36,3%), samazināta ēstgriba (33,9%), klepus (33,9%), galvassāpes (32,3%), drebuļi (31,2%), aritmija (30,4%), pireksija (29,6%), miega traucējumi (25,1%) un hipotensija (23,7%).

Visnopietnākās un bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības bija infekcija (58,7%), kardiotoksicitāte (18,7%) un asiņošana (13,1%).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir iekļautas tālāk esošajā tabulā atbilstošajā kategorijā atbilstoši lielākajam sastopamības biežumam, kas novērots kādā no galvenajiem klīniskajiem pētījumiem.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības uzrādītas nopietnības samazināšanās secībā. 3.-5. pakāpes nevēlamo blakusparādību klasifikācijas salīdzinošais saraksts pieejams (NCI – *National Cancer Institute*) vispārējos blakusparādību terminoloģijas kritērijos (NCI CTCAE). Toksicitāte tiek vērtēta kā viegla (1. pakāpe), mērena (2. pakāpe), smaga (3. pakāpe) vai dzīvībai bīstama (4. pakāpe), ar īpašiem parametriem atkarībā no iesaistītās orgānu sistēmas. Dažiem kritērijiem tiek izmantota nāve (5. pakāpe), lai apzīmētu mirstību.

**2. tabula. Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri tika ārstēti ar Vyxeos (n=375)**

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības/biežums (%)	3.-5. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums (%)
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Infekcija (78,1)	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Infekcija (58,7)
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Febrila neitropēnija (63,5)  <b><u>Bieži</u></b> Trombocitopēnija (4,5) Neitropēnija (3,7) Anēmija (3,2)	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Febrila neitropēnija (62,4)  <b><u>Bieži</u></b> Trombocitopēnija (3,7) Neitropēnija (3,5) Anēmija (2,1)
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Paaugstināta jutība (tostarp izsitumi) (66,9)	<b><u>Bieži</u></b> Paaugstināta jutība (tostarp izsitumi) (9,1)
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	<b><u>Bieži</u></b> Audzēja sabrukšanas sindroms (7,5)	<b><u>Bieži</u></b> Audzēja sabrukšanas sindroms (2,7)
<b>Psihiskie traucējumi</b>	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Miega traucējumi (25,1) Nemiers (17,3) Delīrijs (15,5)	<b><u>Bieži</u></b> Delīrijs (2,4)  <b><u>Retāk</u></b> Miega traucējumi (0,5)
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Galvassāpes (32,3) Reibonis (23,2)	<b><u>Bieži</u></b> Galvassāpes (1,1)  <b><u>Retāk</u></b> Reibonis (0,8)
<b>Acu bojājumi</b>	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Redzes pasliktināšanās (10,4)	<b><u>Retāk</u></b> Redzes pasliktināšanās (0,3)
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Kardiotoksicitāte (72) Aritmija <sup>a</sup> (30,4) Sāpes krūtīs (17,6)	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Kardiotoksicitāte (18,7)  <b><u>Bieži</u></b> Aritmija <sup>a</sup> (4,3) Sāpes krūtīs (1,9)
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Asiņošana (69,1) Hipotensija (23,7) Hipertensija (17,3)	<b><u>Ļoti bieži</u></b> Asiņošana (13,1)  <b><u>Bieži</u></b> Hipertensija (6,9) Hipotensija (4,5)



Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības/biežums (%)	3.-5. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums (%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<b><u>Loti bieži</u></b> Dispnoja (36,5) Klepus (33,9) Pleirāls izsvīdums (13,9)	<b><u>Loti bieži</u></b> Dispnoja (13,1)  <b><u>Retāk</u></b> Pleirāls izsvīdums (0,8)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<b><u>Loti bieži</u></b> Slikta dūša (51,7) Caureja/kolīts (49,9) Mukozīts (49,9) Aizcietējums (42,7) Sāpes vēderā (36,3) Samazināta ēstgriba (33,9) Vemšana (27,7)  <b><u>Bieži</u></b> Dispepsija (9,6)	<b><u>Bieži</u></b> Caureja/kolīts (6,1) Sāpes vēderā (2,9) Mukozīts (2,1) Samazināta ēstgriba (1,6) Aizcietējums (1,1) Slikta dūša (1,1)  <b><u>Retāk</u></b> Dispepsija (0,5) Vemšana (0,3)
Ādas un zemādas audu bojājumi	<b><u>Loti bieži</u></b> Nieve (17,3) Hiperhidroze (10,1)  <b><u>Bieži</u></b> Svīšana naktīs (8,3) Alopēcija (3,2)  <b><u>Retāk</u></b> Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (0,8)	<b><u>Retāk</u></b> Hiperhidroze (0,3)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<b><u>Loti bieži</u></b> Skeleta-muskuļu sāpes (44,5)	<b><u>Bieži</u></b> Skeleta-muskuļu sāpes (5,1)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<b><u>Loti bieži</u></b> Nieru mazspēja (10,4)	<b><u>Bieži</u></b> Nieru mazspēja (6,4)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	<b><u>Loti bieži</u></b> Tūska (52,3) Nogurums (46,4) Drebuļi (31,2) Pireksija (29,6)	<b><u>Loti bieži</u></b> Nogurums (10,4)  <b><u>Bieži</u></b> Pireksija (3,2) Tūska (2,7)  <b><u>Retāk</u></b> Drebuļi (0,3)

