

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyxeos 44 mg/100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 44 mg daunorubicine en 100 mg cytarabine.

Na reconstitutie bevat de oplossing 2,2 mg/ml daunorubicine en 5 mg/ml cytarabine, ingekapseld in liposomen in een vaste combinatie met een molaire verhouding van 1:5.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Paarse, gevriesdroogde massa.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vyxeos is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met nieuw gediagnosticeerde, behandelingsgerelateerde acute myeloïde leukemie (t-AML) of AML met myelodysplasiegerelateerde veranderingen (AML-MRC).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Vyxeos moet opgestart en gecontroleerd worden onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van chemotherapeutica.

Vyxeos heeft een andere dosering dan daunorubicine voor injectie en cytarabine voor injectie en mag niet onderling verwisseld worden met andere producten die daunorubicine en/of cytarabine bevatten (zie rubriek 4.4).

Dosering

De dosering van Vyxeos is gebaseerd op de lichaamsoppervlakte (BSA) van de patiënt volgens het volgende schema:

Behandeling	Doseringsschema
Eerste inductie	44 mg/m ² daunorubicine en 100 mg/m ² cytarabine op dag 1, 3 en 5
Tweede inductie	44 mg/m ² daunorubicine en 100 mg/m ² cytarabine op dag 1 en 3
Consolidatie	29 mg/m ² daunorubicine en 65 mg/m ² cytarabine op dag 1 en 3

Aanbevolen doseringsschema voor inductie van remissie

Het aanbevolen doseringsschema van Vyxeos 44 mg/100 mg/m², intraveneus toegediend gedurende 90 minuten:

- op dag 1, 3 en 5 als eerste kuur van inductietherapie.
- op dag 1 en 3 als vervolgkuur van inductietherapie, indien nodig.

Een vervolgkuur van inductie kan toegediend worden bij patiënten die geen ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit vertonen. Om beenmerg met een normaal voorkomen te bereiken, kan meer dan één inductiekuur nodig zijn. De beoordeling van het beenmerg na herstel van de eerdere kuur met inductietherapie bepaalt of een verdere inductiekuur nodig is. De behandeling moet worden voortgezet zolang de patiënt er baat bij heeft of totdat ziekteprogressie optreedt, met een maximum van 2 inductiekuren.

Aanbevolen doseringsschema voor consolidatie

De eerste consolidatiecyclus moet 5 tot 8 weken na aanvang van de laatste inductie toegediend worden.

Het aanbevolen doseringsschema van Vyxeos is 29 mg/65 mg/m², intraveneus toegediend gedurende 90 minuten:

- op dag 1 en 3 als vervolgkuur van consolidatietherapie, indien nodig.

Consolidatietherapie wordt aanbevolen voor patiënten die remissie bereiken met een absolute neutrofielentelling > 500/μl en een trombocytentelling van meer dan 50.000/μl en bij wie geen sprake is van onaanvaardbare toxiciteit. Een vervolgkuur van consolidatie kan toegediend worden bij patiënten die geen ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit vertonen binnen 5 tot 8 weken na aanvang van de eerste consolidatie. De behandeling moet worden voortgezet zolang de patiënt er baat bij heeft of totdat ziekteprogressie optreedt, met een maximum van 2 consolidatiekuren.

Aanbevolen dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Patiënten moeten gecontroleerd worden op hematologische respons en toxiciteiten.

De toediening moet, indien nodig, uitgesteld of definitief stopgezet worden, zoals hieronder beschreven staat.

Patiënten kunnen premedicatie krijgen tegen misselijkheid en braken. Voordat met Vyxeos gestart wordt, moet een anti-hyperurikemische behandeling worden overwogen (bijv. allopurinol).

Overgevoeligheid

Bij lichte overgevoeligheidssymptomen (bijv. lichte vorm van overmatig blozen, rash, pruritus) moet de behandeling worden stopgezet en de patiënt onder toezicht worden gehouden, met bewaking van de vitale functies. Wanneer de symptomen verdwenen zijn, moet de behandeling langzaam worden hervat door de infusiesnelheid te halveren en intraveneus difenhydramine (20 – 25 mg) en intraveneus dexamethason (10 mg) moeten worden toegediend.

Bij matige overgevoeligheidssymptomen (bijv. matige rash, overmatig blozen, lichte dyspneu, ongemak op de borst) moet de behandeling worden stopgezet. Intraveneus difenhydramine (20 – 25 mg of equivalent) en intraveneus dexamethason (10 mg) moeten worden toegediend. De infusie mag niet worden hervat. Wanneer de patiënt opnieuw wordt behandeld, moet Vyxeos met dezelfde dosis en snelheid en met premedicatie worden gegeven.

Bij ernstige/levensbedreigende overgevoeligheidssymptomen (bijv. hypotensie waarvoor behandeling met vasopressoren is vereist, angio-oedeem, respiratoire distress waarvoor behandeling met bronchodilatoria is vereist, gegeneraliseerde urticaria) moet de behandeling worden stopgezet. Intraveneus difenhydramine (20 – 25 mg) en dexamethason (10 mg) moeten worden toegediend en, indien aangewezen, moeten een epinefrine (adrenaline) of bronchodilatoria worden toegevoegd. De infusie niet hervatten en de patiënt niet opnieuw behandelen. De behandeling met Vyxeos moet

definitief worden stopgezet. Patiënten moeten gecontroleerd worden totdat de symptomen verdwenen zijn (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Vergeten dosis

Als er een geplande dosis Vyxeos wordt overgeslagen, moet de dosis zo snel mogelijk toegediend worden en het doseringsschema dienovereenkomstig aangepast, waarbij het behandelingsinterval behouden blijft.

