

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 44 mg daunorubitsiini ja 100 mg tsütarabiini.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Purpurpunane lüofiliseeritud kook.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vyxeos liposomal'iga tuleb alustada ja jälgida keemiaravi ravimite kasutamise ajal kogenud arsti järelevalve all.

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

#### Annustamine

Vyxeos liposomal'i annustamine põhineb patsiendi kehapindalal järgmise skeemi kohaselt:

**Tabel 1. Vyxeos liposomal'i annus ja annustamisskeem**

| <b>Ravi</b>                | <b>Annustamisskeem</b>   |
|----------------------------|--|
| <b>Esimene induktsioon</b> | daunorubitsiin 44 mg/m <sup>2</sup> ja tsütarabiin 100 mg/m <sup>2</sup> 1., 3. ja 5. päeval |
| <b>Teine induktsioon</b>   | daunorubitsiin 44 mg/m <sup>2</sup> ja tsütarabiin 100 mg/m <sup>2</sup> 1. ja 3. päeval     |
| <b>Konsolideerimine</b>    | daunorubitsiin 29 mg/m <sup>2</sup> ja tsütarabiin 65 mg/m <sup>2</sup> 1. ja 3. päeval      |

#### Soovitav annustamisskeem remissiooni esilekutsumiseks

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> soovitatav annustamisskeem intravenoosseks manustamiseks 90 minuti jooksul:

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

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

#### Soovitav annustamisskeem konsolideerimiseks

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

Vyxeos liposomal'i soovitatav annustamisskeem on 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup> intravenoosne manustamine 90 minuti jooksul:

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

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

#### Soovitud annuse kohandamiseks ravi ajal

Patsiente tuleb jälgida hematoloogilise ravivastuse ja toksilisuste suhtes.

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

Patsientidele võib anda eelravi iivelduse ja oksendamise ennetamiseks. Enne ravi alustamist Vyxeos liposomal'iga tuleb kaaluda hüperurikeemiavastast ravi (nt allopurinooliga).

#### Ülitundlikkus

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

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

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

#### Vahelejäänud annus

Kui Vyxeos liposomal'i kavandatud annus jääb vahele, tuleb annus manustada niipea kui võimalik ja annustamisskeemi vastavalt kohandada, säilitades sama raviintervalli.

### *Kardiotoksilisus*

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

### Erirühmad

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge (kreatiniini kliirens 60 ml/min kuni 89 ml/min Cockcroft-Gaulti valemi järgi [C-G]), mõõduka (kreatiniini kliirens 30 ml/min kuni 59 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Vyxeos liposomal'i kasutamise kohta dialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel kogemused puuduvad (vt lõik 5.2).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

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

#### *Eakad*

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

#### *Lapsed*

Vyxeos liposomal'i kasutamist on uuritud väljaspool selle müügiloas ettenähtud näidustusi retsidiveerunud ägeda müeloidleukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel vanuses 1...21 aastat. Nende uuringute piiratud suuruse tõttu ei ole võimalik järeldada, et kasutamisest saadav kasu ületab sellega seotud riske. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

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

Vyxeos liposomal'it manustatakse intravenoosse infusiooni teel 90 minuti jooksul. Hoolikalt tuleb vältida ekstravasatsiooni, et vältida koe nekroosi tekkimist.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Muud daunorubitsiini ja/või tsütarabiini sisaldavad ravimid

Vyxeos liposomal'it ei tohi asendada ega vahetada teiste daunorubitsiiniga ja / või tsütarabiiniga seotud toodetega. Farmakokineetiliste parameetrite oluliste erinevuste tõttu erinevad soovitusel Vyxeos liposomal'i annuse ja annustamisskeemi määramiseks daunorubitsiinvesinikkloriidi süstelahuse, tsütarabiini süstelahuse, liposomaalse daunorubitsiinsitraadi süstelahuse ja liposomaalse tsütarabiini süstelahuse omadest. Annustamisvigade vältimiseks tuleb enne manustamist kontrollida ravimpreparaadi nimetust ja annust.

### Raske müelosupressioon

Pärast Vyxeos liposomal'i raviannuse manustamist on patsientidel täheldatud rasket müelosupressiooni (sealhulgas surmaga lõppevaid infektsioone ja verejookse). Vyxeos liposomal'iga

ravitavatel patsientidel on esinenud tõsiseid või surmaga lõppenud verejookse, sealhulgas surmaga lõppenud kesknärvisüsteemi verejookse seoses raske trombotsütopeeniaga. Ravieelselt tuleb hinnata vererakkude arve ja patsiente tuleb ravi ajal Vyxeos liposomal'iga hoolikalt hinnata müelosupressioonist põhjustatud võimalike kliiniliste tüsistuste suhtes. Vyxeos liposomal'i pika poolväärtusaja tõttu vereplasmas võib kuluda ANC ja trombotsüütide taastumisele palju aega ning see võib vajada täiendavat jälgimist.

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

#### Kardiotoksilisus

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

Kahes ühe ravirühmaga uuringus antratsükliiniga varem ravitud 65-l retsidiveerunud või refraktaarse ägeda müeloidleukeemiaga lapsel, keda raviti Vyxeos liposomal'i ühe induktsioonravi tsükliga (1. tsükkel), täheldati südame häireid (sealhulgas siinustahhükardiat, QT-intervalli pikenemist ja väljutusfraktsiooni vähenemist). Mitu teist pikaajalist uuringut antratsükliini/antratseendiooni kasutamise kohta lastel näitavad samuti, et võivad tekkida palju aastaid latentsena püsivad kongestiivsed kardiomiopaatid (vt lõik 4.8).

Mittelposomaalse daunorubitsiini kumulatiivseid koguanuseid üle 550 mg/m<sup>2</sup> on seostatud ravist põhjustatud südame paispuudulikkuse esinemissageduse suurenemisega. See ülempiir näib olevat madalam (400 mg/m<sup>2</sup>) patsientide puhul, kes said mediastiinumi kiiritusravi. Vyxeos liposomal'i kumulatiivse annuse seost kardiotoksilisuse tekkimise riskiga ei ole kindlaks määratud. Daunorubitsiini kumulatiivset kogukontsentratsiooni on kirjeldatud tabelis allpool.

