

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyxeos 44 mg/100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 44 mg de daunorubicine et 100 mg de cytarabine.

Après reconstitution, la solution contient 2,2 mg/mL de daunorubicine et 5 mg/mL de cytarabine encapsulées dans des liposomes en association fixe selon un ratio molaire 1:5.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Lyophilisat violet.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vyxeos est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vyxeos doit être instauré et administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments de chimiothérapie.

La posologie de Vyxeos est différente de celles de la daunorubicine injectable et de la cytarabine injectable et Vyxeos ne doit pas être interchangé avec d'autres produits contenant de la daunorubicine et/ou de la cytarabine (voir rubrique 4.4).

#### Posologie

La posologie de Vyxeos est basée sur la surface corporelle (SC) du patient, conformément au schéma ci-dessous :

Traitement	Schéma posologique
Première induction	daunorubicine 44 mg/m <sup>2</sup> et cytarabine 100 mg/m <sup>2</sup> les jours 1, 3 et 5
Seconde induction	daunorubicine 44 mg/m <sup>2</sup> et cytarabine 100 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 3
Consolidation	daunorubicine 29 mg/m <sup>2</sup> et cytarabine 65 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 3

### Schéma posologique recommandé pour l'induction d'une rémission

Le schéma posologique recommandé de Vyxeos est de (44 mg/ 100 mg)/m<sup>2</sup>, administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes :

- les jours 1, 3 et 5 du premier cycle d'induction ;
- les jours 1 et 3 du second cycle d'induction, si nécessaire.

Un second cycle d'induction peut être administré chez les patients qui ne présentent pas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. L'obtention d'une moelle osseuse d'aspect normal peut nécessiter plus d'un cycle d'induction. Le recours à un second cycle d'induction est déterminé par la réponse confirmée par myélogramme après le premier cycle d'induction. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient continue à en bénéficier ou jusqu'à la progression de la maladie, avec un maximum de deux cycles d'induction.

### Schéma posologique recommandé pour la consolidation

Le premier cycle de consolidation doit être administré 5 à 8 semaines après le début de la dernière induction.

Le schéma posologique recommandé de Vyxeos est de (29 mg / 65 mg)/m<sup>2</sup>, administrés en perfusion intraveineuse de 90 minutes :

- les jours 1 et 3 des cycles de consolidation, si nécessaire.

Un traitement de consolidation est recommandé chez les patients ayant obtenu une rémission avec une récupération du taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) > 500 /μL et du taux de plaquettes ≥ 50 000/μL en l'absence de toxicité inacceptable. Un autre cycle de consolidation peut être administré dans les 5 à 8 semaines suivant le début du premier cycle de consolidation chez les patients qui ne présentent pas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient continue à en bénéficier ou jusqu'à la progression de la maladie, avec un maximum de deux cycles de consolidation.

### Ajustements posologiques recommandés pendant le traitement

La réponse hématologique et la survenue de toxicités doivent être surveillées.

Le traitement doit être reporté, ou arrêté définitivement si nécessaire, comme décrit ci-dessous.

Les patients peuvent recevoir une prémédication pour la prévention des nausées et vomissements. Un traitement hypo-uricémiant (par exemple allopurinol) devrait être envisagé avant l'instauration du traitement par Vyxeos.

### *Hypersensibilité*

En cas de symptômes d'hypersensibilité légers (par exemple bouffées congestives, rash, prurit d'intensité légère), le traitement devrait être arrêté et le patient suivi avec une surveillance des paramètres vitaux. Après la résolution des symptômes, la perfusion doit être reprise à une vitesse lente en diminuant de moitié le débit de perfusion et de la diphenhydramine intraveineuse (20-25 mg) et de la dexaméthasone intraveineuse (10 mg) doivent être administrés.

En cas de symptômes d'hypersensibilité modérés (par exemple rash modéré, bouffées congestives, dyspnée légère, gêne thoracique), le traitement doit être arrêté. De la diphenhydramine intraveineuse (20-25 mg ou équivalent) et de la dexaméthasone intraveineuse (10 mg) doivent être administrés. La perfusion ne doit pas être reprise. Lors de la reprise du traitement, Vyxeos doit être administré à la même dose et au même débit de perfusion, avec une prémédication.

En cas de symptômes d'hypersensibilité sévères/engageant le pronostic vital (par exemple hypotension nécessitant un traitement vasopresseur, angioœdème, détresse respiratoire nécessitant un traitement bronchodilatateur, urticaire généralisée), la perfusion doit être arrêtée. De la diphenhydramine (20-25 mg) et de la dexaméthasone intraveineuses (10 mg) devraient être administrés, en ajoutant de

l'épinéphrine (adrénaline) ou des bronchodilatateurs s'ils sont indiqués. Ne pas reprendre la perfusion ni le traitement. Le traitement par Vyxeos doit être arrêté définitivement. Les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des symptômes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### *Dose oubliée*

En cas d'omission d'une dose planifiée de Vyxeos, la dose doit être administrée dès que possible et le schéma posologique doit être ajusté en conséquence, en maintenant l'intervalle entre les perfusions.

#### *Cardiotoxicité*

Une évaluation de la fonction cardiaque avant le début du traitement est recommandée, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de cardiotoxicité. Le traitement par Vyxeos doit être arrêté chez les patients qui développent des signes ou symptômes de cardiomyopathie, sauf si les bénéfices sont supérieurs aux risques (voir rubrique 4.4).

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] de 60 mL/min à 89 mL/min calculée selon l'équation de Cockcroft Gault [C-G]) ou modérée (ClCr de 30 mL/min à 59 mL/min). Il n'existe pas de données concernant Vyxeos chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 mL/min à 29 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale. Vyxeos ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que si les bénéfices sont supérieurs aux risques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une bilirubinémie  $\leq 50 \mu\text{mol/dL}$ . Il n'existe pas de données concernant Vyxeos chez les patients présentant une insuffisance hépatique entraînant une bilirubinémie  $>50 \mu\text{mol/dL}$ . Vyxeos ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices sont supérieurs aux risques (voir rubrique 4.4).