<sup>a</sup> aritmijas grupas termini ietver priekškambaru mirdzēšanu, bradikardiju, un visbiežāk ziņotā aritmija ir tahikardija

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Infekcijas

Ņemot vērā Vyxeos izraisīto neitropēniju, dažādu veidu infekcijas bija ļoti bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības. Pnevmonija, sepse un bakterēmija bija visbiežāk novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības klīnisko pētījumu populācijā. Infekciju biežums bija 78,1%; maznozīmīgu infekciju sastopamība bija 73,1%, nopietnu infekciju sastopamība bija 28,5%; infekciju sastopamība, kuru dēļ tika pārtraukta lietošana, bija 0,5%. Letālo infekciju sastopamība bija 6,9%. Novērotās letālās infekcijas bija sepse un pneimonija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Asiņošana*

Ņemot vērā Vyxeos izraisīto trombocitopēniju, klīniskajos pētījumos tika novēroti dažādi asiņošanas veidi. Visbiežāk sastopamais asiņošanas veids bija deguna asiņošana, un lielākā daļa no šīm nevēlamajām blakusparādībām tika uzskatītas par maznozīmīgām (29,1%). Asiņošanas sastopamība bija 69,1%; maznozīmīgu asiņošanas sastopamība bija 67,2%; nopietnu asiņošanas sastopamība bija 5,6%; asiņošanas notikumi, kas izraisīja pārtraukšanu, bija 0. Letālu asiņošanas sastopamība bija 2,1%. Pacienti, kuri tika ārstēti ar Vyxeos, novēroti nopietni vai letāli asiņošanas notikumi, tostarp letālas asiņošanas centrālajā nervu sistēmā (CNS), kas saistītas ar smagu trombocitopēniju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Kardiotoksicitāte*

Vyxeos klīniskajos pētījumos tika novērota kardiotoksicitāte. Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija samazināta izsviedes frakcija un sastrēguma sirds mazspēja. Kardiotoksicitāte ir zināms antraciklīnu terapijas risks. Visu kardiotoksicitātes notikumu sastopamība bija 72,0%; maznozīmīgu kardiotoksicitātes notikumu sastopamība bija 68,5%, nopietnu kardiotoksicitātes notikumu sastopamība bija 9,1%; kardiotoksicitātes sastopamība, kas izraisīja pārtraukšanu, bija 0,5%. Letālu kardiotoksicitātes notikumu skaits bija 0,5%. Sirdsdarbības apstāšanās tika ziņots kā letāls notikums; pacientam bija trombocitopēnija un neitropēnija, kas veicināja sirdsdarbības apstāšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Paaugstināta jutība*

Vyxeos klīniskajos pētījumos bieži novērotas nevēlamās blakusparādības bija paaugstinātas jutības reakcijas. Visbiežāk ziņotās paaugstinātas jutības nevēlamās blakusparādības bija izsitumi, un vairums no tām bija maznozīmīgas (38,9%). Visu paaugstinātas jutības notikumu sastopamība bija 66,9%; maznozīmīgu paaugstinātas jutības notikumu sastopamība bija 66,4%, no kuriem 38,9% bija izsitumi; nopietnu paaugstinātas jutības notikumu sastopamība bija 1,1%; paaugstinātas jutības notikumi, kas izraisīja pārtraukšanu, bija 0. Letālu paaugstinātas jutības notikumu biežums bija 0 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav īpašas pieredzes pārdozēšanas pārvaldībā pacientiem. Pārdozēšanas gadījumā prognozējams, ka saasināsies ar Vyxeos lietošanu saistītās blakusparādības un ir jānodrošina atbalstošā terapija (tostarp pretinfekcijas līdzekļi, asins un trombocītu transfūzija, koloniju stimulējošie faktori un intensīva aprūpe, kā nepieciešams), līdz pacients atveseļojas. Rūpīgi novērojiet pacientu laika gaitā, vai nav kardiotoksicitātes pazīmju, un nodrošiniet piemērotu atbalstošo terapiju, kā klīniski indicēts.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, pretaudzēju līdzekļu kombinācijas, ATĶ kods: L01XY01.