**Tabel 2. Daunorubitsiini kumulatiivne kontsentratsioon Vyxeos liposomal'i ravikuuris**

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

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

Südamefunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb ravi Vyxeos liposomal'iga lõpetada, välja arvatud, kui ravi alustamise või jätkamise saavutatav kasu ületab sellega kaasnevat riski (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Hoiatus seoses raseduse / fertiilses eas naistega

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

### Ülitundlikkusreaktsioonid

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

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

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

### Koenekroos

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

### Maksa- ja neerufunktsiooni hindamine

Maksakahjustus võib suurendada daunorubitsiini ja tsütarabiiniga seotud toksilisuse riski. Enne Vyxeos liposomal'i manustamist ja perioodilisel ravi ajal on soovitatav hinnata traditsiooniliste kliiniliste laborianalüüsidega maksafunktsiooni. Vyxeos liposomal'i kasutamisega patsientidel, kelle ravieelne seerumi bilirubiinitase on üle 50 µmol/l või lõppstaadiumis neeruhaigus, mille korral saadakse dialüüsi, kogemused puuduvad. Vyxeos liposomal'it võib kasutada raske maksakahjustusega patsientidel vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab kaasnevaid riske (vt lõik 4.2).

### Laboratoorsed analüüsid

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

### Anamneesis Wilsoni tõbi või muu vasega seotud häire

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

### Immunosupressiivsed toimed / suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele

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

### Seedetrakti limaskestapõletik ja kõhulahtisus

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Vyxeos liposomal'i koostoimeid ei ole uuritud. Daunorubitsiini ja tsütarabiini manustamine Vyxeos liposomal'i liposomaalse ravimvormina eeldatavalt vähendab koostoimete tekkimise võimalust, sest

vaba daunorubiitsiini ja tsütarabiini süsteemsed kontsentratsioonid on palju väiksemad kui mitteliposomaalse preparaadina manustamisel.

#### Kardiotoksilised ained

Kardiotoksiliste ainete samaaegne kasutamine võib suurendada kardiotoksilisuse riski. Vyxeos liposomal'i kasutamine patsientidel, kellele on varem manustatud doksorubiitsiini, suurendab kardiotoksilisuse riski (vt lõik 4.4). Vyxeos liposomal'it võib manustada kombinatsioonis teiste kardiotoksiliste ainete ga ainult patsiendi südamefunktsiooni hoolikal jälgimisel.

#### Hepatotoksilised ained

Hepatotoksilised ravimid võivad kahjustada maksafunktsiooni ja suurendada toksilisust. Kuna daunorubiitsiini metaboliseeritakse maksas, võivad samaaegselt kasutatavate ravimite poolt maksafunktsioonis esilekutsutud muutused mõjutada Vyxeos liposomal'i metabolismi, farmakokineetikat, terapeutilist efektiivsust ja/või toksilisust (vt lõik 5.2). Vyxeos liposomal'i manustamisel koos hepatotoksiliste ainete ga tuleb maksafunktsiooni sagedamini jälgida.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

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

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

#### Rasedus

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

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

#### Imetamine

Ei ole teada, kas Vyxeos liposomal eritub rinnapiima. Kuna Vyxeos liposomal võib imetatavatel lastel potentsiaalselt tõsiseid kõrvaltoimeid põhjustada, on emadel soovitatav ravi ajal Vyxeos liposomal'iga mitte imetada.

#### Fertiilsus

Loomadel saadud leidude põhjal võib ravi Vyxeos liposomal'iga kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Vyxeos liposomal mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Vyxeos liposomal'i kasutamisel on esinenud kurnatust ja pearinglust. Seepärast on soovitatav olla autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlik.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid ülitundlikkus, sealhulgas lööve (66,9%), febriline neutropeenia (63,5%), turse (52,3%), kõhulahtisus/koliit (49,9%), mukosiit (49,9%), kurnatus (46,4%), lihas-skeleti valu (44,5%), kõhuvalu (36,3%), isu vähenemine (33,9%), kõha (33,9%),

peavalu (32,3%), külmavärinad (31,2%), arütmia (30,4%), palavik (26,9%), unehäired (25,1%) ja hüpotensioon (23,7%).

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

#### Kõrvaltoimete tabel

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

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

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

**Tabel 3. Kliinilistes uuringutes Vyxeos liposomal'iga ravitavatel patsientidel (n = 375) esinenud kõrvaltoimed**

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



| Organsüsteemi klass  | Kõrvaltoimed/<br>esinemissagedus (%)  | 3. kuni 5. astme kõrvaltoimed /<br>esinemissagedus (%)   |
|--|---|--|
|  |   | Arütmia <sup>a</sup> (4,3)<br>Valu rindkeres (1,9)   |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                                   | <b>Väga sage</b><br>Verejooks (69,1)<br>Hüpotensioon (23,7)<br>Hüpertensioon (17,3)   | <b>Väga sage</b><br>Verejooks (13,1)<br><b>Sage</b><br>Hüpertensioon (6,9)<br>Hüpotensioon (4,5)   |
| <b>Respiratoorsed, rindkere<br/>ja mediastiinumi häired</b>  | <b>Väga sage</b><br>Düspnoe (36,5)<br>Köha (33,9)<br>Pleuraefusioon (13,9)  | <b>Väga sage</b><br>Düspnoe (13,1)<br><b>Aeg-ajalt</b><br>Pleuraefusioon (0,8)   |
| <b>Seedetrakti häired</b>                                    | <b>Väga sage</b><br>Iiveldus (51,7)<br>Kõhulahtisus/koliit (49,9)<br>Mukosiit (49,9)<br>Kõhukinnisus (42,7)<br>Kõhuvalu (36,3)<br>Isu vähenemine (33,9)<br>Oksendamine (27,7)<br><br><b>Sage</b><br>Düspepsia (9,6) | <b>Sage</b><br>Kõhulahtisus/koliit (6,1)<br>Kõhuvalu (2,9)<br>Mukosiit (2,1)<br>Isu vähenemine (1,6)<br>Kõhukinnisus (1,1)<br>Iiveldus (1,1)<br><br><b>Aeg-ajalt</b><br>Düspepsia (0,5)<br>Oksendamine (0,3) |
| <b>Naha ja nahaaluskoe<br/>kahjustused</b>                   | <b>Väga sage</b><br>Sügelus (17,3)<br>Hüperhidroos (10,1)<br><br><b>Sage</b><br>Õine higistamine (8,3)<br>Alopeetsia (3,2)<br><br><b>Aeg-ajalt</b><br>Palmaar-plantaarse<br>erütrodüsesteesia sündroom<br>(0,8)     | <b>Aeg-ajalt</b><br>Hüperhidroos (0,3)   |
| <b>Lihaskoe ja sidekoe<br/>kahjustused</b>                   | <b>Väga sage</b><br>Lihaskoe valu (44,5)  | <b>Sage</b><br>Lihaskoe valu (5,1)   |
| <b>Neerude ja kuseteede<br/>häired</b>                       | <b>Väga sage</b><br>Neerupuudulikkus (10,4)   | <b>Sage</b><br>Neerupuudulikkus (6,4)  |
| <b>Üldised häired ja<br/>manustamiskoha<br/>reaktsioonid</b> | <b>Väga sage</b><br>Turse (52,3)<br>Kurnatus (46,4)<br>Külmavärinad (31,2)<br>Palavik (29,6)  | <b>Väga sage</b><br>Kurnatus (10,4)<br><br><b>Sage</b><br>Palavik (3,2)<br>Turse (2,7)<br><br><b>Aeg-ajalt</b><br>Külmavärinad (0,3)   |

