

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 44 mg daunorubisiinia ja 100 mg sytarabiinia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Violetti, kylmäkuivattu kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

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

Taulukko 1: Vyxeos liposomal -annos ja -annostusohjelma

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

Suosittelun annostusohjelma remission induktiovaiheessa

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m² -valmisteen suositettu annostusohjelma annettaessa laskimoon 90 minuutin pituisena infuusiona:

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

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

Suosittelun annostusohjelma konsolidaativaiheessa

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

Vyxeos liposomal -valmisteen suositettu annostusohjelma on 29 mg/65 mg/m² annettaessa laskimoon 90 minuutin pituisena infuusiona:

- Päivinä 1 ja 3 konsolidaatiohoidon seuraavina kuureina tarpeen mukaan.

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

Suosittelut annosmuutokset hoidon aikana

Potilaita on seurattava hematologisen vaikutuksen ja toksisuuksien varalta.

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

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

Yliherkkyys

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

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

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

Unohtunut annos

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

Kardiotoksisuus

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] 60 ml/min–89 ml/min Cockcroft Gault [C-G] -kaavan mukaan), keskivaikea (CrCL 30 ml/min–59 ml/min) tai vaikea (CrCL < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vyxeos liposomal -valmisteen käytöstä potilaille, joilla on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Pediatriiset potilaat

Hyväksytyistä käyttöaiheista poikkeavassa käytössä Vyxeos liposomal -valmistetta on tutkittu 1–21 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla ja nuorilla aikuispotilailla, joilla on uusiutunut AML. Näiden tutkimusten rajallisen koon vuoksi ei voida päätellä, että käytöstä saatavat hyödyt olisivat riskejä suuremmat. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

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

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

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Aikaisempi vakava yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muut daunorubisiinia ja/tai sytarabiinia sisältävät valmisteet

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

Vaikea myelosuppressio

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

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

Kardiotoksisuus

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

Sydänhäiriöitä (mukaan lukien sinustakykardiaa, QT-ajan pidentymistä ja ejektiofraktion pienenemistä) todettiin kahdessa yhdellä hoitoryhmällä tehdyssä tutkimuksessa, joihin osallistuneille, uusiutunutta tai hoitoresistenttiä AML:ää sairastaville, antrasykliiniä esilääkityksenä saaneille 65 lapselle annettiin yksi induktiosykli (sykli 1) Vyxeos liposomal -valmistetta. Useat muut pitkäaikaisstudiot, joissa antrasykliini-/antrakinonihoidon on annettu lapsille, viittaavat siihen, että kongestiivista kardiomyopatiaa voi esiintyä antrasykliini-/antrakinonihoidon jälkeen monen vuoden viiveellä (ks. kohta 4.8).

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

Taulukko 2: Kumulatiivinen altistuminen daunorubisiinille yhtä Vyxeos liposomal -valmisteen hoitokuuria kohden

Hoito	Daunorubisiinia annosta kohden	Annosten lukumäärä hoitokuuria kohden	Daunorubisiinia hoitokuuria kohden
Ensimmäinen induktio	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Seuraava induktio	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Jokainen konsolidaatio	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

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

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

Varoitus liittyen raskauteen / naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Yliherkkyyshäiriöt

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

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

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

Kudosnekroosi

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

Maksan ja munuaisten toiminnan arvioiminen

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

Laboratoriokokeet

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

Aikaisemmin sairastettu Wilsonin tauti tai muu kupariin liittyvä sairaus

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

Immunosuppressiiviset vaikutukset / infektioherkkyyden lisääntyminen

Elävien tai heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immunitetti on heikentynyt solunsalpaajahoidon vuoksi, saattaa aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Elävien rokotteiden käyttöä Vyxeos liposomal -hoitoa saaville potilaille on vältettävä. Tapettuja tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan käyttää, mutta vaste tällaisiin rokotteisiin saattaa olla heikentynyt.

Maha-suolikanavan limakalvojen tulehdus ja ripuli

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kardiotoksiset aineet

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

Hepatotoksiset aineet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

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

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

Raskaus

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Vyxeos liposomal ihmisen rintamaitoon. Koska Vyxeos liposomal -valmiste mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle lapsille, äitejä on kehoitettava olemaan imettämättä Vyxeos liposomal -hoidon aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

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

Taulukko 3: Kliinisissä tutkimuksissa Vyxeos liposomal -valmistetta saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset (n=375)

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)	Asteen 3–5 haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<u>Yleinen</u> Tuumorilyysisyndrooma (7,5)	<u>Yleinen</u> Tuumorilyysisyndrooma (2,7)
Psyykkiset häiriöt	<u>Hyvin yleinen</u> Univaikeudet (25,1) Ahdistuneisuus (17,3) Hourailu (15,5)	<u>Yleinen</u> Hourailu (2,4) <u>Melko harvinainen</u> Univaikeudet (0,5)
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Päänsärky (32,3) Heitehuimaus (23,2)	<u>Yleinen</u> Päänsärky (1,1) <u>Melko harvinainen</u> Heitehuimaus (0,8)
Silmät	<u>Hyvin yleinen</u> Näön heikentyminen (10,4)	<u>Melko harvinainen</u> Näön heikentyminen (0,3)
Sydän	<u>Hyvin yleinen</u> Kardiotoksisuus (72) Rytmihäiriöt ^a (30,4) Rintakipu (17,6)	<u>Hyvin yleinen</u> Kardiotoksisuus (18,7) <u>Yleinen</u> Rytmihäiriöt ^a (4,3) Rintakipu (1,9)
Verisuonisto	<u>Hyvin yleinen</u> Verenvuoto (69,1) Hypotensio (23,7) Hypertensio (17,3)	<u>Hyvin yleinen</u> Verenvuoto (13,1) <u>Yleinen</u> Hypertensio (6,9) Hypotensio (4,5)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Dyspnea (36,5) Yskä (33,9) Keuhkopussin nestekertymä (13,9)	<u>Hyvin yleinen</u> Dyspnea (13,1) <u>Melko harvinainen</u> Keuhkopussin nestekertymä (0,8)
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Pahoinvointi (51,7) Ripuli/koliitti (49,9) Mukosiitti (49,9) Ummetus (42,7) Vatsakipu (36,3) Ruokahalun väheneminen (33,9) Oksentelu (27,7) <u>Yleinen</u> Dyspepsia (9,6)	<u>Yleinen</u> Ripuli/koliitti (6,1) Vatsakipu (2,9) Mukosiitti (2,1) Ruokahalun väheneminen (1,6) Ummetus (1,1) Pahoinvointi (1,1) <u>Melko harvinainen</u> Dyspepsia (0,5) Oksentelu (0,3)