#### Darbības mehānisms

Vyxeos ir fiksētas daunorubicīna un citarabīna kombinācijas liposomālā zāļu forma 1:5 molārajā attiecībā. 1:5 molārā attiecība ir pierādīta *in vitro* un *in vivo*, maksimāli palielinot sinerģisku pretvēža aktivitāti AML gadījumā.

Daunorubicīnam piemīt antimiotiska un citotoksiska iedarbība, ko iegūst, veidojot kompleksus ar DNS, inhibējot topoizomerāzes II aktivitāti, inhibējot DNS polimerāzes aktivitāti, ietekmējot gēnu ekspresijas regulāciju un ražojot DNS bojājošus brīvos radikāļus.

Citarabīns ir šūnu cikla fāzei specifisks antineoplastiskais līdzeklis, kas ietekmē šūnas tikai šūnu dalīšanās S fāzē. Intracelulāri citarabīns tiek pārvērsts par citarabīna-5-trifosfātu (ara-CTP), kas ir aktīvs metabolīts. Darbības mehānisms nav pilnībā izprasts, bet šķiet, ka ara-CTP darbojas, galvenokārt, inhibējot DNS sintēzi. Iekļaušana DNS un RNS var arī veicināt citarabīna citotoksicitāti. Citarabīns ir citotoksisks pret zīdītāju šūnu proliferāciju kultūrā.

Pēc intravenozas infūzijas Vyxeos liposomām novērojams pagarināts plazmas pusperiods ar vairāk nekā 99% daunorubicīna un citarabīna, kas paliek iekapsulēts plazmā liposomās. Vyxeos ilgstošā laika periodā nodrošina leukēmijas šūnām sinerģisku daunorubicīna un citarabīna kombināciju. Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, Vyxeos liposomas uzkrājas un saglabājas augstā koncentrācijā kaulu smadzenēs, kur leukēmijas šūnas tās pārņem nebojātā veidā aktīvā pārklāšanās procesā. Pelēm ar leikozī leukēmijas šūnas uzņēma liposomas lielākā mērā nekā parastās kaulu smadzeņu šūnas. Pēc internalizācijas Vyxeos liposomas noārdās, izdalot daunorubicīnu un citarabīnu intracelulārā vidē, ļaujot zālēm iedarboties ar sinerģisku antineoplastisku darbību.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Vyxeos efektivitāte augsta riska AML ārstēšanā tika novērtēta 1 kontrolētā pētījumā.

#### *Pētījums 301 pacientiem ar neārstētu augsta riska AML*

Pētījums 301 bija 3. fāzes, nejaušināts, daudzcentru, atklāts, paralēlu grupu pārākuma pētījums, kurā tika novērtēts Vyxeos, salīdzinot ar standarta citarabīna un daunorubicīna (7+3) kombināciju, 309 pacientiem vecumā no 60 līdz 75 gadiem ar neārstētu augsta riska AML. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar šādiem AML apakštipiem: ar terapiju saistīta AML (t-AML), mielodisplastiskā sindroma AML (MDS AML) un hroniska mielomonocītiska leikozē AML (CMML AML) ar dokumentētu MDS vai CMML anamnēzē pirms transformācijas uz AML, un *de novo* AML ar kariotipa izmaiņām, kas raksturīgas mielodisplāzijai (saskaņā ar PVO 2008. gada kritērijiem).

