

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 44 mg daunorubicīna (daunorubicinum) un 100 mg citarabīna (cytarabinum).

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Violeta, liofilizēta masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

Devas

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

1. tabula. Vyxeos liposomal deva un lietošanas grafiks

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

Ieteicamais devu grafiks remisijas ierosināšanai

Ieteicamais Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m², kas tiek ievadīts intravenozi 90 minūšu laikā, dozēšanas grafiks:

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

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

Ieteicamais konsolidācijas terapijas devu grafiks

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

Ieteicamais Vyxeos liposomal 29 mg/65 mg/m², kas tiek ievadīts intravenozi 90 minūšu laikā, dozēšanas grafiks:

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

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

Ieteicamā devu pielāgošana ārstēšanas laikā

Jāuzrauga, vai pacientiem nav hematoloģiska reakcija un toksicitāte.

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

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

Paaugstināta jutība

Vieglu paaugstinātas jutības simptomu (piem., viegla pietvīkuma, izsitumu, niezes) gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un pacients jāuzrauga, tostarp jānovēro organisma vitālie rādītāji. Kad simptomi izzuduši,

ārstēšana lēni jāatsāk, uz pusi samazinot infūzijas ātrumu, un intravenozi jāievada difenhidramīns (20–25 mg) un deksametazons (10 mg).

Vidēji smagu paaugstinātas jutības simptomu gadījumā (piem., vidēji smagi izsitumi, pietvīkums, viegla aizdusa, diskomforta sajūta krūškurvī) ārstēšana jāpārtrauc. Intravenozi jāievada difenhidramīns (20–25 mg vai līdzvērtīgs) un deksametazons (10 mg). Infūziju nedrīkst atsākt. Kad pacientam tiek atsākta ārstēšana, Vyxeos liposomal jāievada tādā pašā devā un ātrumā un jāveic premedikācija.

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

Kardiotoksicitāte

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

Izlaista deva

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

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CrCl] 60 ml/min līdz 89 ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu [C-G]), mēreniem (CrCl 30 ml/min līdz 59 ml/min) vai smagiem (CrCL < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Nav pieredzes ar Vyxeos liposomal lietošanu pacientiem ar nieru slimībām beigu stadijā, kuras ārstē ar dialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāku pacientu populācija

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

Pediatriskā populācija

Papildus apstiprinātajām indikācijām Vyxeos liposomal ir pētītas bērniem un jauniem pieaugušajiem vecumā no 1 līdz 21 gadam ar recidivējošu AML. Pētījumu ierobežotā izmēra dēļ nav iespējams noteikt, vai lietošanas ieguvumi atsver riskus.

Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

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

Vyxeos liposomal tiek ievadīts intravenozas infūzijas veidā 90 minūšu laikā. Jāievēro piesardzība, lai nepieļautu ekstravazāciju, lai novērstu audu nekrozes risku.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Citas daunorubicīnu un/vai citarabīnu saturošas zāles

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

Smaga mielosupresija

Pacientiem pēc Vyxeos liposomal terapeitiskās devas ievadīšanas ziņots par smagu mielosupresiju (tostarp letālām infekcijām un asiņošanu). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Vyxeos liposomal, novērota nopietna vai letāla asiņošana, tostarp letāla asiņošana centrālajā nervu sistēmā (CNS), kas saistīta ar smagu trombocitopēniju. Jāveic asins analīzes novērtējums sākuma stāvoklī un ārstēšanas ar Vyxeos liposomal laikā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas klīniskas komplikācijas mielosupresijas dēļ. Ņemot vērā Vyxeos liposomal ilgo pusperiodu plazmā, laiks līdz ANC un trombocītu atjaunošanai var būt pagarināts un var būt nepieciešama papildu uzraudzība.

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

Kardiotoksicitāte

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

Divos vienas grupas pētījumos 65 bērniem ar recidivējošu vai refraktāru AML, kuri ir iepriekš ārstēti ar antraciklīnu terapiju un pētījumā ārstēti ar Vyxeos liposomal vienu indukcijas ciklu (Cikls 1), tika novēroti sirds funkcijas traucējumi (tostarp sinusa tahikardija, QT pagarināšanās un izsviedes frakcijas samazinājums). Vairāki citi ilgstoši pētījumi par antraciklīnu/antracēndionu terapiju bērniem arī liecina, ka pēc antraciklīnu/antracēndionu terapijas ar vairāku gadu novēlošanos var veidoties sastrēguma kardiomiopātijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kopējās kumulatīvās neliposomālās daunorubicīna devas, kas pārsniedz 550 mg/m², tiek saistītas ar paaugstinātu ārstēšanas izraisītas sastrēguma sirds mazspējas biežumu. Šī robeža šķiet zemāka (400 mg/m²) pacientiem, kuriem staru terapija veikta videnei. Saistība starp kumulatīvo Vyxeos

liposomal devu un kardiotoksicitātes risku nav noteikta. Daunorubicīna kopējā kumulatīvā iedarbība ir aprakstīta zemāk esošajā tabulā.

2. tabula. Daunorubicīna kumulatīvā iedarbība vienam Vyxeos liposomal kursam

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

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

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

Kontracepcija un grūtniecība

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

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

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

Audu nekroze

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

Aknu un nieru darbības novērtējums

Aknu darbības traucējumi var palielināt ar daunorubicīnu un citarabīnu saistīto toksicitātes risku. Pirms Vyxeos liposomal ievadīšanas un periodiski ārstēšanas laikā ieteicams veikt aknu darbības novērtēšanu, izmantojot parastos klīniskos laboratorijas testus. Nav pieredzes par Vyxeos liposomal lietošanu pacientiem, kuriem sākotnējais seruma bilirubīna līmenis ir lielāks par 50 μmol/l, vai pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuru ārstē ar dialīzi. Pacientiem ar smagiem aknu darbības

traucējumiem Vyxeos liposomal drīkst lietot tikai tad, ja ieguvumi pārsniedz risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratorijas testi

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

Vilsona slimība vai citi ar vara līmeni saistīti traucējumi anamnēzē

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

Imūnsistēmu nomācošā iedarbība/paaugstināta uzņēmība pret infekcijām

Dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu ievadīšana pacientiem, kuriem ķīmijterapijas līdzekļi izraisījuši imunitātes pavājināšanos, var izraisīt smagas vai letālas infekcijas. Pacienti, kuri saņem Vyxeos liposomal, jāizvairās no dzīvu vakcīnu ievadīšanas. Var ievadīt nedzīvas vai inaktivētas vakcīnas; tomēr atbildes reakcija uz šādām vakcīnām var būt mazāka.