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)	Asteen 3–5 haittavaikutukset /esiintymistiheys (%)
Iho ja ihonalainen kudος	<p><u>Hyvin yleinen</u> Pruritus (17,3) Hyperhidroosi (10,1)</p> <p><u>Yleinen</u> Yöhikoilu (8,3) Alopesia (3,2)</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (PPE) (käsi- jalkaoireyhtymä) (0,8)</p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Hyperhidroosi (0,3)</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Luusto- ja lihaskipu (44,5)</p>	<p><u>Yleinen</u> Luusto- ja lihaskipu (5,1)</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Hyvin yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta (10,4)</p>	<p><u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta (5,1)</p>
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><u>Hyvin yleinen</u> Edeema (52,3) Uupumus (46,4) Vilunväreet (31,2) Kuume (29,6)</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Uupumus (10,4)</p> <p><u>Yleinen</u> Kuume (3,2) Edeema (2,7)</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Vilunväreet (0,3)</p>

^a Rytmihäiriöiden ryhmään kuuluvat eteisvärinä, bradykardia, ja yleisimmin ilmoitettu rytmihäiriö oli takykardia.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

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

Verenvuoto

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

Kardiotoksisuus

Vyxeos liposomal -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa todettiin kardiotoksisuus-tapauksia. Useimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat ejektiofraktion pieneneminen ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Kardiotoksisuus on antrasykliinihoitoon liittyvä tunnettu riski. Kaikkien kardiotoksisuustapahtumien ilmaantuvuus oli 72,0 %; ei-vakavien kardiotoksisuustapahtumien

ilmaantuvuus oli 68,5 %; vakavien kardiotoxisuustapahtumien ilmaantuvuus oli 9,1 %; hoidon lopettamiseen johtaneen kardiotoxisuuden ilmaantuvuus on 0,5 %. Kuolemaan johtaneiden kardiotoxisuustapahtumien ilmaantuvuus on 0,5 %. Sydämenpysähdys ilmoitettiin kuolemaan johtaneena tapahtumana: potilaalla esiintyi trombosytopenia ja neutropenia, mikä oli osasyynä sydämenpysähdykseen (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys

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

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa AAML1421 Vyxeos liposomal -valmisteen turvallisuusprofiili 38 pediatrisella potilaalla, joilla oli uusiutunut AML, vaikutti yleisesti ottaen samankaltaiselta kuin hyväksytyssä käyttöaiheessa aikuisilla, jotka olivat äskettäin saaneet Vyxeos liposomal -valmistetta AML:n hoitoon (ks. kohta 4.2). Pediatrisilla potilailla tutkimuksessa AAML 1421 todettiin haittatapahtumiin, jotka erosivat aikuisilla todetuista haittatapahtumista tai olivat niitä vaikea-asteisempia (tutkimusten ristikkäisvertailun rajoitukset huomioiden), sisältyivät makulopapulaarinen ihottuma (47,4 %), QT-ajan pidentyminen EKG-tutkimuksissa (28,9 %), kardiotoxisuuden (määriteltiin > 10 %:n laskuksi LVEF-arvossa siten, että lopullinen LVEF oli < 50 %; 21,0 %) ilmeneminen varhaisessa vaiheessa, vaikea hypokalemia (13,2 %), hyperglykemia (7,9 %) ja ALAT-arvon nousu (7,9 %). Hypertensiota todettiin 18,2 %:lla näistä pediatrisista potilaista.

Pediatrisista potilaista ei ole saatavana pitkäaikaisia turvallisuustietoja tutkimuksen keston (26 viikkoa) ylittävältä ajalta. Siten pediatrisista potilaista ei ole turvallisuustietoja, joiden perusteella voitaisiin arvioida Vyxeos liposomal -valmisteen pitkäaikaista kardiotoxisuutta, mukaan lukien pitkäaikainen kardiotoxisuus tilanteissa, joissa sitä käytetään maksimaalisen elinaikaisen kumulatiivisen antrasykliiniannoksen ylittävänä annoksina. Vyxeos liposomal -hoidon vaikutuksista kasvuun ja kypsytykseen ei ole tietoja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Vyxeos liposomal -valmisteen liposomeilla on pidentynyt plasman puoliintumisaika laskimoon annetun infuusion jälkeen, ja yli 99 % daunorubiinista ja sytarabiinista plasmassa pysyy kapseloituna liposomeihin. Vyxeos liposomal -valmistesta saatu synerginen yhdistelmä daunorubiinia ja sytarabiinia vaikuttaa leukemiasoluihin pitkän ajanjakson ajan. Eläinkokeista saatujen tietojen mukaan Vyxeos liposomal -valmisteen liposomit kerääntyvät ja pysyvät suurina pitoisuuksina luuytimessä, josta leukemiasolut poimivat ne ensisijaisesti muuttumattomina suuren aktiivisen prosessin aikana. Leukemiaa sairastavilla hiirillä leukemiasolut poimivat liposomeja suuremmissa määrin kuin normaalit luuytinsolut. Luuytimessä Vyxeos liposomal -valmisteen liposomit pilkkoutuvat ja vapauttavat daunorubiinia ja sytarabiinia solun sisäiseen ympäristöön mahdollistaen siten lääkevalmisteiden synergistisen antineoplastisen aktiviteetin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vyxeos liposomal -valmisteen tehoa äskettäin diagnosoitua akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien aikuisten hoidossa arvioitiin yhdessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 301), ja Vyxeos liposomal -valmisteen tehoa uusiutunutta AML:ää sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa arvioitiin yhdessä kliinisessä tutkimuksessa AAML 1421.