<sup>a</sup> Arütmia terminirühma kuuluvad kodade virvendus ja bradükardia ning kõige sagedamini esinenud arütmia oli tahhükardia

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Infektsioonid*

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

### *Verejooks*

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

### *Kardiotoksilisus*

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

### *Ülitundlikkus*

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

### *Lapsed*

Vyxeos liposomal'i ohutusprofiil 38 retsidiveerunud ägeda müeloidleukeemiaga lapsel uuringus AAML 1421 oli üldiselt sarnane profiiliga heakskiidetud näidustusega täiskasvanutel, kellel on esmaselt ravitud äge müeloidleukeemia ja keda raviti Vyxeos liposomal'iga (vt lõik 4.2). Uuringus AAML 1421 täheldati aga lastel kõrvaltoimeid, mis erinesid täiskasvanutel täheldatutest või olid raskemad kui täiskasvanutel (arvestades samas uuringutevaheliste võrdluste piiranguid), sealhulgas makulopapuloosne lööve (47,4%), elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine (28,9%), kardiotoksilisuse varajane tekkimine (määratletud kui > 10% LVEF vähenemine lõpliku LVEF-ini < 50% LVEF; 21,0%), raske hüpokaleemia (13,2%), hüperglükeemia (7,9%) ja ALAT-i aktiivsuse suurenemine (7,9%). Hüpertensiooni täheldati 18,2%-l nendest lastest.

Laste pikaajalised ohutusandmed ajast pärast uuringu kestust (26 kuud) puuduvad. Seega puuduvad laste ohutusandmed Vyxeos liposomal'i pikaajalise kardiotoksilisuse kohta, sealhulgas pikaajalise kardiotoksilisuse kohta selle kasutamisel annustes, mis ületavad antratsükliini maksimaalset

kumulatiivset annust elu jooksul. Vyxeos liposomal'iga ravimise mõju kohta kasvule ja küpsemisele andmed puuduvad.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvjavastased ained, kasvjavastaste ainete kombinatsioonid, tsütarabiin ja daunorubitsiin. ATC-kood: L01XY01.

#### Toimemehhanism

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

Daunorubitsiinil on antimitootiline ja tsütotoksiline aktiivsus, mis saavutatakse DNA-ga komplekside moodustumise teel, topoisomeraas II aktiivsuse inhibeerimise, DNA polümeraasi aktiivsuse inhibeerimise, geeniekspressiooni regulatsiooni mõjutamise ja DNA-d kahjustavate vabade radikaalide produtseerimise teel.

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

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vyxeos liposomal'i efektiivsust esmaselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga täiskasvanute ravis hinnati ühes kontrollrühmaga kliinilises uuringus (uuring 301) ning Vyxeos liposomal'i efektiivsust retsidiiveerunud ägeda müeloidleukeemiaga laste ravis hinnati ühes kliinilises uuringus AAML 1421.

### *Uuring 301 ravimata kõrge riskiga ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel*

Uuring 301 oli III faasi randomiseeritud, mitmekeskuseline, avatud, paralleelrühmadega paremuse uuring, milles hinnati Vyxeos liposomal'it võrreldes tsütarabiini ja daunorubitsiini standardse kombinatsiooniga (7+3) 309 patsiendil vanuses 60 kuni 75 aastat, kellel oli ravimata kõrge riskiga äge müeloidleukeemia. Uuringusse kaasati ägeda müeloidleukeemia järgmiste alatüüpidega patsiente: raviga seotud äge müeloidleukeemia (*therapy-related acute myeloid leukaemia*, t-AML), müelodüsplastilise sündroomi tüüpi äge müeloidleukeemia (*myelodysplastic syndrome acute myeloid leukaemia*, MDS AML) ja kroonilise müelomonotsüütleukeemia tüüpi äge müeloidleukeemia (*chronic myelomonocytic leukaemia acute myeloid leukaemia*, CMMoL AML), kellel oli enne ägedaks müeloidleukeemiaks üleminekut dokumenteeritud müelodüsplastiline sündroom või krooniline müelomonotsüütleukeemia, ning esmane äge müeloidleukeemia müelodüsplaasiale iseloomulike kariotüübi muutustega (WHO 2008. aasta kriteeriumite järgi).

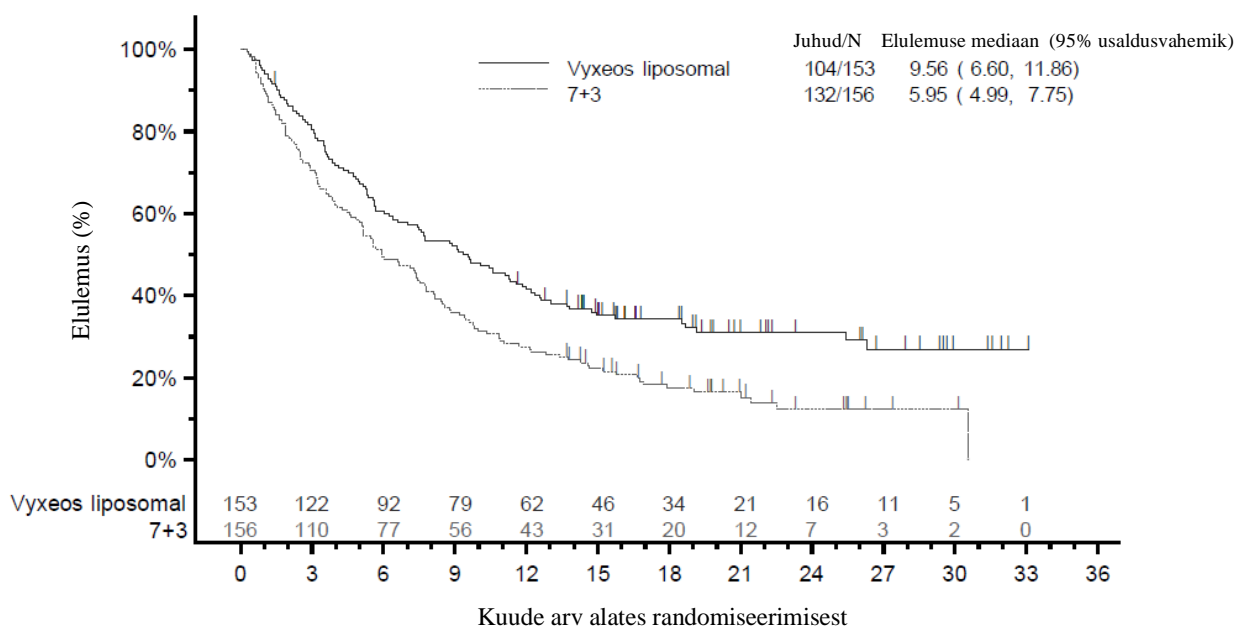
Uuring koosnes 2 faasist: 1) ravifaas, mille jooksul patsiendid said kuni 2 induktsioonravi ja 2) konsolideeriva ravi kuuri, ja 2) järelkontrolli faas, mis algas 30 päeva pärast viimast induktsioonravi või konsolideeriva ravi kuuri ning jätkus kuni 5 aasta möödumiseni randomiseerimisest. Patsiendile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