Kuņģa-zarnu trakta mukozīts un caureja

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar Vyxeos liposomal nav veikti. Paredzams, ka daunorubicīna un citarabīna uzņemšana Vyxeos liposomal liposomālās zāļu formas veidā samazina mijiedarbības iespējamību, jo brīvā daunorubicīna un citarabīna sistēmiskās koncentrācijas ir daudz zemākas nekā tad, ja tiek ievadītas neliposomālās zāļu formas.

Kardiotoksiski līdzekļi

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

Hepatotoksiski līdzekļi

Hepatotoksiskas zāles var pasliktināt aknu darbību un palielināt toksicitāti. Tā kā aknas metabolizē daunorubicīnu, vienlaicīgu terapiju izraisītās aknu darbības izmaiņas var ietekmēt metabolismu, farmakokinētiku, terapeitisko efektivitāti un/vai Vyxeos liposomal toksicitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot Vyxeos liposomal kopā ar hepatotoksiskiem līdzekļiem, aknu darbība jāuzrauga biežāk.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lai novērstu grūtniecību, sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Vyxeos liposomal lietošanas ir jāveic grūtniecības tests. Gan vīriešiem un viņu partnerēm reproduktīvā vecumā, gan sievietēm ir jālieto efektīva kontracepcijas metode laikā, kamēr tiek veikta ārstēšana ar Vyxeos liposomal, un 6 mēnešus pēc pēdējās devas.

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

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

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības/biežums (%)	3.-5. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums (%)
Infekcijas un infestācijas	<u>Ļoti bieži</u> Infekcija (78,1)	<u>Ļoti bieži</u> Infekcija (58,7)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības/biežums (%)	3.-5. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Febrila neitropēnija (63,5) <u>Bieži</u> Trombocitopēnija (4,5) Neitropēnija (3,7) Anēmija (3,2)	<u>Loti bieži</u> Febrila neitropēnija (62,4) <u>Bieži</u> Trombocitopēnija (3,7) Neitropēnija (3,5) Anēmija (2,1)
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Paaugstināta jutība (tostarp izsitumi) (66,9)	<u>Bieži</u> Paaugstināta jutība (tostarp izsitumi) (9,1)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Bieži</u> Audzēja sabrukšanas sindroms (7,5)	<u>Bieži</u> Audzēja sabrukšanas sindroms (2,7)
Psihiskie traucējumi	<u>Loti bieži</u> Miega traucējumi (25,1) Nemiers (17,3) Delīrijs (15,5)	<u>Bieži</u> Delīrijs (2,4) <u>Retāk</u> Miega traucējumi (0,5)
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Galvassāpes (32,3) Reibonis (23,2)	<u>Bieži</u> Galvassāpes (1,1) <u>Retāk</u> Reibonis (0,8)
Acu bojājumi	<u>Loti bieži</u> Redzes pasliktināšanās (10,4)	<u>Retāk</u> Redzes pasliktināšanās (0,3)
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Kardiotoksicitāte (72) Aritmija ^a (30,4) Sāpes krūtīs (17,6)	<u>Loti bieži</u> Kardiotoksicitāte (18,7) <u>Bieži</u> Aritmija ^a (4,3) Sāpes krūtīs (1,9)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Asiņošana (69,1) Hipotensija (23,7) Hipertensija (17,3)	<u>Loti bieži</u> Asiņošana (13,1) <u>Bieži</u> Hipertensija (6,9) Hipotensija (4,5)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>Loti bieži</u> Dispnoja (36,5) Klepus (33,9) Pleirāls izsvīdums (13,9)	<u>Loti bieži</u> Dispnoja (13,1) <u>Retāk</u> Pleirāls izsvīdums (0,8)

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

^a aritmijas grupas termini ietver priekškambaru mirdzēšanu, bradikardiju, un visbiežāk ziņotā aritmija ir tahikardija

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

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

Asiņošana

Ņemot vērā Vyxeos liposomal izraisīto trombocitopēniju, klīniskajos pētījumos tika novēroti dažādi asiņošanas veidi. Visbiežāk sastopamais asiņošanas veids bija deguna asiņošana, un lielākā daļa no šīm nevēlamajām blakusparādībām tika uzskatītas par maznozīmīgām (29,1%). Asiņošanas

sastopamība bija 69,1%; maznozīmīgu asiņošanas sastopamība bija 67,2%; nopietnu asiņošanas sastopamība bija 5,6%; asiņošanas notikumi, kas izraisīja pārtraukšanu, bija 0. Letālu asiņošanas sastopamība bija 2,1%. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Vyxeos liposomal, novēroti nopietni vai letāli asiņošanas notikumi, tostarp letālas CNS asiņošanas kas saistītas ar smagu trombocitopēniju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiotoksicitāte

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

Paaugstināta jutība

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

Pediātriskā populācija

Vyxeos liposomal drošuma profils 38 pediātriskajiem pacientiem ar recidivējošu AML pētījumā AAML 1421 kopumā bija līdzīgs tam, kas novērots apstiprinātajā indikācijā pieaugušajiem ar Vyxeos liposomal no jauna ārstētu AML (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr AAML 1421 pētījumā pediātriskajiem pacientiem novērotas tādas nevēlamās blakusparādības, kuras bija atšķirīgas vai smagākas kā tās, kuras novērotas pieaugušajiem (apstiprinot krustenisko pētījumu salīdzinājumu ierobežojumus), iekļaujot makulopapulozus izsitumus (47,4%), elektrokardiogrammas QT intervāla pagarinājumu (28,9%), agrīnu kardiotoksicitāti (definēta kā > 10% LVEF samazinājums līdz gala LVEF < 50% LVEF; 21,0%), smagu hipokaliēmiju (13,2%), hiperglikēmiju (7,9%) un paaugstinātu ALAT (7,9%). Hipertensija tika novērota 18,2% no šiem pediātriskajiem pacientiem.