Cardiotoxiciteit

Het wordt aanbevolen om voor aanvang van de behandeling de hartfunctie te beoordelen, vooral bij patiënten met een hoog risico op cardiotoxiciteit. De behandeling met Vyxeos moet worden stopgezet bij patiënten die klachten of verschijnselen van cardiomyopathie ontwikkelen, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte (creatinineklaring [CrCL] 60 ml/min tot 89 ml/min volgens de cockcroft-gaultformule [C-G]) of matige (CrCL 30 ml/min tot 59 ml/min) nierfunctiestoornis. Er is geen ervaring met Vyxeos bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 ml/min tot 29 ml/min) of nierfalen. Vyxeos mag alleen worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis als de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een bilirubinegehalte lager dan of gelijk aan 50 µmol/l. Er is geen ervaring met Vyxeos bij patiënten met leverfunctiestoornis die resulteert in een bilirubinegehalte hoger dan 50 µmol/l. Vyxeos mag alleen worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis als de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vyxeos bij kinderen in de leeftijd van 0 – 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Vyxeos is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het mag niet toegediend worden via intramusculaire, intrathecale of subcutane weg.

Vyxeos wordt toegediend via intraveneuze infusie gedurende 90 minuten. Men dient ervoor te zorgen dat er geen extravasatie optreedt om het risico op weefselnecrose te voorkomen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Andere producten die daunorubicine en/of cytarabine bevatten

Vyxeos mag niet worden vervangen door of afgewisseld met andere geneesmiddelen die daunorubicine of cytarabine bevatten. Wegens aanzienlijke verschillen in de farmacokinetische parameters zijn de aanbevolen dosering en doseringsschema's voor Vyxeos anders dan die voor daunorubicinehydrochloride voor injectie, cytarabine voor injectie, liposomale daunorubicinecitraat

voor injectie en liposomale cytarabine voor injectie. De naam en dosering van het geneesmiddel moeten voorafgaand aan toediening worden gecontroleerd om doseringsfouten te vermijden.

Ernstige myelosuppressie

Er is melding gemaakt van ernstige myelosuppressie (waaronder fatale infecties en hemorragische voorvallen) bij patiënten na toediening van een therapeutische dosis Vyxeos. Ernstige of fatale hemorragische voorvallen, waaronder fatale bloedingen in het centraal zenuwstelsel (CZS), met ernstige trombocytopenie zijn opgetreden bij patiënten die met Vyxeos behandeld werden. In de uitgangssituatie moeten bloedtellingen worden uitgevoerd en tijdens de behandeling met Vyxeos moeten patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden op mogelijke klinische complicaties van myelosuppressie. Wegens de lange plasmahalfwaardetijd van Vyxeos kan het herstel van de absolute neutrofielentelling en trombocyten langer duren en kan aanvullende monitoring nodig zijn.

Tijdens de periode van diepe neutropenie kunnen profylactische ontstekingsremmers (waaronder antibacteriële, antivirale, antifungale middelen) worden toegediend totdat de absolute neutrofielentelling weer gestegen is naar 500/ul of hoger. In geval van myelosuppressieve complicaties moeten gepaste ondersteunende maatregelen worden genomen, bijv. ontstekingsremmers, koloniestimulerende factoren, transfusies. De bloedtellingen moeten regelmatig gecontroleerd worden totdat er sprake is van herstel (zie rubriek 4.8).

Cardiotoxiciteit

Cardiotoxiciteit is een bekend risico van behandeling met een antracycline. Eerdere behandeling met antracyclines (waaronder patiënten die in het verleden de aanbevolen maximale cumulatieve doses doxorubicine of daunorubicinehydrochloride kregen toegediend), vooraf bestaande hartziekte (waaronder verminderde hartfunctie), eerdere radiotherapie van het mediastinum of gelijktijdig gebruik van cardiotoxische producten kunnen het risico op door daunorubicine geïnduceerde cardiotoxiciteit verhogen.

Totale cumulatieve doses niet-liposomaal daunorubicine hoger dan 550 mg/m² zijn in verband gebracht met een verhoogde incidentie van congestief hartfalen veroorzaakt door de behandeling. Deze grens blijkt lager te zijn (400 mg/m²) bij patiënten die radiotherapie van het mediastinum kregen. Er is geen verband vastgesteld tussen een cumulatieve dosis Vyxeos en het risico op cardiotoxiciteit. De totale cumulatieve blootstelling aan daunorubicine wordt in de tabel hieronder weergegeven.

Tabel 1: Cumulatieve blootstelling aan daunorubicine per kuur met Vyxeos

Behandeling	Daunorubicine per dosis	Aantal doses per kuur	Daunorubicine per kuur
Eerste inductie	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Tweede inductie	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Elke consolidatie	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Het wordt aanbevolen om in de uitgangssituatie een cardiologisch onderzoek uit te voeren met een electrocardiogram (ECG) en hartfunctiescintigrafie (MUGA-scan) of echocardiografie (ECHO), vooral bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde cardiotoxiciteit. De hartfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

De behandeling met Vyxeos moet worden stopgezet bij patiënten met een verminderde hartfunctie, tenzij het voordeel van het opstarten of voortzetten van de behandeling opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Zwangerschapswaarschuwing/vrouwen die zwanger kunnen worden

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens de behandeling met Vyxeos zwangerschap te vermijden. Mannelijke patiënten en vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve

anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis Vyxeos (zie rubriek 4.6).

Overgevoeligheidsreacties

Er is melding gemaakt van ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, met daunorubicine en cytarabine.