153 patsienti randomiseeriti Vyxeos liposomal'i rühma ja 156 patsienti randomiseeriti 7+3 kontrollrühma. Randomiseeritud patsientide mediaanne vanus oli 68 (vahemikus 60...75 aastat), 61% olid mehed ja 88%-l oli jõudluse staatus ECOG-i järgi 0...1. Ravi algul oli 20%-l t-AML, 54% -l oli äge müeloidleukeemia sellele eelnenud hematoloogilise häirega ja 25%-l oli *de novo* äge müeloidleukeemia müelodüsplaasiaga seotud tsütogeneetiliste kõrvalekalletega; 34%-l oli müelodüsplastilist sündroomi varem ravitud hüpometüüliva ainega; 54%-l oli ebasoodne kariotüüp. Uuringurühmad olid demograafiliste andmete ja haiguse ravieelsete iseärasuste poolest üldiselt tasakaalus. 15%-l (43/279) testitud patsientidest tuvastati FLT3 mutatsioon ja 9%-l (25/283) testitud patsientidest tuvastati NPM1 mutatsioon.

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

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

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



Tabel 4. Uuringu 301 efektiivsusealased tulemused

|  | Vyxeos liposomal<br>N = 153 | 7+3<br>N = 156    |
|--|-----------------------------|-------------------|
| <b>Üldine elulemus</b>   |                             |                   |
| Mediaanne elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)                                       | 9,56 (6,60; 11,86)          | 5,95 (4,99; 7,75) |
| Riski suhe (95% usaldusvahemik)  | 0,69 (0,52; 0,90)           |                   |
| p-väärtus (kahepoolne) <sup>a</sup>  | 0,005                       |                   |
| <b>Juhtudeta elulemus</b>  |                             |                   |
| Mediaanne elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)                                       | 2,53 (2,07; 4,99)           | 1,31 (1,08; 1,64) |
| Riski suhe (95% usaldusvahemik)  | 0,74 (0,58; 0,96)           |                   |
| p-väärtus (kahepoolne) <sup>a</sup>  | 0,021                       |                   |
| <b>Täieliku ravivastuse esinemissagedus</b>  |                             |                   |
| Täielik ravivastus, n (%)  | 57 (37)                     | 40 (26)           |
| Tõenäosuste suhe (95% usaldusvahemik)  | 1,69 (1,03; 2,78)           |                   |
| p-väärtus (kahepoolne) <sup>b</sup>  | 0,040                       |                   |
| Täielik ravivastus (CR) + mittetäieliku paranemisega täielik ravivastus (CRi), n (%) | 73 (48)                     | 52 (33)           |
| Tõenäosuste suhe (95% usaldusvahemik)  | 1,77 (1,11; 2,81)           |                   |
| p-väärtus (kahepoolne) <sup>b</sup>  | 0,016                       |                   |

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

<sup>a</sup> stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus stratifitseerimisel vanuse ja ägeda müeloidleukeemia alatüübi järgi

<sup>b</sup> stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli testi p-väärtus stratifitseerimisel vanuse ja ägeda müeloidleukeemia alatüübi järgi

### 60 kuu järelkontroll

60 kuu üldise elulemuse esinemissagedus oli Vyxeos liposomal'i ravirühmas (18%) kõrgem kui 7+3 ravirühmas (8%) (riskisuhe = 0,70; 95% usaldusvahemik = 0,55; 0,91).

### Lapsed

#### *Retsidiveerunud äge müeloidleukeemia*

Vyxeos liposomal'i efektiivsust ainsa ravimina hinnati I/II faasi ühe ravimirühmaga uuringus (AAML 1421), mis viidi läbi Vyxeos liposomal'i ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks 38 lapsel ja noorel täiskasvanud patsiendil vanuses 1...21 aastat, kellel olid äge müeloidleukeemia esmakordselt retsidiveerunud. Uuringuravi koosnes Vyxeos liposomal'i 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup> ühest induktsioonravi tsüklist, mis manustati intravenoosselt 90 minuti jooksul 1., 3. ja 5. päeval, millele järgnes fludarabiini, tsütarabiini ja G-CSF-i (FLAG) manustamine 2. tsükliks. Patsientide mediaanne vanus oli 11 aastat (vahemikus 1...21 aastat). Kaheksa (21%) patsienti olid 18- kuni 21-aastased; patsiendid, kes said > 450 mg/m<sup>2</sup> daunorubiini ekvivalente, jäeti uuringust välja.

Esmane tulemusnäitaja oli ravivastuse üldine esinemissagedus (määratletud kui CR või CRp) pärast ravi Vyxeos liposomal'iga (1. tsükkel), millele järgnes FLAG (2. tsükkel). Ravivastuse üldine esinemissagedus (90% Clopper-Pearsoni usaldusvahemik 53% kuni 80%) oli 68%. Pärast 1. tsükli oli 16 (43%) patsiendil ravivastus CR + CRp, sealhulgas 14 (38%) patsiendil oli saavutatud CR, ning 7 uuringus osaleja põhjal, kelle kohta olid saadaval retsidiivi andmed, oli CR-i kestuse mediaan 284 päeva.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Vyxeos liposomal'ina manustatava daunorubiini ja tsütarabiini farmakokineetikat uuriti täiskasvanud patsientidel, kellele manustati 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubiini ja 100 mg/m<sup>2</sup> tsütarabiini 90-minutilise intravenoosse infusioonina 1., 3. ja 5. päeval. Kummagi ravimi farmakokineetika põhines üldistel plasmakontsentratsioonidel (s.t kapseldatud ja kapseldamata ravim kokku). Pärast 5. päeval manustatud annust oli daunorubiini keskmine (variatsioonikoefitsiendi %) maksimaalne plasmakontsentratsioon (C<sub>max</sub>) 26,0 (32,7%) mikrogrammi/ml ja tsütarabiinil 62,2 (33,7%) mikrogrammi/ml. Keskmine (variatsioonikoefitsiendi %) kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) daunorubiini ühe annustamisintervalli jooksul oli 637 (38,4%) mikrogrammi.h/ml ja tsütarabiinil 1900 (44,3%) mikrogrammi.h/ml.