Nav pieejami pediātriskās populācijas ilgtermiņa drošuma dati papildus šim (26 mēnešu) pētījumam. Līdz ar to nav pediātriskās populācijas drošuma datu, kurus varētu attiecināt uz Vyxeos liposomal ilgtermiņa kardiotoksicitāti, ietverot ilgtermiņa kardiotoksicitāti, ja zāles lietotas ar maksimālām dzīves cikla kumulatīvajām antraciklīnu devām. Nav pieejami dati par Vyxeos liposomal ārstēšanas ietekmi uz augšanu un briedumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, pretaudzēju līdzekļu kombinācijas, citarabīns un daunorubicīns, ATK kods: L01XY01.

Darbības mehānisms

Vyxeos liposomal ir fiksētas daunorubicīna un citarabīna kombinācijas liposomālā zāļu forma 1:5 molārajā attiecībā. *In vitro* un *in vivo* ir pierādīts, ka molārā attiecība 1:5 nodrošina maksimālu pretvēža aktivitāti AML gadījumā.

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

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vyxeos liposomal efektivitāte pieaugušajiem nesen diagnosticētas AML ārstēšanā tika novērtēta vienā kontrolētā klīniskajā pētījumā (pētījums 301), un Vyxeos liposomal efektivitāte pediatriem pacientiem recidivējošas AML ārstēšanā tika novērtēta vienā klīniskajā pētījumā AAML 1421.

Pētījums 301 pacientiem ar neārstētu augsta riska AML

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

Pētījums ietvēra 2 fāzes: 1) terapijas fāzi, kurā pacienti saņēma līdz 2 indukcijas un 2 konsolidācijas kursumiem; 2) pēcpārbaudes fāzi, kas sākās 30 dienas pēc pēdējās indukcijas vai konsolidācijas kursa un turpinājās līdz 5 gadiem no nejaušinātas iedalīšanas. Indukciju un konsolidāciju skaits, ko saņēma pacients, bija atkarīgs no pilnīgas atbildes reakcijas (*Complete Response*, CR) vai pilnīgas atbildes reakcijas ar nepilnīgu atveseļošanos (*Complete Response with incomplete recovery*, CRi), ko apstiprināja kaulu smadzeņu novērtējums. Klīniskajos pētījumos tika intravenozi ievadīts tikai Vyxeos liposomal 100 vienības/m² dienā (atbilst 44 mg/100 mg/m²) 90 minūšu laikā 1., 3. un 5. dienā pirmajai indukcijai un 1. un 3. dienā pacientiem, kuriem bija nepieciešama otrā indukcija. Otrā indukcija bija ļoti ieteicama pacientiem, kuri pirmajā indukcijas kursā nesasniedza CR vai CRi, un bija obligāta pacientiem, kuri sasniedza vairāk nekā 50% samazinājumu procentuālajos blastos. Konsolidācijas ķīmijterapijas vietā vai pēc tās tika atļauta pēcremisijas terapija ar hematopoētisko cilmes šūnu

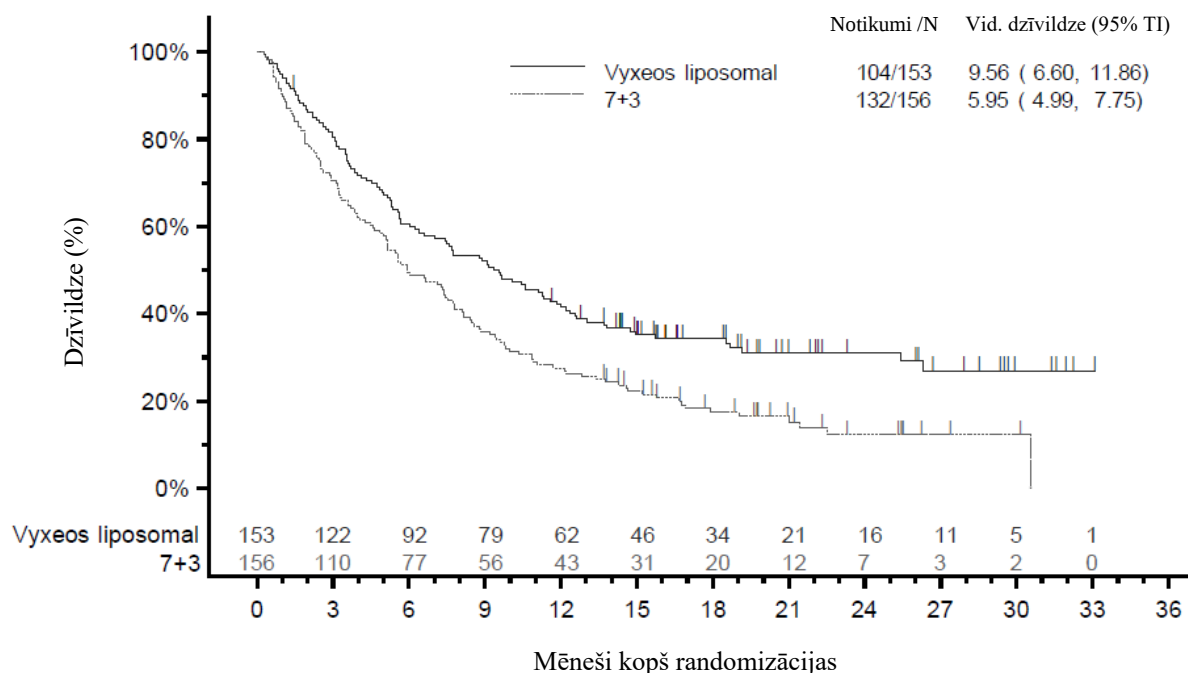
transplantāciju (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Konsolidācijas kursos tikai klīniskajos pētījumos 1. un 3. dienā Vyxeos liposomal devu samazināja līdz 65 vienībām/m²/dienā (atbilst 29 mg/65 mg/m²). 7+3 grupā pirmā indukcija sastāvēja no citarabīna 100 mg/m²/dienā, ko ievadīja ar nepārtrauktu infūziju no 1. līdz 7. dienai, un daunorubicīna 60 mg/m²/dienā 1., 2. un 3. dienā, savukārt otrās indukcijas un konsolidācijas citarabīns tika ievadīts 1. līdz 5. dienā un daunorubicīns 1. un 2. dienā.