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

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

Tutkimukseen kuului 2 vaihetta, 1) hoitovaihe, jonka aikana potilaat saivat enintään 2 induktio- ja 2 konsolidaatiohoitokuuria, ja 2) seurantavaihe, joka aloitettiin 30 vuorokauden kuluttua viimeisestä induktio- tai konsolidaatiohoitokuurista ja jatkui enintään 5 vuoden ajan satunnaistamisen jälkeen. Induktio- ja konsolidaatiohoitojen lukumäärä määräytyi täydellisen vasteen (CR) tai täydellisen vasteen ilman täydellistä parantumista (CRi) mukaan, mikä varmistettiin luuydinanalyyseillä. Kliinisissä tutkimuksissa annettiin Vyxeos liposomal -valmistetta 100 yksikköä/m²/vuorokausi (vastaten 44 mg/100mg/m²:aa) laskimoon 90 minuutin pituisena infuusiona päivinä 1, 3 ja 5 ensimmäisenä induktiohoitona ja päivinä 1 ja 3 potilaille, jotka tarvitsivat toisen induktiohoidon. Toista induktiohoitoa suositeltiin vahvasti sellaisille potilaille, jotka eivät saavuttaneet täydellistä vastetta (CR) tai täydellistä vastetta ilman täydellistä parantumista (CRi) ensimmäisen induktiohoitokuurin aikana ja se oli pakollinen

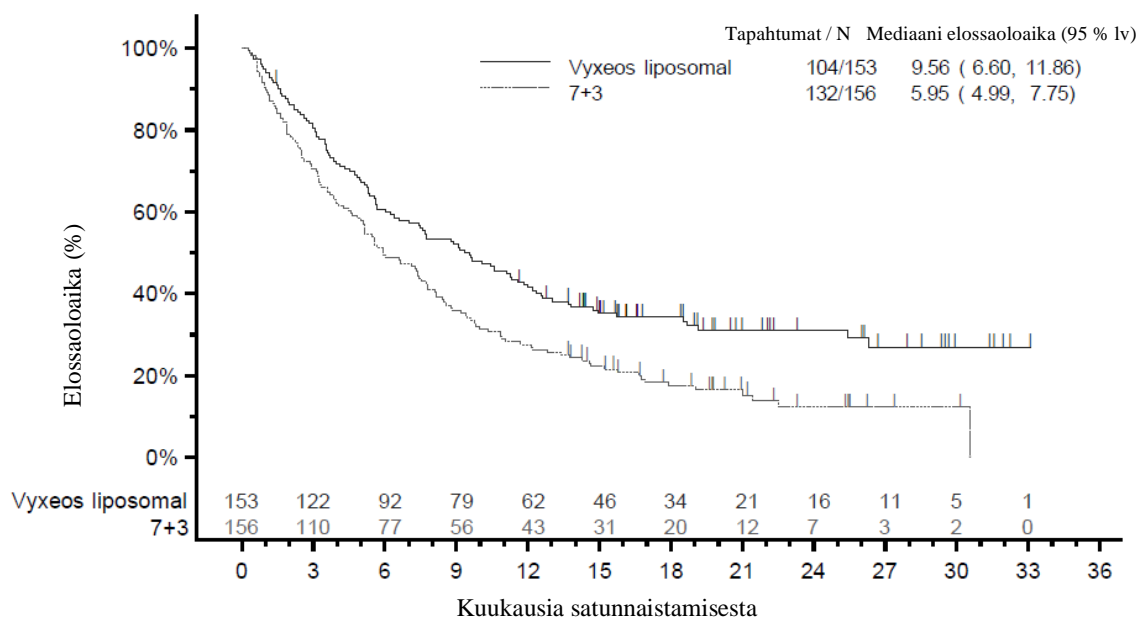
potilaille, joilla blastien prosentuaalinen aleneminen oli yli 50 %. Remission jälkeinen hoito hematopoeettisella kantasolusiirrolla (HSCT) oli luvallista joko konsolidaatiohoidon sijaan tai sen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa konsolidaatiohoitokuureina annettua Vyxeos liposomal -annosta vähennettiin 65 yksikköön/m²/vuorokausi (vastaten 29 mg/65 mg/m²:aa) päivinä 1 ja 3. Ensimmäinen induktio 7+3 -hoitoryhmässä sisälsi sytarabiinia 100 mg/m²/vuorokausi päivinä 1–7 jatkuvana infuusiona, ja daunorubisiinia 60 mg/m²/vuorokausi päivinä 1, 2 ja 3, kun sen sijaan sytarabiinin toinen induktio ja konsolidaatio annettiin päivinä 1–5 ja daunorubisiinin päivinä 1 ja 2.

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

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

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

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



Taulukko 4: Tutkimuksen 301 tehon arviointitulokset

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

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

^a p-arvo stratifioidusta log rank -testistä, stratifiointi iän ja AML:n alatyypin mukaan

^b p-arvo stratifioidusta Cochran-Mantel-Haenszel -testistä, stratifiointi iän ja AML:n alatyypin mukaan

60 kuukauden seuranta

60 kuukauden kokonaiselossaolon osuus oli suurempi Vyxeos liposomal -hoitoryhmässä (18 %) verrattuna 7+3-hoitoryhmään (8 %); riskitiheysuhde oli 0,70, 95 % lv = 0,55; 0,91.

Pediatriset potilaat

Uusiutunut AML

Ainoana lääkkeenä käytetyn Vyxeos liposomal -valmisteen tehoa arvioitiin yhdellä hoitoryhmällä toteutetussa faasin 1/2 tutkimuksessa (AAML 1421), jonka tavoitteena oli arvioida Vyxeos liposomal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 38:lla iältään 1–21-vuotiaalla pediatrisella potilaalla ja nuorella aikuispotilaalla, joiden AML oli uusiutunut ensimmäisen kerran. Tutkimushoitona oli yksi induktiosykli Vyxeos liposomal -valmistetta annoksena 59 mg/135 mg/m², joka annettiin laskimoon 90 minuutin pituisena infuusiona päivinä 1, 3 ja 5, minkä jälkeen potilaat saivat fludarabiinia, sytarabiinia ja G-CSF:ää (FLAG) syklin 2 ajan. Potilaiden mediaani-ikä oli 11 vuotta (vaihteluväli 1–21 vuotta). Kahdeksan potilasta (21 %) oli 18–21-vuotiaita. Potilaat, jotka saivat > 450 mg/m² daunorubisiini-ekvivalenteja, suljettiin pois tutkimuksesta.