##### *Population âgée*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Vyxeos chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte. Vyxeos ne doit pas être administré par voie intramusculaire, intrathécale ou sous-cutanée.

Vyxeos est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation afin de prévenir le risque de nécrose tissulaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Antécédents de réaction d'hypersensibilité grave aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Autres produits contenant de la daunorubicine et/ou de la cytarabine

Vyxeos ne doit pas être substitué ou interchangé avec d'autres produits contenant de la daunorubicine et / ou de la cytarabine. Du fait des différences importantes des paramètres pharmacocinétiques, les doses et schémas posologiques recommandés de Vyxeos sont différents de ceux du chlorhydrate de daunorubicine injectable, de la cytarabine injectable, du citrate de daunorubicine liposomale injectable et de la cytarabine liposomale injectable. Le nom et la dose du médicament doivent être vérifiés avant l'administration afin d'éviter des erreurs de posologie.

##### Myélosuppression sévère

Une myélosuppression sévère (incluant des infections et des événements hémorragiques fatals) a été rapportée chez des patients après l'administration d'une dose de Vyxeos. Des événements hémorragiques graves ou fatals, y compris des hémorragies du système nerveux central (SNC) fatales, associées à une thrombopénie sévère prolongée, sont survenus chez des patients traités par Vyxeos. Une numération formule sanguine doit être réalisée avant l'instauration du traitement par Vyxeos et les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement afin de détecter de possibles complications cliniques dues à une myélosuppression. Du fait de la longue demi-vie plasmatique de Vyxeos, le délai de récupération des taux de PNN et de plaquettes peut être prolongé et nécessiter une surveillance supplémentaire.

Des anti-infectieux (incluant antibactériens, antiviraux, antifongiques) peuvent être administrés en prophylaxie pendant la période de myélosuppression sévère jusqu'à ce que le taux de PNN soit  $\geq 500/\mu\text{L}$ . En cas de survenue de complications dues à la myélosuppression, des mesures appropriées, par exemple l'administration d'anti-infectieux, de facteurs de croissance, de transfusions, doit être envisagée. La numération formule sanguine doit être contrôlée régulièrement jusqu'à la récupération (voir rubrique 4.8).

##### Cardiotoxicité

La cardiotoxicité est un risque connu du traitement par anthracyclines. Un traitement antérieur par anthracycline (y compris chez les patients ayant reçu précédemment les doses cumulées maximales recommandées de chlorhydrate de doxorubicine ou de daunorubicine), une cardiopathie préexistante (y compris une insuffisance cardiaque), une radiothérapie médiastinale antérieure ou l'administration concomitante de médicaments cardiotoxiques peut majorer le risque de toxicité cardiaque induite par la daunorubicine.

Des doses cumulées totales de daunorubicine non liposomale supérieures à  $550 \text{ mg/m}^2$  ont été associées à une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive iatrogène. Cette limite semble plus faible ( $400 \text{ mg/m}^2$ ) chez les patients ayant reçu une radiothérapie médiastinale. La relation entre la dose cumulée de Vyxeos et le risque de cardiotoxicité n'a pas été établie. L'exposition cumulée totale à la daunorubicine est présentée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1 : Exposition cumulée à la daunorubicine par cycle de Vyxeos**

Traitement	Daunorubicine par dose	Nombre de doses par cycle	Daunorubicine par cycle
Première induction	$44 \text{ mg/m}^2$	3	$132 \text{ mg/m}^2$
Seconde induction	$44 \text{ mg/m}^2$	2	$88 \text{ mg/m}^2$
Chaque cycle de consolidation	$29 \text{ mg/m}^2$	2	$58 \text{ mg/m}^2$

Avant le début du traitement, un bilan cardiaque par électrocardiogramme (ECG) et angiographie isotopique (MUGA) ou échocardiographie (ÉCHO) est recommandé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité accrue. La fonction cardiaque doit être étroitement surveillée.

Le traitement par Vyxeos doit être arrêté chez les patients présentant une altération de la fonction cardiaque, sauf si le bénéfice de la poursuite du traitement est supérieur aux risques (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### Mise en garde relative à la grossesse / femmes en âge de procréer

Les patientes doivent être informées qu'elles doivent éviter une grossesse pendant le traitement par Vyxeos. Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de Vyxeos (voir rubrique 4.6).

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées avec la daunorubicine et la cytarabine.

En cas de symptômes d'hypersensibilité modérés (par exemple rash modéré, bouffées congestives, dyspnée légère, gêne thoracique), la perfusion doit être arrêtée. De la diphenhydramine intraveineuse (20-25 mg ou équivalent) et de la dexaméthasone intraveineuse (10 mg) doivent être administrées. La perfusion ne doit pas être reprise. Lors de la reprise du traitement, Vyxeos doit être administré à la même dose et au même débit de perfusion, avec une prémédication.

En cas de symptômes d'hypersensibilité sévères/engageant le pronostic vital (par exemple hypotension nécessitant un traitement vasopresseur, œdème, détresse respiratoire nécessitant un traitement bronchodilatateur, urticaire généralisée), la perfusion doit être arrêtée. De la diphenhydramine (20-25 mg) et de la dexaméthasone intraveineuses (10 mg) doivent être administrées, en ajoutant de l'épinéphrine (adrénaline) ou des bronchodilatateurs s'ils sont indiqués. Ne pas reprendre la perfusion ni le traitement. Le traitement par Vyxeos doit être arrêté définitivement. Les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des symptômes (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### Nécrose tissulaire

La daunorubicine a été associée à une nécrose tissulaire locale au site d'extravasation du médicament. Dans les études cliniques de Vyxeos, un cas d'extravasation est survenu, mais il n'a pas été observé de nécrose. Des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation du médicament pendant l'administration de Vyxeos. Vyxeos ne doit être administré que par voie intraveineuse. Ne pas administrer par voie intramusculaire, intrathécale ou sous-cutanée (voir rubrique 4.2).