Daunorubiini ja tsütarabiini manustamisel Vyxeos liposomal'i komponentidena näib nende jaotumine kudedes ja eritumismäär sõltuvat liposoomidest; seega, kuigi mitteliposomaalsetel preparaatidel on tunduvalt erinev kliirens (CL), jaotumismaht (V) ja lõplik poolväärtusaeg (t<sub>1/2</sub>), Vyxeos liposomal'i puhul need farmakokineetilised parameetrid ühtlustuvad.

Akumulatsiooni suhe oli daunorubiini puhul 1,3 ja tsütarabiini puhul 1,4. vahemikus 1,3 mg/3 mg m<sup>2</sup> kohta kuni 59 mg/134 mg m<sup>2</sup> kohta (0,03- kuni 1,3-kordne heakskiidetud soovitatud annus) ajast sõltuva kineetika kohta ega annusega proportsionaalsusest olulise kõrvalekaldumise kohta tõendeid ei olnud.

### Jaotumine

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

### Metabolism ja biotransformatsioon

Sarnaselt mitteliposomaalsele daunorubiinile ja tsütarabiinile metaboliseeruvad nii daunorubiin kui ka tsütarabiin kehas ulatuslikult pärast Vyxeos liposomal'i liposoomidest vabanemist. Daunorubiini katalüüsivad põhiliselt hepaatiline ja mittehepaatiline aldoketoreduktaas ja karbonüüldreduktaas aktiivseks metaboliidiks daunorubiinooliks. Tsütarabiini metaboliseerib tsütidiindeaminaas inaktiivseks metaboliidiks 1-β (beeta)-D-arabinofuranosüüluratsiilik (AraU). Erinevalt mitteliposomaalsest daunorubiinist ja tsütarabiinist, mis metaboliseeruvad kiiresti vastavateks metaboliitideks, on daunorubiin ja tsütarabiin pärast Vyxeos liposomal'i manustamist

liposoomidesse kapseldunud vabad alused. Vyxeos liposomal'it 100 ühikut/m<sup>2</sup> (vastab 44 mg/m<sup>2</sup> daunorubitsiinile ja 100 mg/m<sup>2</sup> tsütarabiinile) 1., 3. ja 5. päeval saanud 13 kuni 26 patsiendi plasmakontsentratsiooni ja aja profiilide kohaselt on metaboliidi:lähteravimi keskmise AUC<sub>viimane</sub> suhe daunorubitsinooli ja AraU puhul daunorubitsiini ja tsütarabiiniga vastavalt 1,79% ja 3,22%; mis on madalam kui tavaliselt mitteliposomaalsete preparaate puhul: ~40...60% daunorubitsinool:daunorubitsiin ja ~80% AraU:tsütarabiin. Metaboliidi : lähteravimi madalamad suhted pärast Vyxeos liposomal'i manustamist näitavad, et enamuse kogu vereringes sisalduvast daunorubitsiinist ja tsütarabiinist on Vyxeos liposomal'i liposoomides, kuhu ravimit metaboliseerivatele ensüümidele ligipääs puudub.

#### Eritumine

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

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

#### Eriühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis kliiniliselt olulisi vanusest (1 kuni 81 aastat), soost, rassist, kehakaalust, kehamassiindeksist ja vere valgeliblede arvust sõltuvaid toimeid daunorubitsiini ja tsütarabiini kliirensi ja mahu parameetritele ei täheldatud.

#### Lapsed

Lastel ja noortel täiskasvanutel pärast 59 mg/135 mg/m<sup>2</sup> manustamist täheldatud kogu daunorubitsiini ja tsütarabiini keskmised annusega normaliseeritud kontsentratsioonid olid võrreldavad annuse 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> saanud täiskasvanutel täheldatud väärtustega.

#### Eakad

Vyxeos liposomal'i farmakokineetikat patsientidel vanuses > 85 aastat ei ole veel hinnatud. Andmed puuduvad.

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Vyxeos liposomal'i mõju hindamiseks mõõduka kuni raske neerukahjustusega isikute farmakokineetikale läbiviidud spetsiaalse uuringu ja populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, milles kasutati kliiniliste uuringute andmeid kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientide kohta, ei täheldatud olemasoleva kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel daunorubitsiini või tsütarabiini kliirensi olulisi erinevusi võrreldes ravieelselt normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Dialüüsi saamisega lõppstaadiumis neeruhaiguse potentsiaalne mõju Vyxeos liposomal'ina manustatava daunorubitsiini ja tsütarabiini farmakokineetikale ei ole teada (vt lõik 4.2).

#### Maksafunktsiooni kahjustus

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Vyxeos liposomal'i korduvtoksilisust testiti kahetsüklilistes intravenoosse infusiooni toksilisuse uuringutes 28-päevase taastumisperioodiga rottidel ja koertel. Vyxeos liposomal'i kõrvaltoimeid tekkis kõigi annusetasemetel korral (süsteemsete kontsentratsioonide põhjal madal kuni puuduv ohutuspiir) ja need olid üldjuhul kooskõlas mitteliposomaalse daunorubitsiini ja/või tsütarabiini dokumenteeritud kõrvaltoimetega ja olid põhiliselt seedetrakti ja hematoloogiliste toksilisustega seotud leiud. Kuigi neis uuringutes võeti täheldatud haigestumiste ja suremuse tõttu arvesse ka kesknärvisüsteemi ja südame-veresoonkonna parameetreid, ei olnud Vyxeos liposomal'i ohutusfarmakoloogia terviklikuks hindamiseks piisavalt teavet.

Genotoksilisuse, kantserogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole Vyxeos liposomal'iga läbi viidud. Kuid eraldi ainete kohta on uuringud kättesaadavad.

#### Genotoksilisus

Tsütarabiin või selle aktiivne metaboliit Ara-C oli mutageenne (bakteriaalses mutageensuse testis) ja klastogeenne [kromosoomide kõrvalekaldeid ja õdekromatiidide vahetused (*sister-chromatid exchanges*, SCE) inimeste leukotsüütides] *in vitro* ja *in vivo* (kromosoomide kõrvalekaldeid ja SCE määramine närilistel). Tsütarabiin põhjustas hamstri embrüo rakkude ja rottide H43 rakkude transformatsiooni *in vitro* ja oli meiootilistele rakkudele klastogeenne. Daunorubitsiin oli mutageenne (bakteriaalne mutageensuse test, V79 hamstrirakkude analüüs) ja klastogeenne *in vitro* (CCRF-CEM inimese lümfoblastid) ja *in vivo* (SCE määramine hiirte luuüdis).