Vyxeos liposomal grupā tika nejaušināti iedalīti 153 pacienti, un 156 pacienti tika nejaušināti iedalīti 7+3 kontroles grupā. Nejaušināti iedalīto pacientu vecuma mediāna bija 68 (60–75 gadi), 61% bija vīrieši un 88% pacientu ECOG veiktspējas statuss bija 0–1. Sākotnējā stāvoklī 20% bija t-AML, 54% bija AML ar iepriekšējiem hematoloģiskiem traucējumiem un 25% bija *de novo* AML ar mielodisplāziju saistītām citoģenētiskām patoloģijām; 34% iepriekš bija ārstēti ar hipometilēšanas līdzekli MDS; 54% bija nelabvēlīgs kriotips. Demogrāfiskais un sākotnējā stāvokļa slimības raksturojums bija vispārīgi līdzsvarots starp pētījuma grupām. FLT3 mutācija tika identificēta 15% (43/279) no pārbaudītajiem pacientiem, un NPM1 mutācija tika konstatēta 9% (25/283) no pārbaudītajiem pacientiem.

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

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

1. attēls. Kaplāna-Meijera līkne kopējai dzīvildzei, ITT populācija



4. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumam 301

	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
Kopējā dzīvildze		
Vidējā dzīvildze, mēneši (95% TI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Riska attiecība (95% TI)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-vērtība (divpusēja) ^a	0,005	

	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
Dzīvildze bez notikumiem		
Vidējā dzīvildze, mēneši (95% TI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Riska attiecība (95% TI)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-vērtība (divpusēja) ^a	0,021	
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-vērtība (divpusēja) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-vērtība (divpusēja) ^b	0,016	

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; CR (*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija; CRi= pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu atveseļošanos

^a p-vērtība no stratificēta *log rank* testa, veicot stratifikāciju pēc vecuma un AML apakštipa

^b p-vērtība no stratificēta Kohrāna-Mantela-Henzela testa, veicot stratifikāciju pēc vecuma un AML apakštipa

60 mēnešu novērošana

Pēc 60 mēnešiem kopējās dzīvildzes rādītājs bija augstāks Vyxeos liposomal ārstēšanas grupā (18%), salīdzinot ar rādītāju 7+3 ārstēšanas grupā (8%); riska attiecība bija 0,70, 95% TI = 0,55; 0,91.

Pediatriskā populācija

Recidivējoša AML

Vyxeos liposomal monoterapijas efektivitāte tika novērtēta 1./2. fāzes, vienas grupas pētījumā (AAML 1421), kas tika veikts, lai novērtētu Vyxeos liposomal drošumu un efektivitāti

38 pediatriskajiem pacientiem un jauniem pieaugušajiem vecumā no 1 līdz 21 gadam ar AML pirmo recidīvu. Pētījuma ārstēšana iekļāva vienu indukcijas ciklu ar Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m², kas ievadīts intravenozi 90 minūšu laikā 1., 3. un 5. dienā, kam sekoja fludarabīns, citarabīns un G-CSF (FLAG) 2. ciklā. Pacientu vidējais vecums bija 11 gadi (diapazons 1-21 gads). Astoņi (21%) pacienti bija vecumā no 18 līdz 21 gadam. Pacienti, kuri saņēma > 450 mg/m² daunorubicīna ekvivalentus, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (definēts kā CR vai CRp) pēc Vyxeos liposomal (1.cikls 1)) , kam sekoja FLAG (2. cikls). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija 68% (90% Klopera-Pīrsona TI: no 53% līdz 80%). Pēc 1. cikla 16 (43%) pacientiem bija CR + CRp atbildes reakcija uz ārstēšanu, ieskaitot 14 (38%) pacientus, kuri sasniedza CR, un, pamatojoties uz 7 pacientiem, kuriem bija pieejami dati par recidīvu, CR mediānais ilgums bija 284 dienas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Daunorubicīna un citarabīna, kas ievadīti kā Vyxeos liposomal, farmakokinētika tika pētīta pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma daunorubicīna devu 44 mg/m² un citarabīna devu 100 mg/m², ko ievadīja 90 minūšu intravenozas infūzijas laikā 1., 3. un 5. dienā. Abu zāļu farmakokinētikas pamatā bija kopējā koncentrācija plazmā (t.i., iekapsulētas un neiekapsulētas zāles). Pēc devas ievadīšanas 5. dienā vidējā (variācijas % koeficients [CV]) maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) daunorubicīnam bija 26,0 (32,7%) mkg/ml un citarabīnam 62,2 (33,7%) mkg/ml. Vidējais (%CV) laukums zem līknes (AUC) vienas dozēšanas intervāla laikā daunorubicīnam bija 637 (38,4%) mkg.h/ml un citarabīnam bija 1900 (44,3%) mkg.h/ml.

Kad daunorubicīns un citarabīns tiek ievadīti kā Vyxeos liposomal sastāvdaļas, liposomas ietekmē to izplatīšanos audos un eliminācijas ātrumu; tādējādi, lai gan neliposomālajām zālēm ir ievērojami

atšķirīgs klīrenss (Cl), izplatīšanās tilpums (V) un terminālais pusperiods ($t_{1/2}$), Vyxeos liposomal izraisa šo farmakokinētisko parametru konvergenci.

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

Izkliede

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

Metabolisms un biotransformācija

Līdzīgi kā neliposomālais daunorubicīns un citarabīns, pēc izdalīšanās no Vyxeos liposomal liposomām gan daunorubicīns, gan citarabīns plaši metabolizējas organismā. Daunorubicīnu lielākoties katalizē aldo-keto-reduktāze un karbonil-reduktāze aknās un ārpus aknām par aktīvu metabolītu daunorubicinolu. Citidīna deamināze metabolizē citarabīnu neaktīvā metabolītā 1-β (beta)-D-arabinofuranoziluracilā (AraU). Atšķirībā no neliposomālā daunorubicīna un citarabīna, kuri tiek ātri metabolizēti attiecīgajos metabolītos, daunorubicīns un citarabīns pēc Vyxeos liposomal ievadīšanas ir brīvas bāzes, kas iekapsulētas liposomās. Plazmas koncentrācijas-laika profili, kas tika iegūti no 13 līdz 26 pacientiem, kuri saņēma Vyxeos liposomal 100 vienības/ m^2 (līdzvērtīgs 44 mg/ m^2 daunorubicīna un 100 mg/ m^2 citarabīna) 1., 3., un 5. dienā, uzrādīja vidējo AUC_{pēdējais} metabolīta: aktīvās vielas attiecību daunorubicinolam un AraU 1,79% un 3,22% no tās, kas attiecīgi bija daunorubicīna un citarabīna gadījumā; kas ir zemākas vērtības nekā parasti ziņots neliposomālām zālēm, ~40-60% daunorubicinolam: daunorubicīnam un ~80% AraU: citarabīnam. Zemākas metabolīta: aktīvās vielas procentuālās attiecības pēc Vyxeos liposomal ievadīšanas liecina, ka lielākā daļa no kopējā daunorubicīna un citarabīna tiek ieslēgta Vyxeos liposomal liposomās, kur tie nav pieejami zāļu metabolizācijas procesa enzīmiem.