#### Évaluation des fonctions hépatique et rénale

L'insuffisance hépatique ou rénale peut majorer le risque de toxicités associées à la daunorubicine et à la cytarabine. Une évaluation des fonctions hépatique et rénale à l'aide des analyses biologiques conventionnelles est recommandée avant le début du traitement par Vyxeos et régulièrement pendant le traitement. Il n'existe pas de données concernant Vyxeos chez les patients présentant avant le traitement une bilirubinémie > 50 µmol/L, une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale. Vyxeos ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale sévère que si les bénéfices sont supérieurs aux risques (voir rubrique 4.2).

#### Analyses biologiques

Vyxeos peut induire une hyperuricémie secondaire à la lyse rapide des cellules leucémiques. L'uricémie doit être contrôlée et un traitement approprié doit être instauré en cas de développement d'une hyperuricémie.

#### Antécédents de maladie de Wilson ou d'autres troubles liés au cuivre

Chaque flacon contient 100 mg de gluconate de cuivre, ce qui correspond à 14 mg de cuivre élémentaire. Vyxeos ne doit être utilisé chez les patients ayant des antécédents de maladie de Wilson ou d'autres troubles liés au cuivre que si les bénéfices sont supérieurs aux risques (voir rubrique 6.1). Le traitement par Vyxeos doit être arrêté chez les patients présentant des signes ou symptômes de toxicité aiguë du cuivre.

#### Effets immunosuppresseurs / Prédilection accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez les patients présentant une immunosuppression due aux agents de chimiothérapie peut entraîner des infections graves ou fatales. La vaccination avec un vaccin à virus vivant doit être évitée chez les patients recevant Vyxeos. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

#### Mucite gastro-intestinale et diarrhée

L'absorption des médicaments concomitants administrés par voie orale peut être considérablement influencée par la mucite gastro-intestinale et/ou la diarrhée qui sont fréquemment associées à une chimiothérapie et cela doit être pris en compte.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions avec Vyxeos. Il est attendu que l'administration de daunorubicine et de cytarabine dans la formulation liposomale de Vyxeos réduise la possibilité d'interactions car les concentrations systémiques de la daunorubicine et de la cytarabine libres sont beaucoup plus faibles que lors d'une administration en formulation non liposomale.

#### Agents cardiotoxiques

L'administration concomitante d'agents cardiotoxiques peut majorer le risque de cardiotoxicité. L'utilisation de Vyxeos chez des patients ayant préalablement reçu de la doxorubicine augmente le risque de cardiotoxicité (voir rubrique 4.4). Vyxeos ne doit être administré en association avec d'autres agents cardiotoxiques que si la fonction cardiaque du patient est étroitement surveillée.

#### Agents hépatotoxiques

Les médicaments hépatotoxiques peuvent entraîner une altération de la fonction hépatique et augmenter la toxicité. La daunorubicine étant métabolisée par voie hépatique, les modifications de la fonction hépatique induites par les traitements concomitants peuvent avoir un effet sur le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité de Vyxeos (voir rubrique 5.2). La fonction hépatique doit être contrôlée plus fréquemment en cas d'administration concomitante de Vyxeos avec des agents hépatotoxiques.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse pendant le traitement par Vyxeos. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant qu'elles-mêmes ou leur partenaire masculin reçoivent le traitement. Les femmes en âge de procréer ne doivent pas recevoir le traitement tant qu'une grossesse n'est pas exclue.

Un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par Vyxeos. Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de Vyxeos.

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Vyxeos pendant la grossesse. Sur la base des études effectuées chez l'animal et du mécanisme d'action de Vyxeos, le médicament ne doit pas être utilisé

pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement et le risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

En cas d'utilisation de Vyxeos pendant la grossesse ou de survenue d'une grossesse pendant le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Dans tous les cas, un examen cardiologique et une numération formule sanguine sont recommandés chez les fœtus et les nouveau-nés dont la mère a reçu le traitement au cours de la grossesse.

#### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion de Vyxeos dans le lait maternel. En raison de potentiels effets indésirables graves de Vyxeos sur les enfants allaités, il doit être recommandé aux mères d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Vyxeos.

#### Fertilité

Selon les données chez l'animal, le traitement par Vyxeos peut altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Vyxeos a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue et des sensations vertigineuses ont été rapportées lors du traitement par Vyxeos. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) survenant le plus fréquemment étaient : réaction d'hypersensibilité incluant rash (66,9 %), neutropénie fébrile (63,5 %), œdème (52,3 %), diarrhée/colite (49,9 %), mucite (49,9 %), fatigue (46,4 %), douleurs musculo-squelettiques (44,5 %), douleurs abdominales (36,3 %), diminution de l'appétit (33,9 %), toux (33,9 %), céphalées (32,3 %), frissons (31,2 %), arythmies (30,4 %), pyrexie (29,6 %), troubles du sommeil (25,1 %) et hypotension (23,7 %).

Les EI les plus graves survenant fréquemment étaient : infection (58,7 %), cardiotoxicité (18,7 %) et hémorragie (13,1 %).

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les EI ont été classés dans la catégorie appropriée dans le tableau ci-dessous en fonction de la fréquence la plus élevée observée dans les principales études cliniques.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $1/1\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Pour la classification des EI de grades 3 à 5, une liste exhaustive est disponible sur les pages CTCAE du NCI. La toxicité est cotée comme légère (grade 1), modérée (grade 2), sévère (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4), avec des paramètres spécifiques en fonction du système d'organes impliqué. Le décès (grade 5) est utilisé pour certains critères pour indiquer une issue fatale.