Pētījums ietvēra 2 fāzes: 1) terapijas fāzi, kurā pacienti saņēma līdz 2 indukcijas un 2 konsolidācijas kursiem; 2) pēcpārbaudes fāzi, kas sākās 30 dienas pēc pēdējās indukcijas vai konsolidācijas kursa un turpinājās līdz 5 gadiem no nejaušinātas iedalīšanas. Indukciju un konsolidāciju skaits, ko saņēma pacients, bija atkarīgs no pilnīgas atbildes reakcijas (*Complete Response*, CR) vai pilnīgas atbildes reakcijas ar nepilnīgu atveseļošanos (*Complete Response with incomplete recovery*, CRi), ko apstiprināja kaulu smadzeņu novērtējums. Klīniskajos pētījumos tika intravenozi ievadīts tikai Vyxeos 100 vienības/m<sup>2</sup> dienā (atbilst 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) 90 minūšu laikā 1., 3. un 5. dienā pirmajai indukcijai un 1. un 3. dienā pacientiem, kuriem bija nepieciešama otrā indukcija. Otrā indukcija bija ļoti ieteicama pacientiem, kuri pirmajā indukcijas kursā nerasniedza CR vai CRi, un bija obligāta pacientiem, kuri sasniedza vairāk nekā 50% samazinājumu procentuālajos blastos. Konsolidācijas ķīmijterapijas vietā vai pēc tās tika atļauta pēcremisijas terapija ar hematopoētisko cilmes šūnu transplantāciju (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Konsolidācijas kursos tikai klīniskajos pētījumos 1. un 3. dienā Vyxeos devu samazināja līdz 65 vienībām/m<sup>2</sup> dienā (atbilst 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>). 7+3 grupā pirmā indukcija sastāvēja no citarabīna 100 mg/m<sup>2</sup>/dienā, ko ievadīja ar nepārtrauktu infūziju no 1. līdz 7. dienai, un daunorubicīna 60 mg/m<sup>2</sup>/dienā 1., 2. un 3. dienā, savukārt otrās indukcijas un konsolidācijas citarabīns tika ievadīts 1. līdz 5. dienā un daunorubicīns 1. un 2. dienā.

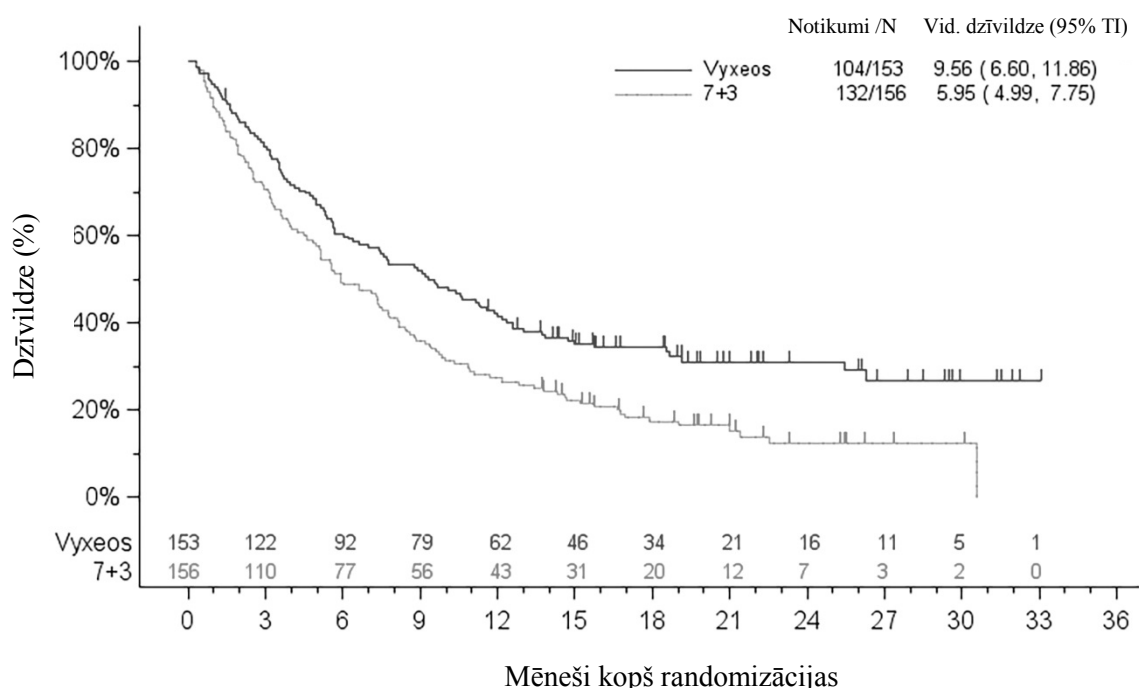
Vyxeos grupā tika nejaušināti iedalīti 153 pacienti, un 156 pacienti tika nejaušināti iedalīti 7+3 kontroles grupā. Nejaušināti iedalīto pacientu vecuma mediāna bija 68 (60–75 gadi), 61% bija vīrieši un 88% pacientu ECOG veiktspējas statuss bija 0–1. Sākotnējā stāvoklī 20% bija t-AML, 54% bija AML ar iepriekšējiem hematoloģiskiem traucējumiem un 25% bija *de novo* AML ar mielodisplāziju saistītām citoģenētiskām patoloģijām; 34% iepriekš bija ārstēti ar hipometilēšanas līdzekli MDS; 54% bija nelabvēlīgs kariotips.