Eliminācija

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

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

Īpašas populācijas

Populācijas farmakokinētikas analīzē netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz daunorubicīna un citarabīna izvadīšanu un tilpuma kinētiskajiem parametriem, ņemot vērā vecumu (no 1 līdz 81 gadam), dzimumu, rasi, ķermeņa masu, ķermeņa masas indeksu un balto asinsšūnu skaitu.

Pediatriskā populācija

Kopējā daunorubicīna un citarabīna devas normalizētā vidējā iedarbība, kas novērota pediatriskiem pacientiem pēc 59 mg/135 mg/ m^2 bija pielīdzināma daunorubicīna un citarabīna devai pēc 44 mg/100 mg/ m^2 pieaugušajiem.

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz konkrētu pētījumu, kurā novērtēja vieglu līdz smagu nieru darbības traucējumu iespējamo ietekmi uz Vyxeos liposomal farmakokinētiku, un populācijas farmakokinētikas analīzi, izmantojot datus, kas tika iegūti klīniskajos pētījumos no pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, netika novērota būtiska atšķirība daunorubicīna vai citarabīna klīrensā pacientiem ar iepriekš esošiem viegliem, mēreni smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Daunorubicīna un citarabīna farmakokinētika,

ievadot kā Vyxeos liposomal pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuru ārstē ar dialīzi, nav zināma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu Vyxeos liposomal toksicitāte tika testēta divu ciklu intravenozas infūzijas toksicitātes pētījumos ar 28 dienu atveseļošanās periodiem žurkām un suņiem. Vyxeos liposomal blakusparādības tika novērotas visu devu līmeņos (zemas drošuma robežas vai to neesamība, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību) un vispārīgi atbilda zināmajām blakusparādībām neliposomālajam daunorubicīnam un/vai citarabīnam, galvenokārt ietverot kuņģa-zarnu trakta un hematoloģiskas atrades. Lai gan šajos pētījumos tika iekļauti centrālās nervu sistēmas (CNS) un kardiovaskulārās sistēmas parametri, ņemot vērā novēroto saslimstību un mirstību, nebija pietiekamas informācijas, lai panāktu Vyxeos liposomal integrētu farmakoloģiskā drošuma novērtējumu.

Genotoksicitāte, kancerogenitātes un reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar Vyxeos liposomal nav veikti. Tomēr ir pieejami pētījumi ar zāles veidojošo vielu monoterapijām.

Genotoksicitāte

Citarabīns vai tā aktīvais metabolīts Ara-C bija mutagēns (baktēriju mutagenitātes tests) un klastogēns (hromosomu aberācijas un māshromatīdu apmaiņa (*sister-chromatid exchanges*, SCE) cilvēka leukocītos) *in vitro* un klastogēns *in vivo* (hromosomu aberācijas un SCE tests grauzējiem). Citarabīns izraisīja kāmju embriju šūnu un žurku H43 šūnu transformāciju *in vitro* un bija klastogēns meiotiskām šūnām. Daunorubicīns bija mutagēns (baktēriju mutagenitātes tests, kāmju V79 šūnu tests) un klastogēns *in vitro* (CCRF-CEM cilvēka limfoblasti) un *in vivo* (SCE tests peles kaulu smadzenēs).

Kancerogenitāte

Pētījumi ar citarabīnu nav identificēti. Publicētajos datos par Ara-C – citarabīna aktīvo metabolītu – nav konstatēti pierādījumi kancerogenitātei. Publicētie dati par daunorubicīnu liecina par iespējamu tumorigenitāti žurkām pēc vienreizējām 5 mg/kg vai 10 mg/kg devām (no 0,68 līdz 1,4 reizēm lielāka deva par cilvēkam ieteicamo devu (*recommended human dose*, RHD), pamatojoties uz mg/m^2). Starptautiskās Vēža izpētes aģentūras (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) darba grupa (IARC-2000) ir klasificējusi daunorubicīnu 2B grupā – cilvēkam iespējami kancerogēnas zāles.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Citarabīns bija embriotoksisks pelēm un teratogēns pelēm un žurkām, lietojot organoģenēzes perioda laikā. Citarabīns izraisīja arī spermatozoīda galviņas patoloģijas pelēm un traucētu spermatoģenēzi žurkām. Viena citarabīna deva žurkām, kas ievadīta gestācijas 14. dienā, samazināja prenatālo un postnatālo smadzeņu apjomu un izraisīja ilgstošu mācīšanās spēju pasliktināšanos. Daunorubicīns bija embriotoksisks un izraisīja augļa malformācijas, lietojot to organoģenēzes perioda laikā žurkām. Daunorubicīns izraisīja sēklinieku atrofiju un spermatoģenēzi kopējo aplāziju sēklinieku likumainajos kanāliņos suņiem.

Vides riska novērtējums (VRN)

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Distearoilfosfatidilholīns
Distearoilfosfatidilglicerīns
Holesterīns
Vara glikonāts
Trolamīns (pH korekcijai)
Saharoze

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

4 gadi.

Sagatavotas suspensijas stabilitāte flakonā

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

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

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

Atšķaidīta infūzijas šķīduma stabilitāte

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

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

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

Maksimālais kopējais uzglabāšanas laiks sagatavotām zālēm flakonā un infūzijas maisā atšķaidītām sagatavotām zālēm nav ilgāks par 4 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

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

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Vyxeos liposomal ir citotoksiskas zāles. Jāievēro īpašas rīcības un izmešanas procedūras. Zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavošanas norādījumi.