**Tableau 2 : EI rapportés dans les études cliniques chez les patients traités par Vyxeos (n = 375)**

Classe de systèmes d'organes	EI/Fréquence (%)	EI de grades 3 à 5/Fréquence (%)
Infections et infestations	<b>Très fréquent</b>	<b>Très fréquent</b>



Classe de systèmes d'organes	EI/Fréquence (%)	EI de grades 3 à 5/Fréquence (%)
	Infection (78,1)	Infection (58,7)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>Très fréquent</b> Neutropénie fébrile (63,5)  <b>Fréquent</b> Thrombopénie (4,5) Neutropénie (3,7) Anémie (3,2)	<b>Très fréquent</b> Neutropénie fébrile (62,4)  <b>Fréquent</b> Thrombopénie (3,7) Neutropénie (3,5) Anémie (2,1)
<b>Affections du système immunitaire</b>	<b>Très fréquent</b> Hypersensibilité (y compris rash) (66,9)	<b>Fréquent</b> Hypersensibilité (y compris rash) (9,1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>Fréquent</b> Syndrome de lyse tumorale (7,5)	<b>Fréquent</b> Syndrome de lyse tumorale (2,7)
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>Très fréquent</b> Troubles du sommeil (25,1) Anxiété (17,3) Délire (15,5)	<b>Fréquent</b> Délire (2,4)  <b>Peu fréquent</b> Troubles du sommeil (0,5)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>Très fréquent</b> Céphalées (32,3) Sensations vertigineuses (23,2)	<b>Fréquent</b> Céphalées (1,1)  <b>Peu fréquent</b> Sensations vertigineuses (0,8)
<b>Affections oculaires</b>	<b>Très fréquent</b> Troubles visuels (10,4)	<b>Peu fréquent</b> Troubles visuels (0,3)
<b>Affections cardiaques</b>	<b>Très fréquent</b> Cardiotoxicité (72) Arythmies <sup>a</sup> (30,4) Douleur thoracique (17,6)	<b>Très fréquent</b> Cardiotoxicité (18,7)  <b>Fréquent</b> Arythmies <sup>a</sup> (4,3) Douleur thoracique (1,9)
<b>Affections vasculaires</b>	<b>Très fréquent</b> Hémorragie (69,1) Hypotension (23,7) Hypertension (17,3)	<b>Très fréquent</b> Hémorragie (13,1)  <b>Fréquent</b> Hypertension (6,9) Hypotension (4,5)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>Très fréquent</b> Dyspnée (36,5) Toux (33,9) Épanchement pleural (13,9)	<b>Très fréquent</b> Dyspnée (13,1)  <b>Peu fréquent</b> Épanchement pleural (0,8)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>Très fréquent</b> Nausées (51,7) Diarrhée/colite (49,9) Mucite (49,9) Constipation (42,7) Douleurs abdominales (36,3) Diminution de l'appétit (33,9) Vomissements (27,7)  <b>Fréquent</b> Dyspepsie (9,6)	<b>Fréquent</b> Diarrhée/colite (6,1) Douleurs abdominales (2,9) Mucite (2,1) Diminution de l'appétit (1,6) Constipation (1,1) Nausées (1,1)  <b>Peu fréquent</b> Dyspepsie (0,5) Vomissements (0,3)
<b>Affections de la peau et du</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>

Classe de systèmes d'organes	EI/Fréquence (%)	EI de grades 3 à 5/Fréquence (%)
tissu sous-cutané	Prurit (17,3) Hyperhidrose (10,1)  <b>Fréquent</b> Sueurs nocturnes (8,3) Alopécie (3,2)  <b>Peu fréquent</b> Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (0,8)	Hyperhidrose (0,3)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	<b>Très fréquent</b> Douleurs musculo-squelettiques (44,5)	<b>Fréquent</b> Douleurs musculo-squelettiques (5,1)
Affections du rein et des voies urinaires	<b>Très fréquent</b> Insuffisance rénale (10,4)	<b>Fréquent</b> Insuffisance rénale (6,4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<b>Très fréquent</b> Œdème (52,3) Fatigue (46,4) Frissons (31,2) Pyrexie (29,6)	<b>Très fréquent</b> Fatigue (10,4)  <b>Fréquent</b> Pyrexie (3,2) Œdème (2,73)  <b>Peu fréquent</b> Frissons (0,3)

<sup>a</sup> Les termes du groupe arythmies incluent : fibrillation auriculaire, bradycardie et tachycardie ; cette dernière était l'arythmie la plus fréquemment rapportée.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Infections*

Du fait de la neutropénie induite par Vyxeos, les infections de différents types étaient des EI très fréquents. Les infections graves les plus fréquemment rapportées dans la population des études cliniques étaient : pneumonie, sepsis et bactériémie. Les incidences étaient de 78,1 % pour les infections, 73,1 % pour les infections non graves, 28,5 % pour les infections graves, 0,5 % pour les infections ayant entraîné l'arrêt du traitement. L'incidence d'infections fatales était de 6,9 %. Les infections fatales étaient sepsis et pneumonie (voir rubrique 4.4).

##### *Hémorragie*

Du fait de la thrombopénie induite par Vyxeos, différents types d'événements hémorragiques ont été observés dans les études cliniques. L'épistaxis était l'événement hémorragique le plus fréquent et la majorité de ces événements a été considérée comme non grave (29,1 %). Les incidences étaient de 69,1 % pour les événements hémorragiques, 67,2 % pour les événements hémorragiques non graves 5,6 % pour les événements hémorragiques graves et de 0 % pour les hémorragies ayant entraîné l'arrêt du traitement. L'incidence d'hémorragies fatales était de 2,1 %. Des événements hémorragiques graves ou fatals, y compris des hémorragies du système nerveux central (SNC) fatales, associées à une thrombopénie sévère, ont été observés chez des patients traités par Vyxeos (voir rubrique 4.4).

##### *Cardiotoxicité*

Des cardiotoxicités ont été observées dans les études cliniques de Vyxeos. Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient une diminution de la fraction d'éjection et une insuffisance cardiaque congestive. La cardiotoxicité est un risque connu du traitement par des anthracyclines. Les incidences étaient de 72,0 % pour tous les événements de cardiotoxicité, 68,5 % pour les événements de cardiotoxicité non graves, 9,1 % pour les événements de cardiotoxicité graves et 0,5 % pour les événements de cardiotoxicité ayant entraîné l'arrêt du traitement. L'incidence d'événements de

cardiotoxicité fatale était de 0,5 %. Un arrêt cardiaque a été rapporté comme événement fatal ; le patient présentait une thrombopénie et une neutropénie qui ont contribué à l'arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4).