Ensisijainen päätapahtuma oli kokonaisvasteprosentti (määritelmä: CR tai CRp) Vyxeos liposomal -syklin (syklin 1) ja sitä seuraavan FLAG:n (syklin 2) jälkeen. Kokonaisvasteprosentti oli 68 % (90 % Clopper-Pearsonin lv: 53–80 %). Syklin 1 jälkeen 16 potilasta (43 %) oli saavuttanut hoitovasteen CR + CRp; näistä 14 potilasta (38 %) oli saavuttanut CR-vasteen. CR-vasteen mediaanikesto oli 284 vuorokautta 7 potilaasta saatavilla olevien uusiutumistietojen perusteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Daunorubisiinin ja sytarabiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin Vyxeos liposomal -valmisteen antamisen kautta aikuisille potilaille, jotka saivat daunorubisiinia 44 mg/m² ja

sytarabiinia 100 mg/m² 90 minuutin pituisena infuusiona laskimoon päivinä 1, 3 ja 5. Kunkin lääkevalmisteen farmakokinetiikka perustui kokonaispitoisuuksiin plasmassa (so. kapseloituna sekä vapaana lääkevalmisteena). Päivänä 5 annetun annoksen jälkeen daunorubisiinin keskimääräinen (% variaatiokerroin [CV]) maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 26,0 (32,7 %) mikrogrammaa/ml ja sytarabiinin 62,2 (33,7 %) mikrogrammaa/ml. Keskimääräinen (% variaatiokerroin, CV) käyrän alla oleva pinta-ala (AUC) daunorubisiinin yhden annosteluvälin aikana oli 637 (38,4 %) mikrogrammaa/ml ja sytarabiinin 1 900 (44,3 %) mikrogrammaa/ml.

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

Daunorubisiinin kertymissuhde oli 1,3 ja sytarabiinin 1,4. Todisteita ei havaittu ajasta riippuvasta kinetiikasta eikä annossuhteellisuuden suurista poikkeavuuksista 1,3 mg/3 mg per m²:n ja 59 mg/134 mg per m²:n välillä (0,03–1,3-kertainen hyväksytyyn suositeltuun annokseen verrattuna).

Jakautuminen

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

Metabolia ja biotransformaatio

Samoin kuin ei-liposomaaliset daunorubisiini ja sytarabiini, Vyxeos liposomal -valmisteen liposomeista vapautumisen jälkeen sekä daunorubisiini että sytarabiini metaboloituvat laajasti elimistöön. Daunorubisiini katalysoituu etupäässä maksan ja muun kuin maksan aldo-keto-reduktaasin ja karbonyylireduktaasin kautta aktiiviksi metaboliitiksi, daunorubisinoliksi. Sytarabiini metaboloituu sytidiinideaminaasin kautta inaktiiviksi metaboliitiksi, 1-β (beeta)-D-arabinofuranosyyliurasiiliksi (AraU). Toisin kuin ei-liposomaaliset daunorubisiini ja sytarabiini, jotka metaboloituvat nopeasti omiksi metaboliiteikseen, daunorubisiini ja sytarabiini Vyxeos liposomal -valmisteen annon jälkeen ovat liposomeihin kapseloituja vapaita emäksiä. Plasman pitoisuus-aika-profiilit, jotka saatiin 13–26 potilaalta, joille annettiin Vyxeos liposomal valmistetta 100 yksikköä/m² (vastaten 44 mg/m² daunorubisiinia ja 100 mg/m² sytarabiinia) päivinä 1, 3 ja 5, osoittavat daunorubisinolin ja AraU:n keskimääräistä AUClast metaboliitti:kanta-aine-suhdetta, so. daunorubisiinin 1,79 %, ja sytarabiinin 3,22 %, jotka ovat alhaisempia kuin yleensä ei-liposomaalisilla valmisteilla ilmoitetut, daunorubisinoli:daunorubisiini -suhteen ~40–60 % ja AraU:sytarabiini -suhteen ~80 %. Metaboliitti-kanta-aine -suhteiden alemmat prosentuaaliset määrät Vyxeos liposomal -valmisteen annon jälkeen on osoitus siitä, että suurin osa daunorubisiinin ja sytarabiinin kokonaismäärästä on jumiutunut Vyxeos liposomal -valmisteen liposomien sisälle, jossa ne eivät ole lääkeaineita metaboloivien entsyymien tavoitettavissa.

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Väestön farmakokineettisessä analyysissä iän (1–81 vuotta), sukupuolen, rodun, kehon painon, painoindeksin ja valkosolumäärän ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi daunorubisiinin ja sytarabiinin puhdistumaan ja tilavuusparametreihin.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla (annos 59 mg/135 mg/m²) todetut daunorubisiinin ja sytarabiinin annoksen mukaan normalisoidut keskimääräiset kokonaisaltistukset olivat samaa luokkaa kuin aikuisilla, jotka saivat annosta 44 mg/100 mg/m².

Ikääntyneet potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Erään tutkimuksen mukaan, jossa arvioitiin nimenomaisesti vaikeusasteeltaan keskivaikeasta vaikeaan vaihtelevan munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta Vyxeos liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaan, sekä väestön farmakokineettisen analyysin mukaan ja käyttämällä kliinisten tutkimusten tietoja lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista, voidaan todeta, ettei daunorubisiinin tai sytarabiinin puhdistumissa ollut merkitsevää eroa potilailla, joilla oli entuudestaan lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, verrattuna potilaisiin, joiden lähtötilanteen munuaistoiminta oli normaali. Dialyysihoitoa vaativan loppuvaiheen munuaissairauden mahdollisia vaikutuksia Vyxeos liposomal -valmisteen muodossa annettavien daunorubisiinin ja sytarabiinin farmakokinetiikkaan ei tunneta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuutta tutkittiin Vyxeos liposomal -valmisteella kahdessa syklistä laskimoon annettavassa infuusion toksisuustutkimuksessa, joissa oli 28 vuorokauden toipumisajanjaksot ja jotka tehtiin rotalle ja koiralle. Vyxeos liposomal -valmisteeseen liittyviä haittavaikutuksia esiintyi kaikilla annostasoilla (turvallisuusmarginaalin ollessa alhaisesta tasosta nollaan, systeemiseen altistukseen perustuen) ja ne olivat yleensä yhdenmukaisia haittavaikutusten kanssa, joita on dokumentoitu ei-liposomaalisen daunorubisiinin ja/tai sytarabiinin yhteydessä, koostuen pääasiassa gastrointestinaalisista ja hematologisista löydöksistä. Vaikka keskushermoston ja kardiovaskulaarisen järjestelmän parametrit sisältyivät näihin tutkimuksiin, ottaen huomioon havaitut sairastuvuus- ja kuolleisuusluvut, tiedot olivat riittämättömiä yhtenäisen arvion tekemiseen Vyxeos liposomal -valmisteen turvallisuusfarmakologiasta.