#### Kantserogeensus

Uuringuid tsütarabiiniga ei leitud. Tsütarabiini aktiivse metaboliidi Ara-C kohta avaldatud andmed ei sisaldanud tõendeid kantserogeensuse kohta. Daunorubitsiini kohta avaldatud andmed näitavad võimalikku tumorigeensust rottidel pärast ühekordsete annuste 5 või 10 mg/kg (0,68- kuni 1,4-kordne inimesele soovitatav annus mg/m<sup>2</sup> põhjal). IARC-i (Rahvusvaheline Vähiuurimise Keskus, *International Agency for Research on Cancer*) töörühm (IARC 2000) liigitas daunorubitsiini 2B rühma (võivad olla inimestele kantserogeensed).

#### Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Tsütarabiin oli organogeneesi ajal manustamisel hiirtele embrüotoksiline ning hiirtele ja rottidele teratogeenne. Tsütarabiin põhjustas ka hiirtel spermatosoidipea väärarenguid ja kahjustas rottidel spermatogeneesi. Tsütarabiini ühekordne annus rottidel tiinuse 14. päeval vähendas pre- ja postnataalset aju suurust ja põhjustas püsivat õppimisvõime kahjustust. Daunorubitsiin oli embrüotoksiline ja põhjustas rottidele organogeneesi ajal manustamisel loote väärarengut. Daunorubitsiin põhjustas koertel munandite atroofiat ja spermatotsüütide täielikku aplaasiat seemnetorukestes.

#### Keskkonnanariski hindamine

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Distearüülfosfatidüülkoliin  
Distearüülfosfatidüülglütserool  
Kolesterool  
Vaskglükonaat  
Trolamiin (pH korrigeerimiseks)  
Sahharoos

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaalid

36 kuud.



#### Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni stabiilsus viaalis

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

#### Lahjendatud infusioonilahuse stabiilsus

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

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

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

Viaalis sisalduva manustamiskõlblikuks muudetud ravimi ja infusioonikotti lahjendatud manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamisaeg kokku on kuni 4 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult. Hoida püstiasendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

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

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

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

#### Valmistamisjuhised

- Määrake kindlaks konkreetse patsiendi kehapindalast sõltuv Vyxeos liposomal'i annus ja viaalide arv vastavalt lõigule 4.2.
- Võtke külmkapist välja vajalik arv Vyxeos liposomal'i viaale ja laske neil 30 minutit toatemperatuurini soojeneda (15 °C kuni 30 °C).
- Seejärel lisage iga viaali sisule manustamiskõlblikuks muutmiseks 19 ml steriilset süstevett, kasutades selleks 20 ml süstalt, ja käivitage seejärel kohe 5-minutiline taimer.
- Keerutage viaali sisu ettevaatlikult 5 minutit, pöörates viaali iga 30 sekundi järel ettevaatlikult alaspidi.
- Mitte kuumutada, kasutada loksutit ega loksutada tugevalt.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist jätta see 15 minutiks seisma.
- Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsioon peab olema läbipaistmatu, purpurpunane homogeenne dispersioon, mis sisuliselt nähtavaid osakesi ei sisalda.
- Kui manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsiooni kohe infusioonikotti ei lahjendata, hoidke seda külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 4 tundi.

- Pärast manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentradi säilitamist viaalis kuni 4 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C püstiasendis tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentradi kohe lahjendada infusioonilahuseks ja infundeerida 90 minuti jooksul.
  - Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentradi viaalis ja manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentradi, mis on lahjendatud infusioonilahuseks, püsivad säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C stabiilsena maksimaalse säilitamisaja jooksul, mis on kokku kuni 4 tundi. Viaalis säilitatava manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentradi 4-tunnine stabiilsena püsimise aeg ei võimalda täiendavat 4-tunnist stabiilsena püsimise perioodi pärast manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentradiiga viaalist sobiva annuse lahjendamist infusioonilahuseks.
  - Infusioonikotti lahjendatud manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentradi 4-tunnine stabiilsena püsimise aeg säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C ei sisalda manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalikku aega ega 90-minutilist infusiooni kestust.
  - Lahjendatud infusioonilahus tuleb pärast kuni 4-tunnist stabiilsusperioodi kohe 90 minuti jooksul infundeerida.
- Vajaliku manustamiskõlblikuks muudetud Vyxeos liposomal'i kontsentradi mahu võib arvutada järgmise valemiga:  
[vajalik maht (ml) = daunorubitsiini annus (mg/m<sup>2</sup>) x patsiendi kehapindala (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)].  
Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi kontsentratsioon on 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubitsiini ja 100 mg/20 ml (5 mg/ml) tsütarabiini.
- Enne kontsentradi lahjendamiseks väljavõtmist pöörake iga viaali ettevaatlikult 5 korda alaspidi.
- Tõmmake viaali(de)st steriilse süstlaga aseptilisel meetodil manustamiskõlblikuks muudetud Vyxeos liposomal'i kontsentradi arvatud maht ja kandke see infusioonikotti, mis sisaldab 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või 5% glükoosilahust. Viaali võib ravimit järele jääda. Kasutamata osa tuleb ära visata.
- Lahuse segamiseks keerake kotti ettevaatlikult alaspidi. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi lahjendamisel saadakse sügavpurpurpunane, poolläbipaistev, homogeenne dispersioon.
- Kui lahjendatud infusioonilahust kohe ei kasutata, võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi.
- Lahuse segamiseks pärast külmkapis hoidmist keerake kotti ettevaatlikult alaspidi.

#### Manustamisjuhised

- Mitte segada Vyxeos liposomal'it ega manustada seda infusioonina koos teiste ravimitega.
- Vyxeos liposomal'it tuleb manustada pideva intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul infusioonipumba abil keskse veenikateetri või perifeerselt sisestatud keskse kateetri kaudu. Vyxeos liposomal'i intravenoosel infusioonil võib kasutada sisefiltrit, kui filtri ava diameeter on vähemalt 15 µm.
- Pärast manustamist loputada liini naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

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

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
daunorubitsiin/tsütarabiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 44 mg daunorubitsiini ja 100 mg tsütarabiini.

Pärast lahustamist sisaldab lahus liposoomidesse kapseldatud 2,2 mg/ml daunorubitsiini ja 5 mg/ml tsütarabiini

#### 3. ABIAINED

Abiained: distearoüülfosfatidüülkoliin, distearoüülfosfatidüülgütserool, kolesterool, vaskglükonaat, trolamiin ja sahharoos.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 vial

2 viali

5 viali

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne pärast lahjendamist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline



**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida püstiasendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
daunorubitsiin/tsütarabiin  
i.v. pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

Tsütotoksiline

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber daunorubitsiin ja tsütarabiin

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vyxeos liposomal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vyxeos liposomal'i saamist
3. Kuidas teile Vyxeos liposomal'it manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vyxeos liposomal'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Vyxeos liposomal ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal kuulub kasvajavastaste ravimite rühma, mida kasutatakse vähi raviks. See sisaldab kaht toimeainet, daunorubitsiini ja tsütarabiini, väikeste osakestena, mida nimetatakse liposoomideks. Need toimeained hävitavad vähirakke erinevatel viisidel, takistades nende kasvu ja jagunemist. Nende sisestamine liposoomidesse pikendab nende toimet kehas ja aitab neil siseneda vähirakkudesse ja neid hävitada.