#### *Hypersensibilité*

Les réactions d'hypersensibilité étaient des EI très fréquents dans les études cliniques de Vyxeos. La réaction d'hypersensibilité la plus fréquemment rapportée était un rash et la majorité des cas n'était pas grave (38,9 %). Les incidences étaient de 66,9 % pour tous les événements d'hypersensibilité, 66,4 % pour les événements d'hypersensibilité non graves, dont 38,9 % étaient un rash, 1,1 % pour les événements d'hypersensibilité graves et de 0 % pour les événements d'hypersensibilité ayant entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'expérience spécifique de la prise en charge d'un surdosage chez des patients. En cas de surdosage, une exacerbation des effets indésirables associés à Vyxeos est prévisible et des mesures appropriées (incluant anti-infectieux, transfusions (CGR et plaquettes), facteurs de croissance et soins intensifs, si nécessaire) doivent être mises en place jusqu'à ce que le patient récupère. Le patient doit être étroitement surveillé au cours du temps pour détecter des signes de cardiotoxicité et instaurer un traitement symptomatique approprié s'il est cliniquement indiqué.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres antinéoplasiques, associations d'antineoplasiques, Code ATC : L01XY01.

#### Mécanisme d'action

Vyxeos est une formulation liposomale d'une association fixe de daunorubicine et de cytarabine selon un ratio molaire 1:5. Il a été observé *in vitro* et *in vivo* que le ratio molaire synergique 1:5 maximise l'activité antitumorale dans la LAM.

La daunorubicine exerce une action antimitotique et cytotoxique en formant des complexes avec l'ADN, en inhibant l'activité de la topoisomérase II et de l'ADN polymérase, en agissant sur la régulation de l'expression génique et en formant des radicaux libres provoquant des lésions de l'ADN.

La cytarabine est un agent antinéoplasique spécifique à une phase du cycle cellulaire, qui n'agit sur les cellules que pendant la phase S de division cellulaire. Dans la cellule, la cytarabine est transformée en cytarabine-5-triphosphate (ara-CTP) qui est le métabolite actif. Le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, mais il semble que l'ara-CTP agit essentiellement par inhibition de la synthèse d'ADN. L'incorporation dans l'ADN et l'ARN peut également contribuer à la cytotoxicité de la cytarabine. La cytarabine est cytotoxique dans les cultures de cellules de mammifères.

Les liposomes de Vyxeos ont une demi-vie plasmatique prolongée après une perfusion intraveineuse, plus de 99 % de la daunorubicine et de la cytarabine présentes dans le plasma restent encapsulées dans les liposomes. Vyxeos délivre une combinaison synergique de daunorubicine et de cytarabine dans les cellules leucémiques pendant une durée prolongée. Selon les données chez l'animal, les liposomes de Vyxeos s'accumulent et persistent à une concentration élevée dans la moelle osseuse, où ils sont captés préférentiellement sous forme intacte par les cellules leucémiques par un processus de phagocytose actif. Dans un modèle de leucémie chez la souris, les liposomes sont captés dans une plus

grande mesure par les cellules leucémiques que par les cellules saines de la moelle osseuse. Après l'internalisation, les liposomes de Vyxeos sont dégradés et libèrent la daunorubicine et la cytarabine dans l'environnement intracellulaire, ce qui permet aux substances actives d'exercer leur activité antinéoplasique synergique.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Vyxeos dans le traitement des LAM de mauvais pronostic a été évaluée dans une étude contrôlée.

#### *Étude 301 chez des patients présentant une LAM de mauvais pronostic non préalablement traitée*

L'étude 301 était une étude de phase III de supériorité multicentrique, randomisée en ouvert, double bras, visant à évaluer Vyxeos par rapport à une association standard de cytarabine et daunorubicine (protocole 7+3) chez 309 patients âgés de 60 à 75 ans présentant une LAM de mauvais pronostic non préalablement traitée. Des patients présentant les sous-types de LAM suivants étaient inclus dans l'étude : LAM secondaire à un traitement (LAM-t), LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique (SMD) ou secondaire à une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec antécédents documentés de SMD ou de LMMC avant la transformation en LAM, et LAM *de novo* avec anomalies cytogénétiques associées aux myélodysplasies (selon les critères OMS 2008).

L'étude comportait deux phases : 1) une phase de traitement au cours de laquelle les patients ont reçu jusqu'à deux cycles d'induction et deux cycles de consolidation et 2) une phase de suivi qui débutait 30 jours après le dernier cycle d'induction ou de consolidation et se poursuivait pendant une durée allant jusqu'à 5 ans après la randomisation. Le nombre de cycles d'induction et de consolidations que recevait un patient dépendait de la réponse complète (RC) ou de la réponse complète avec récupération incomplète (RCi) qui était confirmée par le myélogramme. Dans les études cliniques uniquement, Vyxeos 100 unités/m<sup>2</sup>/jour (équivalent à (44 mg /100 mg)/m<sup>2</sup>) était administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes les jours 1, 3 et 5 pour la première induction et les jours 1 et 3 chez les patients ayant besoin d'une seconde induction. Une seconde induction était fortement recommandée chez les patients qui n'avaient pas obtenu de RC ou de RCi pendant le premier cycle d'induction et était obligatoire chez les patients ayant obtenu une diminution supérieure à 50 % du taux de blastes. Un traitement post-rémission par greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) était autorisé, soit à la place de la chimiothérapie de consolidation, soit après celle-ci. Pour les cycles de consolidation, dans les études cliniques uniquement, la dose de Vyxeos était réduite à 65 unités/m<sup>2</sup>/jour (équivalent à (29 mg / 65 mg)/m<sup>2</sup>) les jours 1 et 3. Dans le bras 7+3, lors de la première induction, la cytarabine était administrée à 100 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion continue les jours 1 à 7 et la daunorubicine à 60 mg/m<sup>2</sup>/jour les jours 1, 2 et 3, tandis que pour la seconde induction et les consolidations, la cytarabine était administrée les jours 1 à 5 et la daunorubicine les jours 1 et 2.