Tutkimuksia Vyxeos liposomal -valmisteen aiheuttamasta genotoksisuudesta, karsinogeenisuudesta ja lisääntymis- ja kehitystoksisuudesta ei ole tehty. Yksittäisillä lääkeaineilla tehtyjä tutkimuksia on kuitenkin saatavilla.

Genotoksisuus

Sytarabiini tai sen aktiivinen metaboliitti Ara-C oli mutageeninen (bakteerimutageenisuustesti) ja klastogeeninen *in vitro* (kromosomipoikkeavuus- ja sisarkromatidivaihdostetit [SCE] ihmisen leukosyyteillä) ja *in vivo* (kromosomipoikkeavuus- ja SCE-testit jyrsijöillä). Sytarabiini aiheutti muutoksia hamsterin alkiosolu- ja rotan H43-solutesteissä *in vitro* ja oli klastogeeninen meiotisissa soluissa. Daunorubisiinin oli mutagaaninen (bakteerimutageenisuustesti, hamsterin V79-solutesti) ja klastogeeninen *in vitro* (CCRF-CEM ihmisen lymfoblastit) ja *in vivo* (SCE-testi hiiren luuytimellä).

Karsinogeenisuus

Sytarabiinitutkimuksia ei ole identifioitu. Sytarabiinin aktiivisesta Ara-C-metaboliitista julkaistuista tiedoista ei ole saatu näyttöä karsinogeenisuudesta. Daunorubisiinista julkaistut tiedot viittaavat

mahdolliseen tuumorigeeniseen vaikutukseen rotilla 5 mg/kg tai 10 mg/kg kerta-annosten (0,68–1,4-kertainen annos ihmisille suositeltuun mg/m²-annokseen verrattuna) jälkeen. IARC-työryhmä (IARC 2000) on luokitellut daunorubisiinin luokkaan 2B kuuluvaksi eli mahdollisesti ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Sytarabiini oli alkiotoksinen hiirillä ja teratogeeninen hiirillä ja rotilla, kun sitä annettiin organogeneesin aikana. Sytarabiini aiheutti myös siittiön pään epämuodostumia hiirillä ja spermatogeneesin heikentymistä rotilla. Rotille annettu sytarabiinin kerta-annos tiineyden 14. päivänä pienensi prenataalista ja postnataalista aivojen kokoa ja aiheutti oppimiskyvyn pysyvää heikkenemistä. Daunorubisiini oli alkiotoksinen ja aiheutti sikiöiden epämuodostumia, kun sitä annettiin organogeneesin aikana rotille. Daunorubisiini aiheutti kivesten atrofiaa ja täydellistä spermatosyyttien aplasiaa siementiehyissä koirilla.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Distearyylifosfatidyylikoliini
Distearyylifosfatidyydiglyseroli
Kolesteroli
Kupariglukonaatti
Trolamiini (pH:n säätöön)
Sakkarosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot
36 kuukautta.

Käyttövalmiiksi saatetun suspension säilyvyys injektiopullossa

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

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

Laimennetun infuusion säilyvyys

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 4 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi, elleivät avaamisen/käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamisen menetelmät sulje pois mikrobisaastumisen riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaisen säilytyksen pituus ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Injektiopullossa olevan, käyttövalmiiksi saatetun valmisteen sekä infuusiopussiin laimennetun, käyttövalmiiksi saatetun valmisteen pisin sallittu säilytysaika on yhteensä enintään 4 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä pystyasennossa.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Valmistusohjeet

- Määritä annos ja tarvittava Vyxeos liposomal -injektiopullojen lukumäärä potilaan kehon pinta-alan mukaan kohdassa 4.2 esitetyn mukaisesti.
- Ota jääkaapista tarvittava määrä Vyxeos liposomal -injektiopulloja ja anna niiden tasaantua huoneenlämpötilaan (15 °C–30 °C) 30 minuutin ajan.
- Valmista sitten kukin injektiopullo lisäämällä 19 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen 20 ml:n ruiskua. Käynnistä välittömästi 5 minuutin ajastin.
- Pyörittele injektiopullon sisältöä varovasti 5 minuutin ajan ja käännä pullo hellävaraisesti ylösalaisin 30 sekunnin välein.
- Älä kuumenna, älä käytä vortex-sekoittajaa, älä ravistele voimakkaasti.
- Anna liuoksen seisoa 15 minuutin ajan käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.
- Käyttövalmiiksi saatetun valmisteen pitää olla läpinäkymätön, violetti, tasainen dispersio, eikä siinä saa näkyä hiukkasia.
- Jos käyttövalmiiksi saatettua valmistetta ei laimenneta infuusiopussiin välittömästi, säilytä sitä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 4 tunnin ajan.
- Kun käyttövalmiiksi saatettua valmistetta on säilytetty injektiopullossa pystyasennossa 2 °C–8 °C:ssa enintään 4 tunnin ajan, se on laimennettava välittömästi infuusioliuokseksi ja annettava 90 minuutin kestoisena infuusiona.
 - Käyttövalmiiksi saatetun, injektiopullossa olevan valmisteen ja käyttövalmiiksi saatetun, infuusioliuokseksi laimennetun valmisteen pisin sallittu säilytysaika on yhteensä enintään 4 tuntia 2 °C–8 °C:ssa. Käyttövalmiiksi saatettu valmiste säilyy injektiopullossa 4 tuntia. Tämän jälkeen valmistetta ei voi enää säilyttää uutta neljän tunnin ajanjaksoa, kun käyttövalmiiksi saatetusta injektiopullostsa otettu asianmukainen annos on laimennettu infuusioliuokseksi.
 - Käyttövalmiiksi saatetun, infuusiopussiin laimennetun valmisteen 4 tunnin säilyvyysaika 2 °C–8 °C:ssa ei sisällä käyttövalmiiksi saattamiseen tarvittavaa aikaa eikä 90 minuutin infuusioaikaa.
 - Kun enintään 4 tunnin säilyvyysaika on päättynyt, laimennettu infuusioliuos on annettava välittömästi 90 minuutin kestoisena infuusiona.