- Nosakiet Vyxeos liposomal devu un flakonu skaitu, pamatojoties uz atsevišķu pacienta KVL, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.
- Izņemiet no ledusskapja atbilstošu Vyxeos liposomal flakonu skaitu un 30 minūtes turiet istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 30 °C).
- Tad katru flakonu atšķaidiet ar 19 ml sterila ūdens injekcijām, izmantojot 20 ml šļirci, un tūlīt pēc tam ieslēdziet taimeru uz 5 minūtēm.
- Uzmanīgi samaisiet flakona saturu 5 minūtes, lēni apvēršot flakonu ik pēc 30 sekundēm.
- Nekarsējiet, neputojiet vai nekratiet enerģiski.
- Pēc sagatavošanas ļaujiet tam pastāvēt 15 minūtes.
- Sagatavotajām zālēm jābūt necaurspīdīgai, violetai, viendabīgai dispersijai, kas nesatur redzamas daļiņas.
- Ja sagatavotās zāles netiek nekavējoties atšķaidītas infūzijas maisā, uzglabājiet ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) ne ilgāk kā 4 stundas.
- Pēc sagatavoto zāļu uzglabāšanas flakonā ne ilgāk kā 4 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā vertikālā stāvoklī sagatavotās zāles nekavējoties jāatšķaida infūzijas šķīdumā un jāievada 90 minūtes ilgās infūzijas veidā.
 - Sagatavotās zāles flakonā un sagatavotās zāles, kas atšķaidītas infūzijas šķīdumā, ir stabilas, ja maksimālais kopējais uzglabāšanas laiks nav ilgāks par 4 stundām, ja tās uzglabā 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Flakonā uzglabāto sagatavoto zāļu stabilitātes periods ir 4 stundas, tādēļ pēc atbilstošās devas no sagatavoto zāļu flakona atšķaidīšanas infūzijas šķīdumā zālēm nevar piemērot vēl papildu 4 stundu stabilitātes periodu.
 - Šis 4 stundu stabilitātes periods, ja infūzijas maisā atšķaidītās sagatavotās zāles tiek uzglabātas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, neietver atšķaidīšanai nepieciešamo laiku vai 90 minūšu infūzijas laiku.
 - Atšķaidītā infūzijas šķīduma 90 minūšu ilgā infūzija jāuzsāk nekavējoties pēc stabilitātes perioda, kurš nepārsniedz 4 stundas.
- Aprēķiniet sagatavojamā Vyxeos liposomal tilpumu, izmantojot šādu formulu:
[nepieciešamais tilpums (ml) = daunorubicīna deva (mg/m²) x pacienta KVL (m²)/2,2 (mg/ml)].
Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicīna un 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabīna.
- Katru flakonu uzmanīgi apvēršiet 5 reizes pirms koncentrāta izņemšanas atšķaidīšanai.
- Aseptiski izvelciet aprēķināto sagatavotā Vyxeos liposomal tilpumu no flakona ar sterilu šļirci un pārnēsiet to uz infūzijas maisu, kurā ir 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai 5% glikoze. Flakonā var palikt zāļu atlikumi. Izmetiet neizlietoto daļu.
- Saudzīgi apvēršiet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Sagatavoto zāļu atšķaidīšanas rezultātā tiek iegūta tumši violeta, caurspīdīga, viendabīga dispersija.
- Ja atšķaidītais infūziju šķīdums netiek izmantots nekavējoties, uzglabājiet ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) ne ilgāk kā 4 stundas.
- Saudzīgi apvēršiet maisu, lai samaisītu šķīdumu pēc uzglabāšanas ledusskapī.

Ievadīšanas norādījumi.

- Nejauciet Vyxeos liposomal ar citām zālēm vai neievadiet kā infūziju kopā ar citām zālēm.
- Ievadiet Vyxeos liposomal kā vienmērīgu intravenozu infūziju 90 minūšu laikā, izmantojot infūzijas sūkni, caur centrālās vēnas katetru vai perifēriski ievietotu centrālo katetru. Intravenozām infūzijām ar Vyxeos liposomal var izmantot iekšējo membrānas filtru ar nosacījumu, ka minimālais filtra poru diametrs ir lielāks vai vienāds ar 15 µm.
- Pēc ievadīšanas izskalojiet caurulīti ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Šīm zālēm var būt potenciāls risks apkārtējai videi, kas rodas citotoksiskās un antimitotiskās iedarbības dēļ, kas var izraisīt iespējamās reproduktīvās sekas. Visi atšķaidīšanai un ievadīšanai

izmantotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām procedūrām, kas piemērojamas antineoplastisko līdzekļu likvidēšanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām citotoksiskiem līdzekļiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 23. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 05. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
daunorubicinum/cytarabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 44 mg daunorubicīna un 100 mg citarabīna.

Pēc sagatavošanas šķīdums satur 2,2 mg/ml daunorubicīna un 5 mg/ml citarabīna, kas iekapsulēti liposomās.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: distearoilfosfatidilholīnu, distearoilfosfatidilglicerīnu, holesterīnu, vara glikonātu, trolamīnu un saharozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons

2 flakoni

5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Turēt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt vertikālā stāvoklī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
daunorubicinum/cytarabinum
i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai daunorubicinum un cytarabinum

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vyxeos liposomal un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyxeos liposomal saņemšanas
3. Kā saņemsiet Vyxeos liposomal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyxeos liposomal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vyxeos liposomal un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal pieder zāļu grupai, ko sauc par „antineoplastiskajiem līdzekļiem”, ko lieto vēža ārstēšanā. Tas satur divas aktīvās vielas, ko sauc par „daunorubicīnu” un „citarabīnu”, un tās ir sīku daļiņu veidā, kas zināmas kā „liposomas”.

Šīs aktīvās vielas darbojas dažādos veidos, lai iznīcinātu vēža šūnas, pārtraucot to augšanu un dalīšanos. Šo vielu „iepakošana” liposomās paildzina to iedarbību organismā un palīdz tām iekļūt vēža šūnās un tās iznīcināt.

Kādam nolūkam Vyxeos liposomal lieto

Vyxeos liposomal tiek lietots, lai ārstētu pacientus ar tikko diagnosticētu akūtu mieloleikozi (balto asins šūnu vēzi). To lieto, ja leikozi izraisījušas iepriekšējās ārstēšanas (zināma kā ar terapiju saistīta akūta mieloleikoze) vai ja ir noteiktas izmaiņas kaulu smadzenēs (zināma kā akūta mieloleikozi ar „mielodislāziju saistītām izmaiņām”).

2. Kas Jums jāzina pirms Vyxeos liposomal saņemšanas

Nelietojiet Vyxeos liposomal šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret aktīvajām vielām (daunorubicīnu vai citarabīnu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts Jūs uzraudzīs ārstēšanas laikā. Pirms Vyxeos liposomal saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos.