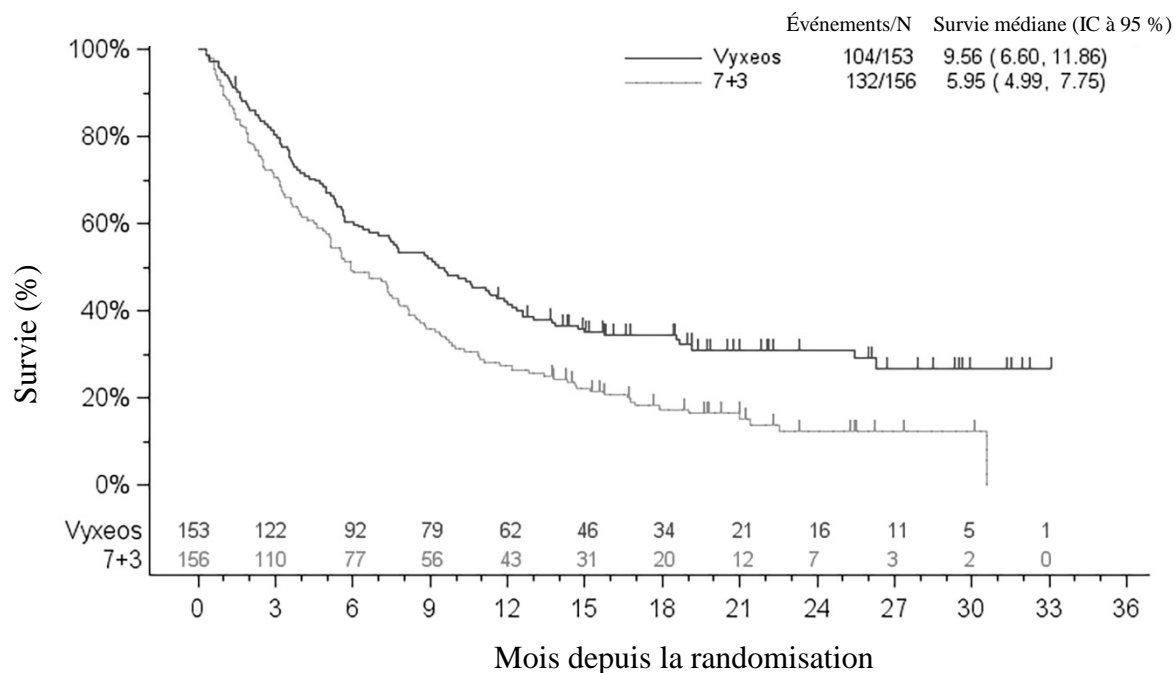
Dans l'étude, 153 patients ont été randomisés dans le bras Vyxeos et 156 patients dans le bras comparateur 7+3. L'âge médian des patients randomisés était de 68 ans (60 à 75 ans), 61 % étaient des hommes et 88 % avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Lors de l'inclusion, 20 % présentaient une LAM-t, 54 % une LAM avec antécédents d'hémopathies et 25 % une LAM *de novo* avec anomalies cytogénétiques associées aux myélodysplasies ; 34 % avaient été traités antérieurement par un agent hypométhylant pour un SMD ; 54 % des patients avaient un caryotype défavorable.

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient généralement comparables entre les bras de l'étude. La mutation FLT3 avait été identifiée chez 15 % (43/279) des patients testés et la mutation NPM1 chez 9 % (25/283) des patients.

Le critère principal de l'étude était la survie globale, mesurée de la date de randomisation jusqu'au décès pour toutes causes. Dans la population ITT, Vyxeos a montré une supériorité en termes de survie globale par rapport au bras 7+3 (figure 1). La survie médiane dans le bras Vyxeos a été de 9,56 mois versus 5,95 mois dans le bras 7+3 (RR = 0,69 ; IC à 95 % : 0,52 - 0,90 ; p = 0,005 [test du log-rank bilatéral]).

Le taux global de GCSH était de 34 % (52/153) dans le bras Vyxeos et de 25 % (39/156) dans le bras comparateur.

**Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, population ITT**



**Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude 301**

	<b>VYXEOS</b> N = 153	<b>7+3</b> N = 156
<b>Survie globale</b>		
Survie médiane, mois (IC à 95 %)	9,56 (6,60 ; 11,86)	5,95 (4,99 ; 7,75)
Risque Relatif (IC à 95 %)	0,69 (0,52 ; 0,90)	
Valeur p (test bilatéral) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Survie sans événement</b>		
Survie médiane, mois (IC à 95 %)	2,53 (2,07 ; 4,99)	1,31 (1,08 ; 1,64)
Risque Relatif (IC à 95 %)	0,74 (0,58 ; 0,96)	
Valeur p (test bilatéral) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Taux de réponse complète</b>		
RC, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds Ratio (IC à 95 %)	1,69 (1,03 ; 2,78)	
Valeur p (test bilatéral) <sup>b</sup>	0,040	
RC + RCi, n %	73 (48)	52 (33)
Odds Ratio (IC à 95 %)	1,77 (1,11 ; 2,81)	
Valeur p (test bilatéral) <sup>b</sup>	0,016	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération incomplète.

<sup>a</sup> Valeur p selon un test du log-rank avec stratification en fonction de l'âge et du sous-type de LAM.

<sup>b</sup> Valeur p selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification en fonction de l'âge et du sous-type de LAM.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vyxeos dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de LAM (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine administrées sous forme de Vyxeos a été étudiée chez des patients adultes recevant une dose de 44 mg/m<sup>2</sup> de daunorubicine et de 100 mg/m<sup>2</sup> de cytarabine en perfusion intraveineuse de 90 minutes les jours 1, 3 et 5. La pharmacocinétique de chaque substance active était basée sur les concentrations plasmatiques totales (c'est-à-dire substance active encapsulée et non encapsulée). Après la dose administrée le jour 5, la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) moyenne (coefficient de variation [CV]) était de 26,0 mcg/mL (32,7 %) pour la daunorubicine et de 62,2 mcg/mL (33,7 %) pour la cytarabine. L'aire sous la courbe (ASC) moyenne (CV) pendant un intervalle posologique était de 637 mcg.h/mL (38,4 %) pour la daunorubicine et de 1 900 mcg.h/mL (44,3 %) pour la cytarabine.