- Laske tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua Vyxeos liposomal -liuosta seuraavaa kaavaa käyttämällä:
[tarvittava määrä (ml) = daunorubisiinin annos (mg/m²) x potilaan kehon pinta-ala (m²)/2,2 (mg/ml)]. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pitoisuus on 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubisiinia ja 100 mg/20 ml (5 mg/ml) sytarabiinia.
- Käännä jokainen injektiopullo varovasti ylösalaisin 5 kertaa ennen kuin vedät konsentraatin ruiskuun laimentamista varten.
- Vedä aseptista menetelmää käyttäen laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua Vyxeos liposomal -liuosta injektiopullosta (injektiopulloista) steriilillä ruiskulla ja siirrä liuos infuusiopussiin, joka sisältää 500 ml natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttista glukosiliuosta injektiota varten. Injektiopullossa saattaa olla valmistetta jäljellä. Hävitä käyttämätön liuos.
- Käännä infuusiopussia varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Laimennettu liuos on lopulta syvän violetti, läpikuultava ja tasainen dispersio.
- Jos laimennettua infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, säilytä sitä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 4 tunnin ajan.
- Käännä pussi varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi jääkaapissa säilytyksen jälkeen.

Anto-ohjeet

- Älä sekoita Vyxeos liposomal -valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa. Älä anna sitä infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Anna Vyxeos liposomal -valmiste jatkuvana 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon infuusiopumppua käyttämällä keskuslaskimokatettrin tai perifeerisesti asennetun keskuskatettrin läpi. Laskimonsisäisen Vyxeos liposomal -infuusion antamiseen voidaan käyttää in-line-kalvosuodatinta, kunhan suodattimen huokosten minimiläpimitta on vähintään 15 µm.
- Huuhteletku annon jälkeen injektiota varten tarkoitettulla natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %).

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMIITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 44 mg daunorubisiinia ja 100 mg sytarabiinia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos sisältää 2,2 mg/ml daunorubisiinia ja 5 mg/ml sytarabiinia liposomeihin kapseloituna.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: distearyylifosfatidyylikoliinia, distearyylifosfatidyyliglyserolia, kolesterolia, kupariglukonaattia, trolamiinia ja sakkaroosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo
2 injektiopulloa
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon laimentamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1308/001 1 injektio pullo
EU/1/18/1308/002 2 injektio pulloa
EU/1/18/1308/003 5 injektio pulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
daunorubisiini/sytarabiini
i.v. laimentamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Sytostaatti

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoja potilaalle

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
daunorubisiini ja sytarabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vyxeos liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Vyxeos liposomal -valmistetta
3. Miten sinulle annetaan Vyxeos liposomal -valmistetta
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vyxeos liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vyxeos liposomal on ja mihin sitä käytetään

Mitä Vyxeos liposomal on

Vyxeos liposomal kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä 'antineoplastiset aineet', joita käytetään syövän hoidossa. Se sisältää kaksi vaikuttavaa ainetta nimeltään 'daunorubisiini' ja 'sytarabiini' pienien hiukkasten muodossa nimeltään 'liposomit'. Nämä vaikuttavat aineet toimivat eri tavoilla tuhota syöpäsoluja estämällä niiden kasvua ja jakautumista. Liposomeihin paketoituina niiden vaikutus kehossa pitenee ja kulku kehoon syöpäsoluja tuhoamaan helpottuu.

Mihin Vyxeos liposomal -valmistetta käytetään

Vyxeos liposomal -valmistetta käytetään potilaiden hoidossa, joilla on äskettäin diagnosoitu akuutti myeloinen leukemia (veren valkosolujen syöpä). Valmistetta annetaan, kun sairauden aiheuttajana ovat joko aikaisemmin saadut hoidot (nimeltään hoitoon liittyvä akuutti myeloinen leukemia) tai kun potilaan luuytimessä on tiettyjä muutoksia (nimeltään akuutti myeloinen leukemia, jossa esiintyy "myelodysplasiaan liittyviä muutoksia").

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Vyxeos liposomal -valmistetta

Sinulle ei saa antaa Vyxeos liposomal -valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttaville aineille (daunorubisiinille tai sytarabiinille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri seuraa hoitoasi. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Vyxeos liposomal -valmistetta:

- Jos veresi verihiutaleiden, puna- tai valkosolujen lukumäärä on alhainen (sinulle tehdään verikoe ennen hoidon aloittamista). Jos näin on kohdallasi:
 - lääkäri saattaa myös antaa sinulle lääkettä, joka auttaa sinua välttymään infektioilta
 - lääkäri tarkistaa myös, ettei sinulla ole infektioita hoidon aikana.
- Jos sinulla on milloinkaan ollut sydänvaivoja tai sydänkohtaus, tai olet aikaisemmin saanut 'antrasykliinejä', syöpälääkkeitä. Jos näin on kohdallasi, lääkäri saattaa tarkistaa sydämesi toiminnan ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

- Jos epäilet olevasi raskaana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä raskaaksi tulemisen (tai partnerisi raskaaksi tulemisen) välttämiseksi hoidon aikana ja vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos sinulla on mitä tahansa allergisia (yliherkkyys-) reaktioita. Lääkäri saattaa pitää tauon hoidossasi tai lopettaa hoidon taikka hidastaa tiputuksen nopeutta, jos yliherkkyyttä ilmenee.
- Jos sinulla on ollut munuais- tai maksavaivoja. Lääkäri seuraa hoitoasi.
- Jos sinulla on milloinkaan ollut sairaus nimeltään Wilsonin tauti tai muita kupariin liittyviä sairauksia, sillä Vyxeos liposomal sisältää ainetta, joka tunnetaan nimellä 'kupariglukonaatti'.
- Jos sinulle tullaan antamaan rokotetta.