Bij matige overgevoeligheidssymptomen (bijv. matige rash, overmatig blozen, lichte dyspneu, ongemak op de borst) moet de behandeling worden stopgezet. Intraveneus difenhydramine (20 – 25 mg of equivalent) en intraveneus dexamethason (10 mg) moeten worden toegediend. De infusie mag niet worden hervat. Wanneer de patiënt opnieuw wordt behandeld, moet Vyxeos met dezelfde dosis en snelheid en met premedicatie worden gegeven.

Bij ernstige/levensbedreigende overgevoeligheidssymptomen (bijv. hypotensie waarvoor behandeling met vasopressoren is vereist, angio-oedeem, respiratoire distress waarvoor behandeling met bronchodilatantia is vereist, gegeneraliseerde urticaria) moet de behandeling worden stopgezet. Intraveneus difenhydramine (20 – 25 mg) en dexamethason (10 mg) moeten worden toegediend en, indien aangewezen, moeten een epinefrine (adrenaline) of bronchodilatantia worden toegevoegd. De infusie niet hervatten en de patiënt niet opnieuw behandelen. De behandeling met Vyxeos moet definitief worden stopgezet. Patiënten moeten gecontroleerd worden totdat de symptomen verdwenen zijn (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Weefselnecrose

Daunorubicine is in verband gebracht met lokale weefselnecrose op de plaats van extravasatie van het geneesmiddel. In klinisch onderzoek met Vyxeos trad één voorval van extravasatie op, maar er werd geen necrose waargenomen. Men dient ervoor te zorgen dat er geen extravasatie van het geneesmiddel optreedt tijdens de toediening van Vyxeos. Vyxeos mag uitsluitend intraveneus worden toegediend. Niet toedienen via intramusculaire, intrathecale of subcutane weg (zie rubriek 4.2).

Beoordeling van lever- en nierfunctie

Lever- of nierfunctiestoornis kan het risico op toxiciteit dat gepaard gaat met het gebruik van daunorubicine en cytarabine verhogen. Het wordt aanbevolen om de lever- en nierfunctie te beoordelen met behulp van conventionele klinische laboratoriumonderzoeken vóór toediening van Vyxeos en regelmatig tijdens de behandeling. Er is geen ervaring met Vyxeos bij patiënten met in de uitgangssituatie een serumbilirubinegehalte hoger dan 50 µmol/l, ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) of nierfalen. Vyxeos mag alleen worden gebruikt bij patiënten met ernstige lever- en/of nierfunctiestoornis als de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumonderzoeken

Vyxeos kan hyperurikemie veroorzaken als gevolg van de snelle lysis van leukemiecellen. Het urinezuurgehalte in het bloed moet worden gecontroleerd en er moet een gepaste behandeling worden ingesteld indien er sprake is van hyperurikemie.

Voorgeschiedenis van de ziekte van Wilson of andere kopergerelateerde aandoeningen

Elke injectieflacon bevat 100 mg kopergluconaat, overeenkomend met 14 mg elementair koper. Vyxeos mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van de ziekte van Wilson of een andere kopergerelateerde aandoening wanneer de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 6.1). Zet de behandeling met Vyxeos stop bij patiënten met klachten of verschijnselen van acute kopertoxiciteit.

Effecten van immunosuppressiva/verhoogde gevoeligheid voor infecties

Bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn door chemotherapeutica kan de toediening van levende of levend verzwakte vaccins tot ernstige of fatale infecties leiden. Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die Vyxeos krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend hoewel de respons op dergelijke vaccins verminderd kan zijn.

Gastro-intestinale mucositis en diarree

Men dient rekening te houden met het feit dat de absorptie van gelijktijdige orale geneesmiddelen in grote mate kan worden beïnvloed door gastro-intestinale mucositis en/of diarree die vaak optreden in combinatie met intensieve chemotherapie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Vyxeos. Verwacht wordt dat de toediening van daunorubicine en cytarabine in de liposomale formulering van Vyxeos de kans op interacties verkleint omdat de systemische, vrije geneesmiddelconcentraties van daunorubicine en cytarabine veel lager zijn dan bij toediening van de niet-liposomale formulering.

Cardiotoxische middelen

Gelijktijdig gebruik van cardiotoxische middelen kan het risico op cardiotoxiciteit verhogen. Het gebruik van Vyxeos bij patiënten die eerder met doxorubicine zijn behandeld, verhoogt het risico op cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4). Vyxeos mag alleen worden toegediend in combinatie met andere cardiotoxische middelen wanneer de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd.

Hepatotoxische middelen

Hepatotoxische geneesmiddelen kunnen de leverfunctie verminderen en de toxiciteit verhogen. Aangezien daunorubicine door de lever wordt gemetaboliseerd, kunnen veranderingen in de leverfunctie die veroorzaakt worden door gelijktijdige behandelingen het metabolisme, de farmacokinetiek, de therapeutische werkzaamheid en/of de toxiciteit van Vyxeos beïnvloeden (zie rubriek 5.2). De leverfunctie moet vaker worden gecontroleerd wanneer Vyxeos samen met hepatotoxische middelen wordt toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling met Vyxeos. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens hun behandeling of die van hun mannelijke partner. Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen niet behandeld worden totdat zwangerschap is uitgesloten.

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd voordat Vyxeos wordt opgestart. Mannen met een seksuele partner die vruchtbaar is en vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis Vyxeos.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vyxeos bij zwangere vrouwen. Op basis van resultaten van dieronderzoek en het werkingsmechanisme mag Vyxeos niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling noodzakelijk maakt en mogelijk risico voor de foetus rechtvaardigt (zie rubriek 5.3).

Als dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met Vyxeos, moet de vrouw worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus. In elk geval wordt aanbevolen om een cardiologisch onderzoek en bloedtelling uit te voeren bij foetussen en pasgeborenen van moeders die tijdens de zwangerschap behandeld werden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of daunorubicine en cytarabine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de kans op ernstige bijwerkingen van Vyxeos bij kinderen die borstvoeding krijgen, moeten moeders het advies krijgen om de borstvoeding te staken tijdens de behandeling met Vyxeos.