Lorsque la daunorubicine et la cytarabine sont administrées sous forme de composants de Vyxeos, les liposomes contrôlent leur distribution tissulaire et leur vitesse d'élimination ; par conséquent, alors que les formulations non liposomales ont une clairance (CL), un volume de distribution (V) et une demi-vie terminale (t<sub>1/2</sub>) notablement différents, ces paramètres convergent avec Vyxeos.

Le coefficient d'accumulation était de 1,3 pour la daunorubicine et de 1,4 pour la cytarabine. Il n'a pas été mis en évidence de cinétique dépendante du temps ou d'écarts majeurs de la linéarité dans l'éventail de doses de (1,3 mg / 3 mg)/m<sup>2</sup> à (59 mg / 134 mg)/m<sup>2</sup> (0,03 à 1,3 fois la posologie recommandée autorisée).

### Distribution

Le volume de distribution (CV %) de la daunorubicine est de 6,6 L (36,8 %) et celui de la cytarabine est de 7,1 L (49,2 %). La liaison aux protéines plasmatiques n'a pas été étudiée.

### Métabolisme et biotransformation

De même que la daunorubicine et la cytarabine non liposomales, après leur libération à partir des liposomes de Vyxeos, la daunorubicine et la cytarabine sont fortement métabolisées dans l'organisme. La daunorubicine est principalement catalysée par des aldo-céto réductases et carbonyl réductases hépatiques et non hépatiques pour former le métabolite actif daunorubicinol. La cytarabine est métabolisée par la cytidine désaminase pour former le métabolite inactif 1-β-D-arabinofuranosyluracile (AraU). Contrairement à la daunorubicine et la cytarabine non liposomales qui sont rapidement transformées en leurs métabolites respectifs, la daunorubicine et la cytarabine après l'administration de Vyxeos sont des bases libres encapsulées dans les liposomes. Les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps déterminées chez 13 à 26 patients ayant reçu Vyxeos 100 unités/m<sup>2</sup> (équivalent à 44 mg/m<sup>2</sup> de daunorubicine et 100 mg/m<sup>2</sup> de cytarabine) les jours 1, 3 et 5 montrent que le rapport moyen des ASC<sub>last</sub> métabolite/molécule mère était de 1,79 % pour le daunorubicinol et la daunorubicine et de 3,22 % pour l'AraU et la cytarabine respectivement, ce qui est plus faible que les valeurs généralement rapportées pour les produits en formulation non liposomale, environ 40 à 60 % pour le rapport daunorubicinol/daunorubicine et environ 80 % pour le rapport AraU/cytarabine. Les pourcentages plus faibles des rapports métabolites/molécules mères après l'administration de Vyxeos indiquent que la plupart de la daunorubicine et de la cytarabine en circulation est piégée dans les liposomes de Vyxeos, où elles sont inaccessibles aux enzymes de dégradation de ces produits.

### Élimination

Vyxeos a une demi-vie prolongée (CV %) de 31,5 heures (28,5 %) pour la daunorubicine et de 40,4 heures (24,2 %) pour la cytarabine, plus de 99 % de la daunorubicine et de la cytarabine présentes

dans le plasma restant encapsulés dans les liposomes. La clairance (CV %) est de 0,16 L/h (53,3 %) pour la daunorubicine et de 0,13 L/h (60,2 %) pour la cytarabine.

L'élimination urinaire de daunorubicine et de daunorubicinol représente 9 % de la dose de daunorubicine administrée et celle de cytarabine et d'AraU représente 71 % de la dose de cytarabine administrée.

#### Populations particulières

L'âge, le sexe, la race, le poids, l'indice de masse corporelle et la numération leucocytaire n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à la daunorubicine ou à la cytarabine totales après ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle.

#### *Population pédiatrique*

Les données pharmacocinétiques recueillies chez les enfants et adolescents sont insuffisantes pour tirer des conclusions.

#### *Population gériatrique*

La pharmacocinétique de Vyxeos chez les patients âgés de plus de 85 ans n'a pas encore été évaluée. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine totales n'était pas modifiée chez les patients ayant une bilirubinémie  $\leq 50 \mu\text{mol/L}$ . La pharmacocinétique chez les patients ayant une bilirubinémie  $> 50 \mu\text{mol/L}$  n'est pas connue.

#### *Insuffisance rénale*

Une analyse pharmacocinétique de la population utilisant les données d'études cliniques n'a pas montré de différence significative de la clairance de la daunorubicine ou de la cytarabine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (légère : clairance de la créatinine [ClCr] de  $60 \text{ mL/min} \geq \text{à} \leq 89 \text{ mL/min}$ , modérée : ClCr de  $\geq 30 \text{ mL/min} \geq \text{à} \leq 59 \text{ mL/min}$ ) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale à l'inclusion (ClCr  $\geq 90 \text{ mL/min}$ ). Les effets potentiels de l'insuffisance rénale sévère (ClCr de  $15 \text{ mL/min} \geq \text{à} \leq 29 \text{ mL/min}$ , C-G) et de l'insuffisance rénale terminale sur la pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine administrées sous forme de Vyxeos ne sont pas connus (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La toxicité à doses répétées de Vyxeos a été évaluée dans des études de toxicologie avec administration en perfusion intraveineuse pendant deux cycles et une période de récupération de 28 jours chez le rat et le chien. Les effets indésirables de Vyxeos sont survenus à toutes les doses testées (marges de sécurité faibles à nulle sur la base des expositions systémiques); ils concordaient généralement avec les effets indésirables connus de la daunorubicine et/ou de la cytarabine non liposomales et consistaient essentiellement en toxicités gastro-intestinales et hématologiques. Bien que des paramètres concernant le système nerveux central (SNC) et le système cardiovasculaire aient été inclus dans ces études de toxicologie, du fait de la morbidité et de la mortalité observées, les données étaient insuffisantes pour obtenir une évaluation exhaustive de la pharmacologie de sécurité de Vyxeos. Vyxeos contient de la daunorubicine, qui est connue pour présenter un potentiel de cardiotoxicité notable et de la cytarabine, qui est connue pour être associée à des toxicités sur le SNC.

Il n'a pas été réalisé d'étude de cancérogenèse, de mutagenèse et de toxicité sur la reproduction avec Vyxeos.