Lääkäri seuraa yleistä terveydentilaasi hoidon aikana ja saattaa antaa sinulle myös muita lääkkeitä hoidon tukemiseksi, joko ennen Vyxeos liposomal -hoitoa tai sen aikana. Jos mikä tahansa yllä olevista pätee sinuun (tai olet epävarma), kerro siitä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan Vyxeos liposomal -valmistetta.

Lapset ja nuoret

Vyxeos liposomal -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Vyxeos liposomal

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näin siitä syystä, että Vyxeos liposomal saattaa vaikuttaa siihen, miten muut lääkkeet toimivat. Muilla lääkkeillä saattaa myös olla vaikutuksia Vyxeos liposomal -valmisteseen.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle etenkin silloin, jos otat joitakin seuraavista lääkkeistä:

- syöpälääkkeet, jotka voivat vaikuttaa sydämeen, esim. doksorubiini
- lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa maksaan.

Raskaus ja imetys

Sinulle ei pidä antaa Vyxeos liposomal -valmistetta raskauden aikana, sillä se voi olla haitallista vauvalle. Käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 6 kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi hoidon aikana.

Sinun ei pidä imettää Vyxeos liposomal -hoidon aikana, sillä se saattaa olla haitallista vauvalle.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa esiintyä uneliaisuutta tai heitehuimausta Vyxeos liposomal -valmistetta saatuaasi. Jos näin tapahtuu, älä aja äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita.

3. Miten sinulle annetaan Vyxeos liposomal -valmistetta

Vyxeos liposomal -valmisteen saa antaa sinulle vain lääkäri tai sairaanhoitaja, joilla on kokemusta akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidosta.

- Se annetaan sinulle tiputuksena (infusiona) laskimoon.
- Infusio annetaan puolentoista tunnin (90 minuutin) pituisena.

Lääkäri tai sairaanhoitaja laskee painoosi ja pituuteesi perustuvan sinulle määrättävän annoksen lääkettä. Hoitosi annetaan 'hoitokuureina'. Jokainen hoitokuuri annetaan erillisenä infusiona ja ne voidaan antaa muutaman viikon välein.

Sinulle annetaan ensimmäinen hoitokuuri, jonka jälkeen lääkäri päättää sinulle annettavista lisäkuureista sen mukaan, miten hoito tehoaa sinuun ja mitä haittavaikutuksia sinulla esiintyy. Lääkäri arvioi jokaisen hoitokuurin jälkeen, miten hoito tehoaa sinuun.

- Ensimmäisen hoitokuurin aikana sinulle annetaan infuusio päivinä 1, 3 ja 5.
- Seuraavien hoitokurien aikana sinulle annetaan infuusio päivinä 1 ja 3. Infuusio voidaan toistaa tarpeen mukaan.

Kun saat Vyxeos liposomal -hoitoa lääkäri tarkistaa verikokein kuinka hoito tehoaa ja varmistaakseen sen, että siedät hoidon hyvin. Lääkäri saattaa myös tarkistaa sydämesi toiminnan, sillä Vyxeos liposomal saattaa vaikuttaa sydämen toimintaan.

Jos sinulle annetaan enemmän Vyxeos liposomal -valmistetta kuin pitäisi

Tämän lääkkeen antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja sairaalassa. On epätodennäköistä, että sinulle annetaan liian paljon lääkettä, mutta kerro kuitenkin lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on huolenaiheita.

Jos unohdat mennä vastaanotolle

Ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan mahdollisimman nopeasti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset, joita saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä (hyvin yleinen)

Vyxeos liposomal saattaa vähentää infektioita vastustavien valkosolujen lukumäärää sekä myös niiden solujen määrää, jotka auttavat veren hyytymisessä (verihiihtaleet), minkä seurauksena on verenvuotosairauksia kuten nenäverenvuoto ja mustelmien muodostuminen. Vyxeos liposomal saattaa myös aiheuttaa sydänvaivoja ja sydänlihaskivaituksia.

Siksi **sinun on kerrottava lääkärille heti**, jos sinulle ilmaantuu seuraavia: kuume, vilunväreet, kurkkukipu, yskä, suuhaavat tai mikä tahansa muu infektion oire

- verenvuoto tai mustelmat ilman vammaa
- rinta- tai alaraajakipu
- hengästyneisyys.

Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu yllä mainittuja haittavaikutuksia.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen haittavaikutus (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- verihiihtaleiden (veren hyytymistä edistävien solujen) väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa mustelmia tai verenvuotoa
- kuume, usein muiden infektio-oireiden kanssa, valkosolujen hyvin alhaisen määrän vuoksi (kuumeinen neutropenia)
- hidas, nopea tai epäsäännöllinen sydämenlyönti, rintakipu (joka saattaa olla infektio-oire)
- näkövaikeuksia, näön hämärtyminen
- kipu tai turvotus ruoansulatuselimistön kudosten limakalvossa (mukosiitti) tai vatsakipu (mahakipu), ummetus, ruokahaluttomuus, ripuli, pahoinvointi (huonovointisuus) tai oksentelu
- ihon punaisuus, ihottumat, lihaskivut, päänsärky, luukipu, nivelkipu, väsymys, yleistynyt turvotus, ml. käsivarsien ja alaraajojen turvotus
- päänsärky, heitehuimaus, sekavuus, univaikeudet, ahdistuneisuus
- munuaisten vajaatoiminta
- hengästyneisyys, yskä, nestettä keuhkoissa
- kutina
- verenvuoto

- verenpaineen nousu tai lasku
- vilunväreet, alhainen tai korkea kehonlämpötila
- hikoilun lisääntyminen.

Yleinen haittavaikutus (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- punasolujen väheneminen (anemia), jonka seurauksena esiintyy väsymystä ja heikkoutta
- munuaisten vajaatoiminta ja verikokeiden poikkeavat tulokset syöpäsolujen massiivisen tuhoutumisen seurauksena (tuumorilyysisyndrooma)
- mahakrampit tai runsaat ilmavaivat
- liiallinen yöhikoilu
- hiustenlähtö.