Vruchtbaarheid

Op basis van bevindingen bij dieren is het mogelijk dat behandeling met Vyxeos een nadelig effect heeft op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vyxeos heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is melding gemaakt van vermoeidheid en duizeligheid bij het gebruik van Vyxeos. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren overgevoeligheid waaronder rash (66,9%), febriële neutropenie (63,5%), oedeem (52,3%), diarree/colitis (49,9%), mucositis (49,9%), vermoeidheid (46,4%), skeletspierpijn (44,5%), abdominale pijn (36,3%), verminderde eetlust (33,9%), hoesten (33,9%), hoofdpijn (32,3%), koude rillingen (31,2%), aritmie (30,4%), pyrexie (29,6%), slaapstoornissen (25,1%) en hypotensie (23,7%).

De meest ernstige bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren infectie (58,7%), cardiotoxiciteit (18,7%) en hemorragie (13,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven in de juiste categorie en volgens de hoogste frequentie die werd waargenomen in de klinische hoofdonderzoeken.

- De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Voor de classificatie van bijwerkingen van graad 3 – 5 is er een uitgebreide lijst beschikbaar bij het *National Cancer Institute* (NCI), met name de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Toxiciteit wordt ingedeeld als licht (graad 1), matig (graad 2), ernstig (graad 3) of levensbedreigend (graad 4), met specifieke parameters volgens de betreffende systeem/orgaanklasse. Overlijden (graad 5) wordt voor sommige criteria gebruikt om een dodelijke afloop aan te geven.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek bij patiënten die met Vyxeos behandeld werden (n=375)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen/frequentie (%)	Graad 3 - 5 bijwerkingen/frequentie (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Infectie (78,1)	<u>Zeer vaak</u> Infectie (58,7)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Febriële neutropenie (63,5) <u>Vaak</u> Trombocytopenie (4,5) Neutropenie (3,7) Anemie (3,2)	<u>Zeer vaak</u> Febriële neutropenie (62,4) <u>Vaak</u> Trombocytopenie (3,7) Neutropenie (3,5) Anemie (2,1)
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Overgevoeligheid (waaronder rash) (66,9)	<u>Vaak</u> Overgevoeligheid (waaronder rash) (9,1)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Vaak</u> Tumorlyssyndroom (7,5)	<u>Vaak</u> Tumorlyssyndroom (2,7)
Psychische stoornissen	<u>Zeer vaak</u>	<u>Vaak</u>

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen/frequentie (%)	Graad 3 - 5 bijwerkingen/frequentie (%)
	Slaapstoornissen (25,1) Angst (17,3) Delirium (15,5)	Delirium (2,4) Soms Slaapstoornissen (0,5)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Hoofdpijn (32,3) Duizeligheid (23,2)	Vaak Hoofdpijn (1,1) Soms Duizeligheid (0,8)
Oogaandoeningen	Zeer vaak Gezichtsvermogen afgenomen (10,4)	Soms Gezichtsvermogen afgenomen (0,3)
Hartaandoeningen	Zeer vaak Cardiotoxiciteit (72) Aritmie ^a (30,4) Pijn op de borst (17,6)	Zeer vaak Cardiotoxiciteit (18,7) Vaak Aritmie ^a (4,3) Pijn op de borst (1,9)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak Hemorragie (69,1) Hypotensie (23,7) Hypertensie (17,3)	Zeer vaak Hemorragie (13,1) Vaak Hypertensie (6,9) Hypotensie (4,5)
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Dyspneu (36,5) Hoesten (33,9) Pleurale effusie (13,9)	Zeer vaak Dyspneu (13,1) Soms Pleurale effusie (0,8)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Nausea (51,7) Diarree/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Constipatie (42,7) Abdominale pijn (36,3) Verminderde eetlust (33,9) Braken (27,7) Vaak Dyspepsie (9,6)	Vaak Diarree/colitis (6,1) Abdominale pijn (2,9) Mucositis (2,1) Verminderde eetlust (1,6) Constipatie (1,1) Nausea (1,1) Soms Dyspepsie (0,5) Braken (0,3)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Pruritus (17,3) Hyperhidrose (10,1) Vaak Nachtzweeten (8,3) Alopecia (3,2) Soms Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (0,8)	Soms Hyperhidrose (0,3)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Skeletspierpijn (44,5)	Vaak Skeletspierpijn (5,1)
Nier- en	Zeer vaak	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen/frequentie (%)	Graad 3 - 5 bijwerkingen/frequentie (%)
urine­wegaandoeningen	Nierinsufficiëntie (10,4)	Nierinsufficiëntie (6,4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Oedeem (52,3) Vermoeidheid (46,4) Koude rillingen (31,2) Pyrexie (29,6)	<u>Zeer vaak</u> Vermoeidheid (10,4) <u>Vaak</u> Pyrexie (3,2) Oedeem (2,7) <u>Soms</u> Koude rillingen (0,3)

^a Onder aritmie vallen ook de termen atriumfibrilleren en bradycardie. De vaakst gemelde aritmie was tachycardie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

Wegens de neutropenie die gepaard gaat met Vyxeos, waren infecties van verschillende typen zeer vaak voorkomende bijwerkingen. In de klinische onderzoekspopulatie waren pneumonie, sepsis en bacteriëmie ernstige infecties die het vaakst als bijwerking werden gezien. De incidentie van infecties was 78,1%; de incidentie van niet-ernstige infecties was 73,1%, de incidentie van ernstige infecties was 28,5%; de incidentie van infecties die tot stopzetting leidden, was 0,5%. De incidentie van fatale infecties was 6,9%. De fatale infecties die optraden, waren sepsis en pneumonie (zie rubriek 4.4).