- Ja Jums ir mazs trombocītu, sarkano vai balto asins šūnu skaits asinīs (pirms ārstēšanas sākšanas Jums būs jāveic asins analīzes). Ja tas attiecas uz Jums:
 - Jūsu ārsts var arī Jums dot zāles, lai palīdzētu Jums novērst infekcijas rašanos ;
 - Jūsu ārsts arī pārbaudīs, vai Jums nav infekciju ārstēšanas laikā.
- Ja Jums kādreiz ir bijuši sirdsdarbības traucējumi vai sirdslēkme, vai arī esat lietojis „antraciklīna” zāles vēža ārstēšanai. Ja tas attiecas uz Jums, ārsts var pārbaudīt Jūsu sirdi pirms ārstēšanas sākšanas un ārstēšanas laikā.
- Ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Jums ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, lai ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas izvairītos no grūtniecības (Jums vai Jūsu partnerei).

- Ja Jums ir alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas. Ārsts var uz laiku vai pavisam pārtraukt ārstēšanu vai arī palēnināt ievadīšanas ātrumu, ja parādās paaugstināta jutība.
- Ja Jums ir bijušas problēmas ar nierēm vai aknām. Ārsts Jūs uzraudzīs ārstēšanās laikā.
- Ja Jums kādreiz ir bijusi slimība, ko sauc par Vilsona slimību vai citi ar vara līmeni saistīti traucējumi, jo Vyxeos liposomal satur sastāvdaļu, kas zināma kā „vara glikonāts”.
- Ja Jums jāsaņem vakcīna.

Terapijas laikā ārsts uzraudzīs Jūsu vispārējo veselību, kā arī varēs Jums iedot citas zāles, lai atbalstītu Jūsu ārstēšanu pirms vai ārstēšanas ar Vyxeos liposomal laikā. Ja kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināts), pirms Vyxeos liposomal lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Bērni un pusaudži

Vyxeos liposomal nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Vyxeos liposomal

Pastāstiet ārstam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tādēļ, ka Vyxeos liposomal var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Vyxeos liposomal iedarbību.

It īpaši pastāstiet ārstam vai medmācai, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- zāles vēža ārstēšanai, kas var ietekmēt sirdsdarbību, piemēram, doksorubicīnu;
- zāles, kas var ietekmēt Jūsu aknas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot Vyxeos liposomal grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt bērnam. Lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā.

Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti ārstēšanas ar Vyxeos liposomal laikā, jo tas var kaitēt zīdaiņim.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija vīriešiem

Lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas ar Vyxeos liposomal laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Vyxeos liposomal lietošanas var rasties miegainība vai reibonis. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus vai nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus.

3. Kā lietot Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal Jums drīkst ievadīt ārsts vai medmāsa ar pieredzi AML ārstēšanā.

- Tas Jums tiks ievadīts vēnā pilienu veidā (infūzija).
- Infūzija tiek ievadīta pusotras stundas laikā (90 minūtes).

Jūsu ārsts vai medmāsa aprēķinās zāļu devu, pamatojoties uz Jūsu svaru un garumu. Jūsu ārstēšana būs „kursu” veidā. Katrs kurss būs kā atsevišķa infūzija, un to var ievadīt ar dažu nedēļu starplaiku.

Jūs saņemsiet pirmo ārstēšanas kursu, un ārsts izlems, vai Jūs saņemsiet turpmākus ārstēšanas kursus atkarībā no tā, kā Jūs reaģēsiet uz ārstēšanu un vai Jums būs jebkādas blakusparādības. Jūsu ārsts izvērtēs, kā Jūs reaģējat uz ārstēšanu pēc katra kursa.

- Pirmā kursa laikā Jums būs infūzija 1., 3. un 5. dienā.
- Turpmākajosursos Jums ievadīs infūziju 1. un 3. dienā. Ja nepieciešams, to var atkārtot.

Kamēr Jūs saņemsiet ārstēšanu ar Vyxeos liposomal, ārsts veiks regulāras asins analīzes, lai novērtētu, kā Jūs reaģējat uz ārstēšanu, un pārbaudītu, cik labi to panesat. Jūsu ārsts var pārbaudīt arī Jūsu sirdsdarbību, jo Vyxeos liposomal var to ietekmēt.

Ja Jūs saņemat Vyxeos liposomal vairāk nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā. Maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk lielu devu, tomēr pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir kādas bažas.

Ja izlaižat pierakstu

Sazinieties ar ārstu vai medmāsu, cik drīz vien iespējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiē ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības, kas var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem (ļoti bieži)

Vyxeos liposomal var samazināt balto asins šūnu skaitu, kas cīnās ar infekciju, kā arī asins šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt (trombocīti), kas var izraisīt asiņošanas traucējumus, piemēram, deguna asiņošanu un zilumu veidošanos. Vyxeos liposomal var izraisīt arī sirdsdarbības traucējumus un sirds muskuļa bojājumus.

Tāpēc **nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir:**

- drudzis, drebuļi, iekaisis kakls, klepus, čūlas mutē vai jebkādi citi infekcijas simptomi;
- asiņošana vai zilumi bez traumām;
- sāpes krūtīs vai kājās;
- elpas trūkums.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no augstāk norādītajām blakusparādībām.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- trombocītu skaita samazināšanās (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt), kas var izraisīt zilumus vai asiņošanu;
- drudzis, bieži vien ar citām infekcijas pazīmēm ļoti zema balto asins šūnu skaita dēļ (febrila neitropēnija);
- lēna, ātra vai neregulāra sirdsdarbība, sāpes krūtīs (kas var būt infekcijas pazīmes);
- problēmas ar redzi, neskaidra redze;
- gremošanas sistēmas (mukozīta) gļotādas sāpes vai pietūkums, vai sāpes vēderā, aizcietējums, apetītes zudums, caureja, slikta dūša (nelabuma sajūta) vai vemšana;
- ādas apsārtums, izsitumi, muskuļu sāpes, galvassāpes, sāpes kaulos, locītavu sāpes, nogurums, vispārējs pietūkums, tostarp roku un kāju pietūkums;
- galvassāpes, reibonis, apjukums, miega traucējumi, nemiers;
- nieru mazspēja;
- elpas trūkums, klepus, šķidrums plaušās;
- nieze;
- asiņošana;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- drebuļi, pazemināta vai paaugstināta ķermeņa temperatūra;
- palielināta svīšana.