Melko harvinainen haittavaikutus (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- tunnottomuus ja ihottuma käsissä ja jaloissa (palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vyxeos liposomal -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C)
- Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Säilytä pystyasennossa.
- Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen injektiopullot on säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 4 tunnin ajan, pystyasennossa.
- Laimentamisen jälkeen liuosta sisältävät infuusiopussit on säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 4 tunnin ajan. Käyttövalmiiksi saatetun, pystyasennossa säilytetyssä injektiopullossa olevan valmisteen ja käyttövalmiiksi saatetun, infuusiopussiin laimennetun valmisteen pisin sallittu säilytysaika on yhteensä enintään 4 tuntia. 90 minuutin infuusioaika ei sisälly enintään 4 tunnin säilytysaikaan.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset hiukkasia laimennetussa liuoksessa.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vyxeos liposomal sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat daunorubisiini ja sytarabiini. Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 44 mg daunorubisiinia ja 100 mg sytarabiinia.
- Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos sisältää 2,2 mg/ml daunorubisiinia ja 5 mg/ml sytarabiinia liposomeihin kapseloituna.
- Muut aineet ovat distearyylifosfatidyylikoliini, distearyylifosfatidyyli glyseroli, kolesteroli, kupariglukonaatti, trolamiini ja sakkaroosi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Vyxeos liposomal on violetti kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, joka toimitetaan lasisessa injektiopullossa.

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irlanti
Puh: +353 1 968 1631
(paikallinen puhelinnumero Irlannin tasavallassa)
(Irlannin tasavallan ulkopuolisista ulkomaanpuheluista voidaan veloittaa lisämaksu)
Sähköposti: medinfo-int@jazzpharma.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Vyxeos liposomal on sytotoksinen lääkevalmiste. Asianmukaisia erityisiä käsittely- ja hävittämismenetelmiä on noudatettava. Valmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Se ei sisällä mitään säilöntäaineita. Käyttämätöntä liuosta ei saa säilyttää myöhempää antoa varten.

Valmistusohjeet

- Määritä annettava annos ja Vyxeos liposomal -injektiopullojen lukumäärä potilaan kehon pinta-alan mukaan valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 esitetyn selostuksen mukaisesti.
- Ota jääkaapista tarvittava määrä Vyxeos liposomal -injektiopulloja ja anna niiden tasaantua huoneenlämpötilaan (15 °C–30 °C) 30 minuutin ajan.
- Valmista sitten kukin injektiopullo lisäämällä 19 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen 20 ml:n ruiskua. Käynnistä välittömästi 5 minuutin ajastin.
- Pyörittele injektiopullon sisältöä varovasti 5 minuutin ajan ja käännä pullo hellävaraisesti ylösalaisin 30 sekunnin välein.
- Älä kuumenna, älä käytä vortex-sekoittajaa, älä ravistele voimakkaasti.
- Anna liuoksen seisoa 15 minuutin ajan käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.
- Käyttövalmiiksi saatetun valmisteen pitää olla läpinäkymätön, violetti, tasainen dispersio, eikä siinä saa näkyä hiukkasia.
- Jos käyttövalmiiksi saatettua valmistetta ei laimenneta infuusiopussiin välittömästi, säilytä sitä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 4 tunnin ajan.
- Kun käyttövalmiiksi saatettua valmistetta on säilytetty injektiopullossa pystyasennossa 2 °C–8 °C:ssa enintään 4 tunnin ajan, se on laimennettava välittömästi infuusioliuokseksi ja annettava 90 minuutin kestoisena infuusiona.
 - Käyttövalmiiksi saatetun, injektiopullossa olevan valmisteen ja käyttövalmiiksi saatetun, infuusioliuokseksi laimennetun valmisteen pisin sallittu säilytysaika on yhteensä enintään 4 tuntia 2 °C–8 °C:ssa. Käyttövalmiiksi saatettu valmiste säilyy injektiopullossa 4 tuntia. Tämän jälkeen valmistetta ei voi enää säilyttää uutta neljän tunnin ajanjaksoa, kun

käyttövalmiiksi saatetusta injektiopullosta otettu asianmukainen annos on laimennettu infuusioliuokseksi.

- Käyttövalmiiksi saatetun, infuusiopussiin laimennetun valmisteen 4 tunnin säilyvyysaika 2 °C–8 °C:ssa ei sisällä käyttövalmiiksi saattamiseen tarvittavaa aikaa eikä 90 minuutin infuusioaikaa.
- Kun enintään 4 tunnin säilyvyysaika on päättynyt, laimennettu infuusioliuos on annettava välittömästi 90 minuutin kestoisena infusiona.
- Laske tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua Vyxeos liposomal -liuosta seuraavaa kaavaa käyttämällä:
[tarvittava määrä (ml) = daunorubisiinin annos (mg/m²) x potilaan kehon pinta-ala (m²)/2,2 (mg/ml)]. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pitoisuus on 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubisiinia ja 100 mg/20 ml (5 mg/ml) sytarabiinia.
- Käännä jokainen injektiopullo varovasti ylösalaisin 5 kertaa ennen kuin vedät konsentraatin ruiskuun laimentamista varten.
- Vedä aseptista menetelmää käyttäen laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua Vyxeos liposomal -liuosta injektiopullosta (injektiopulloista) steriilillä ruiskulla ja siirrä liuos infuusiopussiin, joka sisältää 500 ml natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttista glukoosia injektiota varten. Injektiopullossa saattaa olla valmistetta jäljellä. Hävitä käyttämätön liuos.
- Käännä infuusiopussia varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Laimennettu liuos on lopulta syvän violetti, läpikuultava ja tasainen dispersio.
- Jos laimennettua infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, säilytä sitä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 4 tunnin ajan.
- Käännä pussi varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi jääkaapissa säilytyksen jälkeen.

Anto-ohjeet

- Älä sekoita Vyxeos liposomal -valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa. Älä anna sitä infusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Anna Vyxeos liposomal -valmiste jatkuvana 90 minuutin kestoisena infusiona laskimoon infuusiopumppua käyttämällä keskuslaskimokatettrin tai perifeerisesti asennetun keskuskatettrin läpi. Laskimonsisäisen Vyxeos liposomal -infusion antamiseen voidaan käyttää in-line-kalvosuodatinta, kunhan suodattimen huokosten minimiläpimitta on vähintään 15 µm.
- Huuhteletku annon jälkeen injektiota varten tarkoitettulla natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %).

Hävittäminen

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