Demogrāfiskais un sākotnējā stāvokļa slimības raksturojums bija vispārīgi līdzsvarots starp pētījuma grupām. FLT3 mutācija tika identificēta 15% (43/279) no pārbaudītajiem pacientiem, un NPM1 mutācija tika konstatēta 9% (25/283) no pārbaudītajiem pacientiem.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, kas tika mērīta no nejausinātas iedalīšanas dienas līdz nāvei jebkura iemesla dēļ. Vyxeos uzrādīja pārkumu kopējā dzīvildzē ITT populācijā, salīdzinot ar salīdzinātāja 7+3 grupas ārstēšanas režīmu (1. attēls). Dzīvildzes mediāna Vyxeos ārstēšanas grupā bija 9,56 mēneši, salīdzinot ar 5,95 mēnešiem 7+3 ārstēšanas grupā (draudu attiecība = 0,69, 95% TI = 0,52, 0,90, divpusēja log-rank testa p = 0,005).

Kopējais HSCT rādītājs bija 34% (52/153) Vyxeos grupā un 25% (39/156) kontroles grupā.

#### 1. attēls. Kaplāna-Meijera likne kopējai dzīvildzei, ITT populācija



#### 4. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumam 301

	<b>Vyxeos N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Kopējā dzīvildze</b>		
Vidējā dzīvildze, mēneši (95% TI)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Riska attiecība (95% TI)	0,69 (0,52, 0,90)	
p-vērtība (divpusēja) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Dzīvildze bez notikumiem</b>		
Vidējā dzīvildze, mēneši (95% TI)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)
Riska attiecība (95% TI)	0,74 (0,58, 0,96)	
p-vērtība (divpusēja) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs</b>		

	<b>Vyxeos</b> <b>N=153</b>	<b>7+3</b> <b>N=156</b>
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	1,69 (1,03, 2,78)	
p-vērtība (divpusēja) <sup>b</sup>	0.040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	1,77 (1,11, 2,81)	
p-vērtība (divpusēja) <sup>b</sup>	0.016	

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; CR= pilnīga atbildes reakcija; CRi= pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu atveseļošanu

<sup>a</sup> p-vērtība no stratificēta log rank testa, veicot stratifikāciju pēc vecuma un AML apakštipa

<sup>b</sup> p-vērtība no stratificēta Kohrāna-Mantela-Henzela testa, veicot stratifikāciju pēc vecuma un AML apakštipa

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Vyxeos vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās AML (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Daunorubicīna un citarabīna, kas ievadīti kā Vyxeos, farmakokinētika tika pētīta pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma daunorubicīna devu 44 mg/m<sup>2</sup> un citarabīna devu 100 mg/m<sup>2</sup>, ko ievadīja 90 minūšu intravenozas infūzijas laikā 1., 3. un 5. dienā. Katra zāļu farmakokinētikas pamatā bija kopējā koncentrācija plazmā (t.i., iekapsulētas un neiekapsulētas zāles). Pēc devas ievadīšanas 5. dienā vidējā (variācijas % koeficients [CV]) maksimālā koncentrācija plazmā (C<sub>max</sub>) daunorubicīnam bija 26,0 (32,7%) mcg/ml un citarabīnam 62,2 (33,7%) mcg/ml. Vidējais (%CV) laukums zem līknes (AUC) vienas dozēšanas intervāla laikā daunorubicīnam bija 637 (38,4%) mcg.h/ml un citarabīnam bija 1900 (44,3%) mcg.h/ml.