Hemorragie

Wegens de trombocytopenie die gepaard gaat met Vyxeos werd in klinisch onderzoek een verscheidenheid aan hemorragische voorvallen gezien. Het meest voorkomende hemorragische voorval was epistaxis en de meeste voorvallen hiervan werden als niet ernstig beschouwd (29,1%). De incidentie van hemorragische voorvallen was 69,1%; de incidentie van niet-ernstige hemorragische voorvallen was 67,2 %; de incidentie van ernstige hemorragische voorvallen was 5,6%; de incidentie van hemorragie die tot stopzetting leidde, was 0. De incidentie van fatale hemorragie was 2,1%. Bij patiënten die met Vyxeos behandeld werden, zijn ernstige of fatale hemorragische voorvallen, waaronder fatale hemorragieën van het centraal zenuwstelsel (CZS), met ernstige trombocytopenie gezien (zie rubriek 4.4).

Cardiotoxiciteit

In klinisch onderzoek met Vyxeos werd cardiotoxiciteit waargenomen. De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen waren verminderde ejectiefractie en congestief hartfalen. Cardiotoxiciteit is een bekend risico van de behandeling met antracyclines. De incidentie van alle voorvallen van cardiotoxiciteit was 72,0%; de incidentie van niet-ernstige voorvallen van cardiotoxiciteit was 68,5%; de incidentie van ernstige voorvallen van cardiotoxiciteit was 9,1%; de incidentie van cardiotoxiciteit die tot stopzetting leidde, was 0,5%. De incidentie van fatale voorvallen van cardiotoxiciteit was 0,5%. Hartstilstand werd gemeld als een fataal voorval; de patiënt had trombocytopenie en neutropenie, wat bijdroeg aan de hartstilstand (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties waren bijwerkingen die in klinisch onderzoek met Vyxeos zeer vaak voorkwamen. De vaakst gemelde overgevoelighedsreactie was rash en de meeste voorvallen hiervan waren niet-ernstig (38,9%). De incidentie van alle overgevoelighedsreacties was 66,9%; de incidentie van niet-ernstige overgevoelighedsreacties was 66,4% waarvan 38,9% rash; de incidentie van ernstige overgevoelighedsreacties was 1,1%; de frequentie van overgevoeligheid die tot stopzetting leidde, was 0. De frequentie van fatale overgevoelighedsreacties was 0 (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke ervaring met de behandeling van overdosering bij patiënten. In geval van overdosering wordt verwacht dat de bijwerkingen die gepaard gaan met Vyxeos zullen verergeren en moet ondersteunende behandeling worden gegeven (waaronder ontstekingsremmers, bloed- en trombocytentransfusies, koloniestimulerende factoren en intensive care, waar nodig) totdat de patiënt is hersteld. Observeer de patiënt zorgvuldig in de tijd op verschijnselen van cardiotoxiciteit en biedt geschikte ondersteunende behandeling zoals klinisch is aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen, combinaties van antineoplastische middelen, ATC-code: L01XY01.

Werkingsmechanisme

Vyxeos is een liposomale formulering die bestaat uit een vaste combinatie van daunorubicine en cytarabine in een molaire verhouding van 1:5. Deze molaire verhouding van 1:5 blijkt de synergistische antitumoractiviteit *in vitro* en *in vivo* te maximaliseren bij AML.

Daunorubicine heeft een antimitotische en cytotoxische werking die verkregen wordt door de vorming van complexen met DNA, waardoor de werking van topoisomerase II en DNA-polymerase wordt geremd, wat een invloed heeft op de regulering van de genexpressie en waarbij DNA-beschadigende vrije radicalen worden geproduceerd.

Cytarabine is een antineoplastisch middel dat zich op een specifieke fase in de celcyclus richt, waarbij de cellen alleen tijdens de S-fase van de celdeling worden aangetast. Cytarabine wordt intracellulair omgezet in cytarabine-5-trifosfaat (ara-CTP), de actieve metaboliet. Het werkingsmechanisme is niet helemaal duidelijk, maar het blijkt dat ara-CTP voornamelijk werkzaam is door remming van de DNA-synthese. De opname in DNA en RNA kan ook bijdragen aan de cytotoxiciteit van cytarabine. Cytarabine is cytotoxisch voor woekerende zoogdiercellen op kweek.

Na intraveneuze infusie vertonen de liposomen van Vyxeos een verlengde plasmahalftwaardetijd, waarbij meer dan 99% van daunorubicine en cytarabine in het plasma ingekapseld blijft in de liposomen. Vyxeos levert gedurende lange tijd een synergistische combinatie van daunorubicine en cytarabine af aan leukemiecellen. Op basis van gegevens bij dieren hopen de Vyxeos-liposomen zich op en blijven in een hoge concentratie aanwezig in het beenmerg, waar ze bij voorkeur intact worden opgenomen door leukemiecellen in een actief 'engulfment'-proces. Bij muizen met leukemie worden de liposomen in grotere mate opgenomen door leukemiecellen dan door normale beenmergcellen. Na internalisatie worden de Vyxeos-liposomen afgebroken waarbij daunorubicine en cytarabine in de intracellulaire omgeving vrijkomen, waarna de geneesmiddelen in staat zijn om hun synergistische antineoplastische werking uit te oefenen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Vyxeos bij de behandeling van hoog-risico AML werd onderzocht in 1 gecontroleerd onderzoek.