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), kas izraisa nogurumu un vājumu
- nieru mazspēja un patoloģiskas asins analīzes masīvas audzēja šūnu bojāejas dēļ (tumora līzes sindroms);
- krampji vēderā vai pārmērīga gāzu veidošanās;
- pārmērīga svīšana naktīs;
- matu izkrišana.

Retāk sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nejutīgums un izsitumi uz rokām un kājām (palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vyxeos liposomal

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C).
- Uzglabāt flakonu ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabāt vertikālā stāvoklī.
- Pēc sagatavošanas flakoni jāuzglabā ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) līdz 4 stundām vertikālā stāvoklī.
- Pēc atšķaidīšanas šķīdumi infūzijas maisīšos jāuzglabā ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) līdz 4 stundām. Maksimālais kopējais uzglabāšanas laiks sagatavotām zālēm flakonā, uzglabājot vertikālā stāvoklī, un infūzijas maisā atšķaidītām sagatavotām zālēm nedrīkst pārsniegt 4 stundas. 90 minūšu ilgais infūzijas laiks neietilpst līdz 4 stundu uzglabāšanas periodā.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt atšķaidītā šķīdumā daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vyxeos liposomal satur

- Aktīvās vielas ir daunorubicīns un citarabīns. Katrs 50 ml flakons satur 44 mg daunorubicīna un 100 mg citarabīna.
- Pēc sagatavošanas šķīdums satur 2,2 mg/ml daunorubicīna un 5 mg/ml citarabīna, kas iekapsulēti liposomās.
- Citas sastāvdaļas ir distearoilfosfatidilholīns, distearoilfosfatidilglicerīns, holesterīns, vara glikonāts, trolamīns un saharoze.

Vyxeos liposomal ārējais izskats un iepakojums

Vyxeos liposomal ir violets pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas tiek piegādāts stikla flakonā.

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Īrija
Tel.: +353 1 968 1631
E-pasts: medinfo-int@jazzpharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Vyxeos liposomal ir citotoksiskas zāles. Jāievēro īpašas apstrādes un izmešanas procedūras. Zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Tās nesatur konservantus. Neizlietoto daļu nedrīkst uzglabāt ievadīšanai vēlāk.

Sagatavošanas norādījumi

- Nosakiet Vyxeos liposomal devu un flakonu skaitu, pamatojoties uz atsevišķu pacienta KVL, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.
- Izņemiet no ledusskapja atbilstošu Vyxeos liposomal flakonu skaitu un 30 minūtes turiet istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 30 °C).
- Tad katru flakonu atšķaidiet ar 19 ml sterila ūdens injekcijām, izmantojot 20 ml šļirci, un tūlīt pēc tam ieslēdziet taimeru uz 5 minūtēm.
- Uzmanīgi samaisiet flakona saturu 5 minūtes, lēni apvēršot flakonu ik pēc 30 sekundēm.
- Nekarsējiet, neputojiet vai enerģiski nekratiet.
- Pēc sagatavošanas ļaujiet pastāvēt 15 minūtes.
- Sagatavotajām zālēm jābūt necaurspīdīgai, violetai, viendabīgai dispersijai, kas nesatur redzamas daļiņas.
- Ja sagatavotās zāles netiek nekavējoties atšķaidītas infūzijas maisā, uzglabājiet ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) ne ilgāk kā 4 stundas.
- Pēc sagatavoto zāļu uzglabāšanas flakonā ne ilgāk kā 4 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā vertikālā stāvoklī sagatavotās zāles nekavējoties jāatšķaida infūzijas šķīdumā un jāievada 90 minūtes ilgā infūzijas veidā.
 - Sagatavotās zāles flakonā un sagatavotās zāles, kas atšķaidītas infūzijas šķīdumā, ir stabilas, ja maksimālais kopējais uzglabāšanas laiks nav ilgāks par 4 stundām, ja tās uzglabā 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Flakonā uzglabāto sagatavoto zāļu stabilitātes

periods ir 4 stundas, tādēļ pēc atbilstošās devas no sagatavoto zāļu flakona atšķaidīšanas infūzijas šķīdumā zālēm nevar piemērot vēl papildu 4 stundu stabilitātes periodu.

- Šis 4 stundu stabilitātes periods, ja infūzijas maisā atšķaidītās sagatavotās zāles tiek uzglabātas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, neietver atšķaidīšanai nepieciešamo laiku vai 90 minūšu infūzijas laiku.
- Atšķaidītā infūzijas šķīduma 90 minūšu ilgā infūzija jāuzsāk nekavējoties pēc stabilitātes perioda, kurš nepārsniedz 4 stundas.
- Aprēķiniet sagatavojamā Vyxeos liposomal daudzumu, izmantojot šādu formulu:
[nepieciešamais tilpums (ml) = daunorubicīna deva (mg/m²) x pacienta KVL (m²)/2,2 (mg/ml)].
Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicīna un 100 mg/20 ml (5 mg/ml) citarabīna.
- Katru flakonu saudzīgi apvērsiet 5 reizes pirms koncentrāta izņemšanas atšķaidīšanai.
- Aseptiski izvelciet aprēķināto sagatavotā Vyxeos liposomal tilpumu no flakona ar sterilu šļirci un pārnēsiet to uz infūzijas maisu, kurā ir 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai 5% glikoze. Flakonā var palikt zāļu atlikumi. Izmetiet neizlietoto daļu.
- Saudzīgi apvērsiet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Sagatavoto zāļu atšķaidīšanas rezultātā tiek iegūta violeta, caurspīdīga, viendabīga dispersija.
- Ja atšķaidītais infūziju šķīdums netiek izmantots nekavējoties, uzglabājiet ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) ne ilgāk kā 4 stundas.
- Saudzīgi apvērsiet maisu, lai samaisītu šķīdumu pēc uzglabāšanas ledusskapī.

Ievadīšanas norādījumi

- Nejauciet Vyxeos liposomal ar citām zālēm vai neievadiet kā infūziju kopā ar citām zālēm.
- Ievadiet Vyxeos liposomal kā vienmērīgu intravenozu infūziju 90 minūšu laikā, izmantojot infūzijas sūkni, caur centrālās vēnas katetru vai perifēriski ievietotu centrālo katetru. Intravenozām infūzijām ar Vyxeos liposomal var izmantot iekšējo membrānas filtru ar nosacījumu, ka minimālais filtra poru diametrs ir lielāks vai vienāds ar 15 µm.
- Pēc ievadīšanas izskalojiet caurulīti ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Izmešana

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