Kad daunorubicīns un citarabīns tiek ievadīti kā Vyxeos sastāvdaļas, liposomas ietekmē to audu izplatību un eliminācijas ātrumu; tādējādi, lai gan neliposomālajām zālēm ir ievērojami atšķirīgs klīrenss (Cl), izplatīšanās tilpums (V) un terminālais pusperiods (t<sub>1/2</sub>), Vyxeos izraisa šo farmakokinētisko parametru konvergenci.

Uzkrāšanās attiecība daunorubicīnam bija 1,3 un citarabīnam 1,4. Nav iegūti pierādījumi par no laika atkarīgu kinētiku vai nozīmīgām novirzēm no devas proporcionalitātes diapazonā no 1,3 mg/3 mg uz m<sup>2</sup> līdz 59 mg/134 mg/m<sup>2</sup> (0,03 līdz 1,3 reizes pārsniedz apstiprināto ieteikto devu).

### Izkliede

Daunorubicīna izklijes tilpums (%CV) ir 6,6 l (36,8%) un citarabīnam – 7,1 l (49,2%). Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav novērtēta.

### Metabolisms un biotransformācija

Līdzīgi kā neliposomālais daunorubicīns un citarabīns, pēc izdalīšanās no Vyxeos liposomām gan daunorubicīns, gan citarabīns plaši metabolizējas organismā. Daunorubicīnu lielākoties katalizē aldo-keto-reduktāze un karbonil-reduktāze aknās un ārpus aknām par aktīvu metabolītu daunorubicinolu. Citidīna deamināze metabolizē citarabīnu neaktīvā metabolītā 1-β (beta)-D-arabino furanoziluracilā (AraU). Atšķirībā no neliposomālā daunorubicīna un citarabīna, kuri tiek ātri metabolizēti attiecīgajos metabolītos, daunorubicīns un citarabīns pēc Vyxeos ievadīšanas ir brīvas bāzes, kas iekapsulētas liposomās. Plazmas koncentrācijas-laika profili, kas tika iegūti no 13 līdz 26 pacientiem, kuri saņēma Vyxeos 100 vienības/m<sup>2</sup> (līdzvērtīgs 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubicīna un 100 mg/m<sup>2</sup> citarabīna) 1., 3., un 5. dienā, uzrādīja vidējo AUC<sub>pēdējais</sub> metabolīta:aktīvās vielas attiecību daunorubicinolam un AraU 1,79% un 3,22% no tās, kas attiecīgi bija daunorubicīna un citarabīna gadījumā; kas ir zemākas vērtības nekā parasti ziņots neliposomālām zālēm, ~40-60% daunorubicinolam: daunorubicīnam un

~80% AraU:citarabīnam. Zemākas metabolīta: aktīvās vielas procentuālās attiecības pēc Vyxeos ievadīšanas liecina, ka lielākā daļa no kopējā daunorubicīna un citarabīna tiek ieslēgta Vyxeos liposomās, kur tie nav pieejami zāļu metabolizācijas procesa fermentiem.

### Eliminācija

Vyxeos ir raksturīgs pagarināts eliminācijas pusperiods (% CV) 31,5 h (28,5%) daunorubicīnam un 40,4 h (24,2%) citarabīnam, kur vairāk nekā 99% no daunorubicīna un citarabīna paliek plazmā liposomās iekapsulētā veidā. Klīrenss (% CV) ir 0,16 l/h (53,3%) daunorubicīnam un 0,13 l/h (60,2%) citarabīnam.

Daunorubicīna un daunorubicinola izdalīšanās ar urīnu veido 9% no ievadītās daunorubicīna devas, un citarabīna un AraU izdalīšanās ar urīnu veido 71% no ievadītās citarabīna devas.

### Īpašas populācijas

Vecumam, dzimumam, rasei, ķermeņa masai, ķermeņa masas indeksam un balto asinsķermenīšu skaitam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējo daunorubicīna vai citarabīna iedarbību pēc devas pielāgošanas atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam.

### *Pediātriskā populācija*

No pediātriskiem pacientiem apkopotie farmakokinētiskie dati nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus.

### *Gados vecāki pacienti*

Vyxeos farmakokinētika pacientiem > 85 gadu vecumā vēl nav vērtēta. Dati nav pieejami.