Onderzoek 301 bij patiënten met onbehandelde hoog-risico AML

Onderzoek 301 was een fase 3-, gerandomiseerd, multicentrisch, open-label, superioriteitsonderzoek met parallelle groepen waarin Vyxeos werd beoordeeld ten opzichte van een standaard combinatie van cytarabine en daunorubicine (7+3) bij 309 patiënten in de leeftijd van 60 tot 75 jaar met onbehandelde hoog-risico AML. Patiënten met de volgende AML-subtypen werden in het onderzoek opgenomen:

behandelingsgerelateerde AML (t-AML), myelodysplastisch syndroom AML (MDS-AML) en chronische myelomonocyttaire leukemie AML (CMML-AML) met gedocumenteerde voorgeschiedenis van MDS of CMML voorafgaand aan de transformatie naar AML en *de novo* AML met karyotypische veranderingen die kenmerkend zijn voor myelodysplasie (volgens de WGO-criteria van 2008).

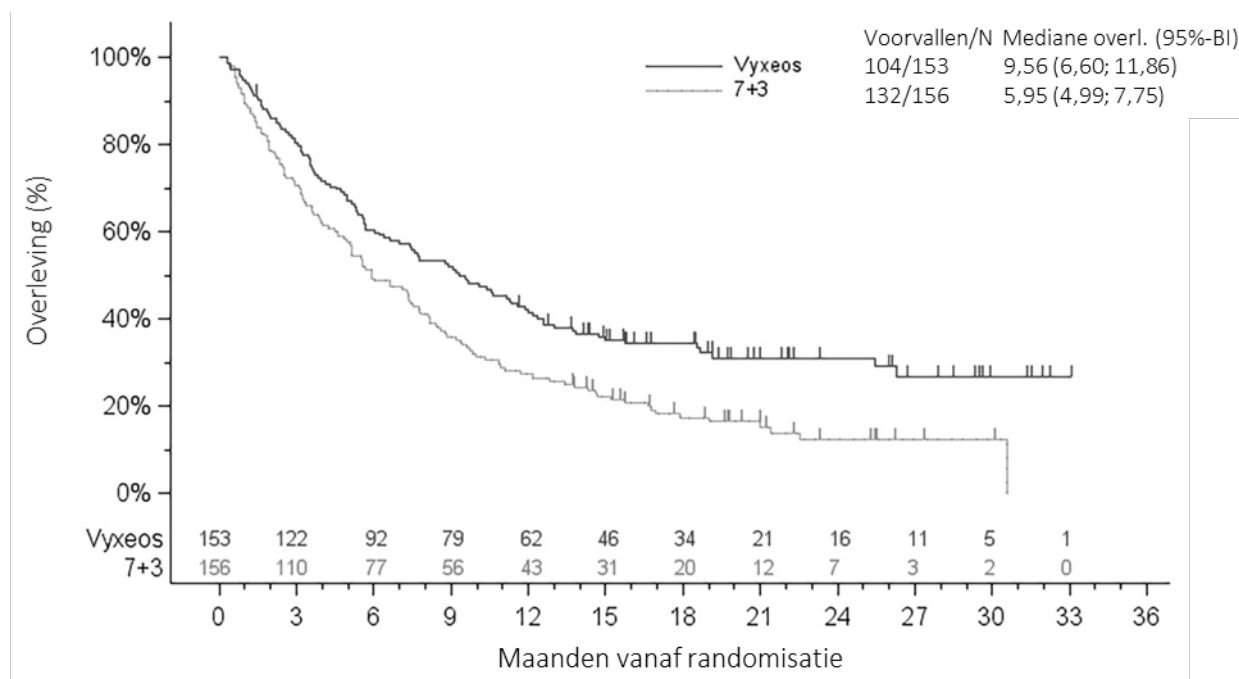
Het onderzoek bestond uit 2 fasen; 1) behandelingsfase waarin de patiënten tot 2 inductie- en 2 consolidatiekuren kregen, en 2) een follow-upfase die 30 dagen na de laatste inductie- of consolidatiekuur begon en werd voortgezet tot 5 jaar na randomisatie. Het aantal inducties en consolidaties die een patiënt toegediend kreeg, was afhankelijk van complete respons (CR) of complete respons met onvolledig herstel (CRi), wat bevestigd werd op basis van een beenmergonderzoek. Alleen in klinisch onderzoek werd Vyxeos in een dosering van 100 eenheden/m²/dag (overeenkomend met 44 mg/100 mg/m²) gedurende 90 minuten intraveneus toegediend op dag 1, 3, en 5 voor de eerste inductie en op dag 1 en 3 voor patiënten die nood hebben aan een tweede inductie. Een tweede inductie werd ten zeerste aanbevolen voor patiënten die geen CR of CRi bereikten met de eerste inductiekuur en was verplicht voor patiënten bij wie het percentage blasten met meer dan 50% was verminderd. Na remissie was behandeling met hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) toegestaan, ofwel in plaats van ofwel na consolidatiechemotherapie. Alleen in klinisch onderzoek werd voor consolidatiekuren de dosis Vyxeos verlaagd naar 65 eenheden/m²/dag (overeenkomend met 29 mg/65 mg/m²) op dag 1 en 3. In de groep met 7+3, bestond de eerste inductie uit 100 mg/m²/dag cytarabine op dag 1 tot 7 via continue infusie, en 60 mg/m²/dag daunorubicine op dag 1, 2 en 3, terwijl de tweede inductie en consolidatie met cytarabine werd toegediend op dag 1 tot 5 en met daunorubicine op dag 1 en 2.