##### Milleks Vyxeos liposomal'it kasutatakse

Vyxeos liposomal'it kasutatakse esmaselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga (vere valgeliblede vähk) patsientide raviks. Seda kasutatakse, kui leukeemia on põhjustatud varasematest ravidest (ehk raviga seotud äge müeloidleukeemia) või kui luuüdis on teatavad muutused (ehk müelodüsplaasiaga seotud muutustega äge müeloidleukeemia).

#### 2. Mida on vaja teada enne Vyxeos liposomal'i saamist

##### Teile ei tohi Vyxeos liposomal'it manustada:

- kui olete toimeainete (daunorubitsiini või tsütarabiini) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie arst jälgib teid ravi ajal. Enne Vyxeos liposomal'i saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on veres vähe trombotsüüte või puna- või valgeliblesid (teile tehakse enne ravi alustamist vereanalüüs). Kui see puudutab teid:
  - võib arst manustada teile ka ravimit, mis aitab teil infektsioone ennetada;
  - kontrollib teie arst teid ravi ajal ka infektsioonide suhtes;
- kui teil on esinenud südamehäire või südameinfarkt või kui olete saanud vähiravimina antratsükliini. Kui see puudutab teid, võib arst kontrollida enne ravi alustamist ja ravi ajal teie südant;
- kui arvate, et võite olla rase. Peaksite kasutama (enda või oma partneri) rasestumise vältimiseks ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast teie viimast annust efektiivset rasestumisvastast meetodit;
- kui teil on allergilisi (ülitundlikkusest põhjustatud) reaktsioone. Ülitundlikkuse tekkimisel võib arst teie ravi katkestada või lõpetada või infusiooni aeglustada;

- kui teil on olnud maksa- või neeruhäireid. Teie arst jälgib teid ravi ajal;
- kui teil on esinenud Wilsoni tõbe või muud vasega seotud häiret, sest Vyxeos liposomal sisaldab koostisainena vaskglükonaati;
- kui teid on kavas vaktsineerida.

Teie arst jälgib ravi ajal teie üldist tervislikku seisundit ja võib anda teile teie ravi toetamiseks enne Vyxeos liposomal'it või koos Vyxeos liposomal'iga ka teisi ravimeid. Kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid (või kui teil on selle suhtes kahtlusi), pidage enne Vyxeos liposomal'i saamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Lapsed ja noorukid**

Vyxeos liposomal'it ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

### **Muud ravimid ja Vyxeos liposomal**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, kuna Vyxeos liposomal võib mõjutada teatavate teiste ravimite toimet. Teatavad teised ravimid võivad mõjutada ka Vyxeos liposomal'i toimet.

Eelkõige öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate mõnda järgmist ravimit:

- vähiravimid, mis võivad kahjustada teie südant, näiteks doksorubitsiin;
- ravimid, mis võivad kahjustada teie maksa;

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge kasutage Vyxeos liposomal'it raseduse ajal, sest see võib teie last kahjustada. Ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutage efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui rasestute ravi ajal, rääkige sellest kohe arstile. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Ravi Vyxeos liposomal'iga ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal, sest see võib last kahjustada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pärast Vyxeos liposomal'i saamist võite tunda unisust või pearinglust. Sel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

## **3. Kuidas teile Vyxeos liposomal'it manustatakse**

Vyxeos liposomal'it peab teile manustama ägeda müeloidleukeemia ravis kogenud arst või meditsiiniõde.

- Seda manustatakse teile tilgutiga (infusioonina) veeni.
- Infusiooni manustatakse pooleteist tunni (90 minuti) jooksul.

Teie arst või meditsiiniõde arvutab teie ravimiannuse teie kehakaalu ja kehapikkuse põhjal. Teie ravi manustatakse kuuridena. Iga ravikuur manustatakse eraldi infusioonina, nädalaste vahedega.

Saate esimese ravikuuri, mille järel teie arst otsustab, kas saate edasisi ravikuure, olenevalt teie ravivastusest ja tekkinud kõrvaltoimetest. Arst hindab teie ravivastust pärast iga ravikuuri.

- Esimese ravikuuri ajal saate infusiooni 1., 3. ja 5. päeval.
- Edasiste ravikuuride ajal saate infusiooni 1. ja 3. päeval. Vajaduse korral võib seda korrata.

Teie ravi ajal Vyxeos liposomal'iga teeb arst teile regulaarselt vereanalüüse, et hinnata teie ravivastust ja kontrollida selle talutavust. Teie arst võib kontrollida ka teie südant, sest Vyxeos liposomal võib seda kahjustada.

### **Kui teile manustatakse liiga palju Vyxeos liposomal'it**

Seda ravimit manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Teile ravimi liigne manustamine on ebatõenäoline, kuid kahtluse korral öelge seda oma arstile või meditsiiniõele.

### **Kui jätate vastuvõtule tulemata**

Võtke oma arsti või meditsiiniõega ühendust niipea kui võimalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Tõsised kõrvaltoimed, mida võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st (väga sage)**

Vyxeos liposomal võib vähendada infektsiooniga võitlevate vere valgeliblede arvu ning ka verd hüübida aitavate vererakkude (trombotsüütide) arvu, mis võib põhjustada veritsemishäireid, nagu ninaverejooksud ja verevalumid. Vyxeos liposomal võib põhjustada ka südamehäireid ja kahjustada südamelihast.

Seepärast **peate ütlema arstile kohe**, kui teil tekivad:

- palavik, külmavärinad, kõrivalu, köha, suuhaavandid või muud infektsiooni sümptomid;
- verejooksud või verevalumid ilma vigastusteta;
- valu rindkeres või säärevalu;
- hingeldus.

Öelge oma arstile kohe, kui te märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest.

### **Muud kõrvaltoimed**

**Väga sagedad** kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- trombotsüütide (vere hüübimist soodustavad rakud) arvu vähenemine, mis võib põhjustada verevalumeid või veritsemist;
- palavik, sageli koos teiste infektsiooni tunnustega, põhjustatud vere valgeliblede arvu suurest langusest (febriilne neutropeenia);
- aeglane, kiire või ebaregulaarne südametegevus, valu rindkeres (mis võib olla infektsiooni näht);
- nägemishäired, nägemise hägustumine;
- seedetrakti limaskesta valu või turse (mukosiit) või kõhupiirkonna valu, kõhukinnisus, isu halvenemine, kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine;
- nahapunetus, lööbed, lihaskrambid, peavalu, luuvalu, liigesevalu, väsimus, üldine turse, sealhulgas käsivarte ja sääre turse;
- peavalu, pearinglus, segasus, unehäired, ärevus;
- neerupuudulikkus;
- õhupuudus, köha, vedelik kopsudes;
- sügelus;
- veritsemine;
- vererõhu tõus või vererõhu langus;
- külmavärinad, kehatemperatuuri langus või kehatemperatuuri tõus;
- suurenenud higistamine.