### *Aknu darbības traucējumi*

Kopējā daunorubicīna un citarabīna farmakokinētika pacientiem, kuriem bilirubīna līmenis bija  $\leq 50 \mu\text{mol/l}$ , bija nemainīga. Farmakokinētika pacientiem, kuriem bilirubīna līmenis ir lielāks par  $50 \mu\text{mol/l}$ , nav zināma.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, izmantojot datus, kas tika iegūti klīniskos pētījumos no pacientiem, netika novērota būtiska atšķirība daunorubicīna vai citarabīna klīrensā pacientiem ar iepriekš esošiem viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $60 \text{ ml/min} \geq \text{līdz} \leq 89 \text{ ml/min}$  kreatinīna klīrenss [CrCl] viegliem un  $30 \text{ ml/min} \geq \text{līdz} \leq 59 \text{ ml/min}$  kreatinīna klīrenss [CrCl] mēreni smagiem), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). Daunorubicīna un citarabīna farmakokinētika, ievadot kā Vyxeos pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CrCl} 15 \text{ ml/min} \geq \text{līdz} \leq 29 \text{ ml/min}$ , C-G) un nieru slimību beigu stadijā, nav zināma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu Vyxeos toksicitāte tika testēta divu ciklu intravenozas infūzijas toksicitātes pētījumos ar 28 dienu atveseļošanās periodiem, kas veikti ar žurkām un suņiem. Vyxeos blakusparādības tika novērotas visu testēto devu līmeņos (zemas līdz nulles drošuma robežas, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību) un vispārīgi atbilda zināmajām blakusparādībām neliposomālajam daunorubicīnam un/vai citarabīnam, galvenokārt ietverot kuņģa-zarnu trakta un hematoloģiskas toksicitātes atrades. Lai gan šajos pētījumos tika iekļauti centrālās nervu sistēmas (CNS) un kardiovaskulārās sistēmas parametri, ņemot vērā novēroto saslimstību un mirstību, nebija pietiekamas informācijas, lai panāktu Vyxeos integrētu farmakoloģiskā drošuma novērtējumu. Vyxeos satur daunorubicīnu, kas ir pazīstams ar tā izteikto kardiotoxiskā potenciālu, un citarabīnu, kas, kā zināms, tiek saistīts ar CNS toksicitāti. Kancerogenitātes, mutagenitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar Vyxeos nav veikti.

Lai gan citarabīns nav kancerogēns, daunorubicīns ir iespējams kancerogēns, un tādēļ Vyxeos var būt saistīts ar kancerogēnu iedarbību. Gan daunorubicīns, gan citarabīns ir genotoksiski, tādēļ Vyxeos var būt saistīts ar genotoksisku risku.

Tika novērots augsts piena dziedzeru audzēju sastopamības biežums žurkām aptuveni 120 dienas pēc vienas intravenozas daunorubicīna devas ievadīšanas (aptuveni 1,7 reizes pārsniedzot cilvēkiem paredzēto devu, izsakot mg/m<sup>2</sup>). Daunorubicīns bija mutagēns *in vitro* testos (Eimsa tests, V79 kāmjū šūnu tests), kā arī klastogēns *in vitro* (CCRF-CEM cilvēka limfoblāsti) un *in vivo* (SCE tests peles kaulu smadzenēs) testos.

Citarabīns bija mutagēns *in vitro* testos un klastogēns *in vitro* (hromosomu aberācijas un SCE cilvēka leukocītos) un *in vivo* (hromosomu aberācijas un SCE tests grauzēju kaulu smadzenēs, peles mikrokodolu tests). Citarabīns izraisīja kāmjū embriju šūnu un žurku H43 šūnu transformāciju *in vitro*.

Citarabīns bija klastogēns meiotiskās šūnās.

Gan citarabīns, gan daunorubicīns, testējot atsevišķi, pētījumos ar dzīvniekiem uzrādīja teratogēnu un embriotoksisku iedarbību. Turklāt daunorubicīns izraisīja sēklinieku atrofiju un spermatocītu kopējo aplāziju sēklinieku likumainajos kanāļos suņiem un citarabīns izraisīja spermatozīda galviņas patoloģijas pelēm. Viena citarabīna deva žurkām, kas ievadīta gestācijas 14. dienā, samazināja prenatalo un postnatalo smadzeņu apjomu un izraisīja ilgstošu mācīšanās spēju pasliktināšanos.

#### Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējumā tika konstatēts, ka nav sagaidāms, ka Vyxeos varētu būt noturīgs, bioakumulatīvs vai toksisks videi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Distearoilfosfatidilholīns  
Distearoilfosfatidilglicerīns  
Holesterīns  
Vara glikonāts  
Trolamīns (pH korekcijai)  
Saharoze

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērti flakoni

2 gadi.