Er werden 153 patiënten gerandomiseerd naar Vyxeos en 156 patiënten naar de controlegroep met 7+3. De gerandomiseerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 68 jaar (bereik: 60 – 75 jaar), 61% waren mannen en 88% had een *ECOG performance status* van 0 - 1. In de uitgangssituatie had 20% t-AML, 54% had AML met een vooraf bestaande hematologische aandoening en 25% had *de novo* AML met myelodysplasiegerelateerde cytogenetische afwijkingen; 34% was eerder behandeld met een hypomethyleerend middel voor MDS; 54% had een ongunstig karyotype. De demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren over het algemeen evenwichtig verdeeld over de onderzoeksgroepen. De FLT3-mutatie werd bij 15% (43/279) van de geteste patiënten vastgesteld en de NPM1-mutatie werd bij 9% (25/283) van de geteste patiënten vastgesteld.

Het primaire eindpunt was de totale overleving, gemeten vanaf de datum van randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak. Vyxeos vertoonde superioriteit op het vlak van totale overleving in de ITT-populatie ten opzichte van het 7+3-behandelingschema met de comparator (figuur 1). De mediane overleving voor de behandelingsgroep met Vyxeos bedroeg 9,56 maanden ten opzichte van 5,95 maanden voor de 7+3-behandelingsgroep (hazardratio = 0,69; 95%-BI = 0,52; 0,90; tweezijdige log-rank test p = 0,005).

Het totale percentage HSCT bedroeg 34% (52/153) in de groep met Vyxeos en 25% (39/156) in de controlegroep.

Figuur 1: Kaplan-Meiercurve voor totale overleving, ITT-populatie



Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek 301

	Vyxeos N=153	7+3 N=156
Totale overleving		
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Hazardratio (95%-BI)	0,69 (0,52; 0,90)	
p-waarde (2-zijdig) ^a	0,005	
Incidentvrije overleving		
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Hazardratio (95%-BI)	0,74 (0,58; 0,96)	
p-waarde (2-zijdig) ^a	0,021	
Complete responspercentage		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Oddsratio (95%-BI)	1,69 (1,03; 2,78)	
p-waarde (2-zijdig) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Oddsratio (95%-BI)	1,77 (1,11; 2,81)	
p-waarde (2-zijdig) ^b	0,016	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; CRi = complete respons met onvolledig herstel

^a p-waarde op basis van de gestratificeerde log-rangordetoets volgens leeftijd en AML-subtype

^b p-waarde op basis van de gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-test volgens leeftijd en AML-subtype

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vyxeos in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met AML (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van daunorubicine en cytarabine toegediend als Vyxeos is onderzocht bij volwassen patiënten die een dosis daunorubicine van 44 mg/m² en cytarabine van 100 mg/m² toegediend kregen als een intraveneuze infusie gedurende 90 minuten op dag 1, 3 en 5. De farmacokinetiek van elk geneesmiddel was gebaseerd op de totale plasmaconcentraties (d.w.z. ingekapseld en niet-gekapseld geneesmiddel). Na toediening van de dosis op dag 5 bedroeg de gemiddelde (%-variatiecoëfficiënt [CV]) maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van daunorubicine 26,0 (32,7%) mcg/ml en van cytarabine 62,2 (33,7%) mcg/ml. De gemiddelde (CV%) oppervlakte onder de curve (AUC) tijdens één doseringsinterval bedroeg 637 (38,4%) mcg.u/ml voor daunorubicine en 1.900 (44,3%) mcg.u/ml voor cytarabine.

Wanneer daunorubicine en cytarabine als componenten van Vyxeos worden toegediend, lijken de liposomen de weefsel distributie en de eliminatiesnelheid ervan te regelen. Terwijl de klaring (CL), het distributievolume (V) en de terminale halfwaardetijd (t_{1/2}) van niet-liposomale geneesmiddelen duidelijk verschillen, zorgt Vyxeos er bijgevolg voor dat deze farmacokinetische parameters samenvallen.

De accumulatie ratio was 1,3 voor daunorubicine en 1,4 voor cytarabine. Er was geen bewijs van tijdsafhankelijke kinetiek of belangrijke afwijkingen van de dosisproportionaliteit in het bereik van 1,3 mg/3 mg per m² tot 59 mg/134 mg per m² (0,03 tot 1,3 maal de goedgekeurde aanbevolen dosering).

Distributie

Het distributievolume (CV%) is 6,6 l (36,8%) voor daunorubicine en 7,1 l (49,2%) voor cytarabine. De plasma-eiwitbinding werd niet beoordeeld.

Metabolisme en biotransformatie

Vergelijkbaar met niet-liposomaal daunorubicine en cytarabine, worden na vrijgifte uit de Vyxeos-liposomen zowel daunorubicine als cytarabine uitgebreid gemetaboliseerd in het lichaam. Daunorubicine wordt voornamelijk door hepatische en niet-hepatische aldo-keto-reductase en carbonylreductase gekatalyseerd tot de actieve metaboliet daunorubicinol. Cytarabine wordt door cytidinedeaminase gemetaboliseerd tot de inactieve metaboliet 1-β (bèta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU). In tegenstelling tot niet-liposomaal daunorubicine en cytarabine, die snel gemetaboliseerd worden tot de respectievelijke metabolieten, zijn daunorubicine en cytarabine na toediening van Vyxeos vrije basen ingekapseld in liposomen. De plasmaconcentratie/tijd-profielen verkregen van 13 – 26 patiënten die 100 eenheden/m² Vyxeos (equivalent aan 44 mg/m² daunorubicine en 100 mg/m² cytarabine) op dag 1, 3 en 5 kregen, tonen dat de gemiddelde metaboliet:parent-AUC_{last}-ratio voor daunorubicinol en AraU respectievelijk 1,79% en 3,22% bedroeg ten opzichte van die voor daunorubicine en cytarabine. Deze zijn lager dan de ratio's die doorgaans voor niet-liposomale producten worden gemeld, ~40 - 60% voor daunorubicinol:daunorubicine en ~80% voor AraU:cytarabine. De metaboliet:parent-ratio's met een lager percentage na toediening van Vyxeos duiden erop dat het grootste deel van het totaal aan daunorubicine en cytarabine in de circulatie vastzit in de Vyxeos-liposomen, waar ze onbereikbaar zijn voor geneesmiddel-metaboliserende enzymen.