Bien que la cytarabine ne soit pas cancérogène, la daunorubicine est un cancérogène possible; par conséquent, Vyxeos peut avoir un potentiel cancérogène. La daunorubicine et la cytarabine sont toutes deux génotoxiques; par conséquent, Vyxeos peut avoir un potentiel génotoxique.

Une incidence élevée de tumeurs mammaires a été observée environ 120 jours après l'administration d'une dose intraveineuse unique de daunorubicine chez le rat (représentant environ 1,7 fois la dose recommandée chez l'homme en mg/m<sup>2</sup>). La daunorubicine était mutagène dans les essais *in vitro* (test d'Ames, essai sur cellules V79 de hamster) et clastogène dans les essais *in vitro* (sur lymphoblastes humains CCRF-CEM) et *in vivo* (essai d'échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse de souris).

La cytarabine était mutagène dans les essais *in vitro* et clastogène dans les essais *in vitro* (essais d'aberrations chromosomiques et d'échange de chromatides sœurs sur leucocytes humains) et *in vivo* (essais d'aberrations chromosomiques et d'échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse de rongeur, test des micronoyaux chez la souris). *In vitro*, la cytarabine a provoqué la transformation de cellules embryonnaires de hamster et de cellules H43 de rat.

La cytarabine était clastogène sur les cellules en méiose.

La cytarabine et la daunorubicine, testées séparément, ont eu des effets tératogènes et embryotoxiques dans les études chez l'animal. De plus, la daunorubicine a provoqué une atrophie testiculaire et une aplasie totale des spermatocytes dans les tubes séminifères chez le chien et la cytarabine a entraîné des anomalies de la tête des spermatozoïdes chez la souris. Une dose unique de cytarabine administrée chez des rates au jour 14 de gestation a entraîné une diminution de la taille du cerveau prénatale et postnatale et une altération permanente de la capacité d'apprentissage.

#### Évaluation du risque environnemental (ERE)

L'évaluation du risque environnemental a montré que Vyxeos ne devrait pas avoir de potentiel de persistance, bioaccumulation ou toxicité sur l'environnement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Distéaroylphosphatidylcholine  
Distéaroylphosphatidylglycérol  
Cholestérol  
Gluconate de cuivre  
Trolamine (pour l'ajustement du pH)  
Saccharose

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacons non ouverts

2 ans.

#### Stabilité de la solution reconstituée dans le flacon

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 4 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C lorsque les flacons sont conservés en position verticale. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution prévient le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### Stabilité de la solution diluée pour perfusion



La stabilité de la solution diluée a été démontrée pendant 4 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution prévient le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. À conserver en position verticale.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 50 mL (verre de type 1) muni d'un bouchon (en caoutchouc chlorobutyle) et d'une capsule (en aluminium) contenant 44 mg de daunorubicine et 100 mg de cytarabine.

Chaque boîte contient 1 flacon, 2 flacons ou 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Vyxeos est un médicament cytotoxique. Les procédures de manipulation et d'élimination applicables doivent être suivies. Le produit est à usage unique. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les agents cytotoxiques.

Instructions pour la préparation :

- Déterminer la dose et le nombre de flacons de Vyxeos en fonction de la surface corporelle (SC) du patient comme il est indiqué à la rubrique 4.2.
- Sortir le nombre approprié de flacons de Vyxeos du réfrigérateur et les laisser arriver à température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant 30 minutes.
- Reconstituer ensuite chaque flacon avec 19 mL d'eau pour préparations injectables en utilisant une seringue de 20 mL et régler immédiatement ensuite un minuteur sur 5 minutes.
- Faire tourner avec précaution le contenu du flacon pendant 5 minutes tout en retournant doucement le flacon toutes les 30 secondes.
- Ne pas chauffer, ni mélanger dans un agitateur vortex, ni agiter vigoureusement.
- Après reconstitution, laisser reposer la solution pendant 15 minutes.
- Le produit reconstitué doit se présenter sous forme de dispersion homogène violette opaque, pratiquement sans particules visibles.
- Si la solution reconstituée n'est pas diluée immédiatement dans une poche à perfusion, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum.
- Calculer le volume de solution reconstituée de Vyxeos nécessaire en utilisant la formule suivante :  
[volume nécessaire (mL) = dose de daunorubicine (mg/m<sup>2</sup>) x SC du patient (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/mL)].  
La concentration de la solution reconstituée est de 44 mg/20 mL (2,2 mg/mL) de daunorubicine et 100 mg/20 mL (5 mg/mL) de cytarabine.
- Retourner doucement chaque flacon 5 fois avant de prélever la solution reconstituée pour la dilution.
- En utilisant une technique aseptique, prélever le volume calculé de solution de Vyxeos reconstituée à partir du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile et le transférer dans une poche à perfusion contenant 500 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

(9 mg/mL) ou de glucose à 5 %. Il peut rester un peu de solution dans le flacon. Éliminer toute solution non utilisée.

- Retourner doucement la poche pour mélanger la solution. Après dilution de la solution reconstituée, le produit se présente sous forme de dispersion homogène translucide de couleur violet foncé.
- Si la solution pour perfusion diluée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum.
- Une fois sortie du réfrigérateur, retourner doucement la poche pour mélanger la solution.

#### Instructions pour l'administration

- Ne pas mélanger ou administrer Vyxeos en même temps que d'autres médicaments.
- Administrer Vyxeos en perfusion intraveineuse continue de 90 minutes par un cathéter veineux central ou un cathéter central inséré par voie périphérique à l'aide d'une pompe à perfusion. **Ne pas utiliser de filtre en ligne.**
- Après l'administration, rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement en raison de ses activités cytotoxiques et antimétaboliques, susceptibles d'induire des effets éventuels sur la reproduction. Tous les matériels utilisés pour la dilution et l'administration doivent être éliminés conformément aux procédures locales relatives à l'élimination des agents antinéoplasiques. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les agents cytotoxiques.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1308/001 1 flacon  
EU/1/18/1308/002 2 flacons  
EU/1/18/1308/003 5 flacons

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23 août 2018

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.