#### Sagatavotas suspensijas stabilitāte flakonā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā uzrādīta līdz 4 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, turot vertikālā stāvoklī.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas/sagatavošanas/atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

#### Atšķaidīta infūzijas šķīduma stabilitāte

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā uzrādīta līdz 4 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas/sagatavošanas/atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Flakonu uzglabāt oriģinālajā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt vertikālā stāvoklī.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml flakons (1. tipa stikls) ar aizbāzni (hlorbutila gumija) un ar izolācijas vāciņu (alumīnijs), kas satur 44 mg daunorubicīna un 100 mg citarabīna.

Katrs iepakojums satur vai nu 1 flakonu, 2 flakonus, vai 5 flakonus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Vyxeos ir citotoksiskas zāles. Jāievēro īpašas rīcības un izmešanas procedūras. Zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām citotoksiskiem līdzekļiem.

#### Sagatavošanas norādījumi.

- Nosakiet Vyxeos devu un flakonu skaitu, pamatojoties uz atsevišķu pacienta  $\text{KVL}$ , kā norādīts 4.2. apakšpunktā.
- Izņemiet no ledusskapja atbilstošu Vyxeos flakonu skaitu un 30 minūtes turiet istabas temperatūrā (no 15°C līdz 30°C).
- Tad katru flakonu atšķaidiet ar 19 ml sterila ūdens injekcijām, izmantojot 20 ml šļirci, un tūlīt pēc tam ieslēdziet taimeri uz 5 minūtēm.
- Uzmanīgi samaisiet flakona saturu 5 minūtes, lēni apvēršot flakonu ik pēc 30 sekundēm.
- Nekarsējiet, neputojiet vai nekratiet enerģiski.
- Pēc sagatavošanas ļaujiet tam pastāvēt 15 minūtes.
- Sagatavotajām zālēm jābūt necaurspīdīgai, violetai, viendabīgai dispersijai, kas nesatur redzamas daļiņas.
- Ja sagatavotās zāles netiek nekavējoties atšķaidītas infūzijas maisā, uzglabājiet ledusskapī (2°C līdz 8°C) ne ilgāk kā 4 stundas.
- Aprēķiniet sagatavojamā Vyxeos tilpumu, izmantojot šādu formulu:  
[nepieciešamais tilpums (ml) = daunorubicīna deva (mg/m<sup>2</sup>) x pacienta  $\text{KVL}$  (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)].  
Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicīna un 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabīna.
- Katru flakonu uzmanīgi apvēršiet 5 reizes pirms koncentrāta izņemšanas atšķaidīšanai.
- Aseptiski izvelciet aprēķināto sagatavotā Vyxeos tilpumu no flakona ar sterilu šļirci un pārnesiet to uz infūzijas maisu, kurā ir 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai 5% glikoze. Flakonā var palikt zāļu atlikumi. Izmetiet neizlietoto daļu.
- Saudzīgi apvēršiet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Sagatavoto zāļu atšķaidīšanas rezultātā tiek iegūta tumši violeta, caurspīdīga, viendabīga dispersija.
- Ja atšķaidītais infūziju šķīdums netiek izmantots nekavējoties, uzglabājiet ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) ne ilgāk kā 4 stundas.
- Saudzīgi apvēršiet maisu, lai samaisītu šķīdumu pēc uzglabāšanas ledusskapī.

#### Ievadīšanas norādījumi.

- Nejauciet Vyxeos ar citām zālēm vai neievadiet kā infūziju kopā ar citām zālēm.
- Ievadiet Vyxeos kā vienmērīgu intravenozu infūziju 90 minūšu laikā, izmantojot infūzijas sūkni, caur centrālās vēnas katetru vai perifēriski ievietotu centrālo katetru. **Neizmantojiet iekšējo filtru.**
- Pēc ievadīšanas izskalojiet caurulīti ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.



Šīm zālēm var būt potenciāls risks apkārtējai videi, kas rodas citotoksiskās un antimiotiskās iedarbības dēļ, kas var izraisīt iespējamās reproduktīvās sekas. Visi atšķaidīšanai un ievadīšanai izmantotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām procedūrām, kas piemērojamas antineoplastisko līdzekļu likvidēšanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām citotoksiskiem līdzekļiem.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1308/001 1 flakons  
EU/1/18/1308/002 2 flakoni  
EU/1/18/1308/003 5 flakoni

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 23. augusts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

08/2018

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.