**Sagedad** kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), mis tekitab väsimust ja nõrkust;
- neerupuudulikkus ja vereanalüüside kõrvalekalded vähirakkude massilise hävimise tõttu (tuumori lüüsi sündroom);
- kõhukrambid või liigsed gaasid;

- öine liihigistamine;
- juuste väljalangemine.

**Aeg-ajalt** esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- käe- ja jalalabade tuimus ja lööve (palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Vyxeos liposomal'it säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Hoida püstiasendis.
- Viaale võib hoida pärast lahustamist külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 4 tundi püstiasendis.
- Pärast lahjendamist võib infusioonikottides sisalduvat lahust hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 4 tundi. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimil püstiasendis hoitud viaalis ja manustamiskõlblikuks muudetud ravimil pärast infusioonikotti lahjendamist ei tohi maksimaalne säilitusaeg kokku ületada 4 tundi. 90-minutilise infusiooni kestus lisandub 4-tunnisele säilitusajale.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate lahjendatud lahuses osakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Vyxeos liposomal sisaldab**

- Toimeained on daunorubiin ja tsütarabiin. Üks 50 ml viaal sisaldab 44 mg daunorubiini ja 100 mg tsütarabiini.
- Pärast lahustamist sisaldab lahus liposoomidesse kapseldatud 2,2 mg/ml daunorubiini ja 5 mg/ml tsütarabiini.
- Teised koostisosad on distearüülfosfatidüülkoliin, distearüülfosfatidüülglütserool, kolesterool, vaskglükonaat, trolamiin ja sahharoos.

### **Kuidas Vyxeos liposomal välja näeb ja pakendi sisu**

Vyxeos liposomal on purpurpunane infusioonilahuse kontsentradi pulber, mida tarnitakse klaasviaalis.

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



## Müügiloa hoidja ja tootja

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Iirimaa

Tel: +353 1 968 1631

(kohalik telefoninumber Iiri Vabariigis)

(väljaspool Iiri Vabariiki võidakse kohaldada rahvusvahelise kõne tasu)

E-post: medinfo-int@jazzpharma.com

## Infoleht on viimati uuendatud

### Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Vyxeos liposomal on tsütotoksiline ravim. Tuleb järgida kohaldatavaid spetsiaalseid käsitsemis- ja hävitamisjuhiseid. Ravim on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. See ei sisalda säilitusaineid. Kasutamata osa ei tohi säilitada hiljem manustamiseks.

### Valmistamisjuhised

- Määrake kindlaks konkreetse patsiendi kehapindalast sõltuv Vyxeos liposomal'i annus ja viaalide arv vastavalt lõigule 4.2.
- Võtke külmkapist välja vajalik arv Vyxeos liposomal'i viaale ja laske neil 30 minutit toatemperatuurini soojeneda (15 °C kuni 30 °C).
- Seejärel lisage iga viaali sisule manustamiskõlblikuks muutmiseks 19 ml steriilset süstevett, kasutades selleks 20 ml süstalt, ja käivitage seejärel kohe 5-minutiline taimer.
- Keerutage viaali sisu ettevaatlikult 5 minutit, pöörates viaali iga 30 sekundi järel ettevaatlikult alaspidi.
- Mitte kuumutada, kasutada loksutit ega loksutada tugevalt.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist jätta 15 minutiks seisma.
- Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsioon peab olema läbipaistmatu, purpurpunane homogeenne dispersioon, mis sisuliselt nähtavaid osakesi ei sisalda.
- Kui manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsioon kohe infusioonikotti ei lahjendata, hoidke seda külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 4 tundi.
- Pärast manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsiooni säilitamist viaalis kuni 4 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C püstiasendis tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsioon kohe lahjendada infusioonilahuseks ja infundeerida 90 minuti jooksul.
  - Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsioon viaalis ja manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsioon, mis on lahjendatud infusioonilahuseks, püsivad säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C stabiilsena maksimaalse säilitamisaja jooksul, mis on kokku kuni 4 tundi. Viaalis säilitatava manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsiooni 4-tunnine stabiilsena püsimise aeg ei võimalda täiendavat 4-tunnist stabiilsena püsimise perioodi pärast manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentratsiooniga viaalist sobiva annuse lahjendamist infusioonilahuseks.

- Infusioonikotti lahjendatud manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kontsentradi 4-tunnine stabiilsena püsivuse aeg säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C ei sisalda manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalikku aega ega 90-minutilist infusiooni kestust.
- Lahjendatud infusioonilahus tuleb pärast kuni 4-tunnist stabiilsusperioodi kohe 90 minuti jooksul infundeerida.
- Vajaliku manustamiskõlblikuks muudetud Vyxeos liposomal'i kontsentradi mahu võib arvutada järgmise valemiga:  
[vajalik maht (ml) = daunorubitsiini annus (mg/m<sup>2</sup>) x patsiendi kehapindala (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)].  
Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi kontsentratsioon on 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubitsiini ja 100 mg/20 ml (5 mg/ml) tsütarabiini.
- Enne kontsentradi lahjendamiseks väljavõtmist pöörake iga viali ettevaatlikult 5 korda alaspidi.
- Tõmmake viali(de)st steriilse süstlaga aseptilisel meetodil manustamiskõlblikuks muudetud Vyxeos liposomal'i kontsentradi arvatud maht ja kandke see infusioonikotti, mis sisaldab 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või 5% glükoosilahust. Viali võib ravimit järele jääda. Kasutamata osa tuleb ära visata.
- Lahuse segamiseks keerake kotti ettevaatlikult alaspidi. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi lahjendamisel saadakse sügavpurpurpunane, poolläbipaistev, homogeenne dispersioon.
- Kui lahjendatud infusioonilahust kohe ei kasutata, võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi.
- Lahuse segamiseks pärast külmkapis hoidmist keerake kotti ettevaatlikult alaspidi.

#### Manustamisjuhised

- Mitte segada Vyxeos liposomal'it ega manustada seda infusioonina koos teiste ravimitega.
- Vyxeos liposomal'it tuleb manustada pideva intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul infusioonipumba abil keskse veenikateetri või perifeerselt sisestatud keskse kateetri kaudu. Vyxeos liposomal'i intravenoosel infusioonil võib kasutada sisefiltrit, kui filtri ava diameeter on vähemalt 15 µm.
- Pärast manustamist loputada liini naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

#### Hävitamine

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