Eliminatie

Vyxeos vertoont een verlengde halfwaardetijd (CV%) van 31,5 u (28,5%) voor daunorubicine en 40,4 u (24,2%) voor cytarabine, waarbij meer dan 99% van daunorubicine en cytarabine in het plasma ingekapseld blijft in de liposomen. De klaring (CV%) bedraagt 0,16 l/u (53,3%) voor daunorubicine en 0,13 l/u (60,2%) voor cytarabine.

Negen procent (9%) van de toegediende dosis daunorubicine wordt in de urine uitgescheiden als daunorubicine en daunorubicinol, en 71% van de toegediende dosis cytarabine wordt in de urine uitgescheiden als cytarabine en AraU.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, ras, lichaamsgewicht, body-mass index en het aantal witte bloedcellen hebben geen klinisch belangrijke invloed op de blootstelling aan totaal daunorubicine of cytarabine na aanpassing van de dosis volgens lichaamsoppervlakte.

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens verzameld bij pediatrische patiënten om conclusies te trekken.

Ouderen

De farmacokinetiek van Vyxeos bij patiënten > 85 jaar is nog niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van totaal daunorubicine en cytarabine wijzigde niet bij patiënten met een bilirubinegehalte $\leq 50 \mu\text{mol/l}$. De farmacokinetiek bij patiënten met een bilirubinegehalte hoger dan $50 \mu\text{mol/l}$ is niet bekend.

Nierfunctiestoornis

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse waarin gegevens werden gebruikt van klinisch onderzoek bij patiënten werd er geen significant verschil in de klaring van daunorubicine of cytarabine waargenomen bij patiënten met vooraf bestaande, lichte tot matige nierfunctiestoornis ($60 \text{ ml/min} \geq \text{tot} \leq 89 \text{ ml/min}$ creatinineklaring [CrCL] voor lichte en $30 \text{ ml/min} \geq \text{tot} \leq 59 \text{ ml/min}$ creatinineklaring [CrCL] voor matige) ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie in de uitgangssituatie ($\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$). De mogelijke effecten van ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCL} 15 \text{ ml/min} \geq \text{tot} \leq 29 \text{ ml/min}$, C-G) en nierfalen op de farmacokinetiek van daunorubicine en cytarabine toegediend als Vyxeos zijn niet bekend (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van Vyxeos bij herhaalde dosering werd beoordeeld in onderzoeken naar de toxiciteit van twee cycli intraveneuze infusie met herstelperiodes van 28 dagen, uitgevoerd bij ratten en honden. Op alle beoordeelde dosisniveaus (lage tot nul veiligheidsmarges op basis van systemische blootstelling) traden bijwerkingen van Vyxeos op en deze kwamen over het algemeen overeen met de bijwerkingen die bekend zijn voor niet-liposomaal daunorubicine en/of cytarabine, met name voornamelijk bevindingen van gastro-intestinale en hematologische toxiciteit. Hoewel de parameters voor het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculair systeem waren opgenomen in deze onderzoeken, was er onvoldoende informatie om tot een geïntegreerde beoordeling van de veiligheidsfarmacologie van Vyxeos te komen, gezien de morbiditeit en mortaliteit die werd waargenomen. Vyxeos bevat daunorubicine, dat bekend is voor zijn aanzienlijke kans op cardiotoxiciteit, en cytarabine, waarvan bekend is dat het gepaard gaat met CZS-toxiciteiten.

Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit, mutageniteit en reproductietoxiciteit uitgevoerd met Vyxeos.

Cytarabine is niet carcinogeen, maar daunorubicine is dat mogelijk wel en bijgevolg kan Vyxeos een carcinogeen potentieel hebben. Zowel daunorubicine als cytarabine zijn genotoxisch en bijgevolg kan Vyxeos gepaard gaan met een genotoxisch risico.

Bij ratten werd een hoge incidentie van borsttumoren waargenomen ongeveer 120 dagen na een enkelvoudige intraveneuze dosis daunorubicine (van ongeveer 1,7 maal de humane dosis op basis van mg/m^2). Daunorubicine was mutageen in in-vitrotests (Ames-test, test met V79-hamstercellen) en clastogeen in in-vitro-tests (CCRF-CEM humane lymfoblasten) en in-vivotests (SCE-test met beenmerg van muizen).

Cytarabine was mutageen in in-vitrotests en clastogeen *in vitro* (chromosoomafwijkingen en SCE-test met humane leukocyten) en *in vivo* (chromosoomafwijkingen en SCE-test met beenmerg van knaagdieren, micronucleustest bij muizen). Cytarabine veroorzaakte *in vitro* de transformatie van embryocellen van hamsters en H43-cellen van ratten.

Cytarabine was clastogeen voor meiotische cellen.

Zowel cytarabine als daunorubicine, die afzonderlijk beoordeeld werden, vertoonden teratogene en embryotoxische effecten in dieronderzoek. Daarnaast veroorzaakte daunorubicine testisatrofie en totale aplasie van spermatocyten in de tubuli seminiferi bij honden en veroorzaakte cytarabine afwijkingen ter hoogte van de spermakop bij muizen. Een enkelvoudige dosis cytarabine die bij ratten werd toegediend op dag 14 van de dracht, verminderde de prenatale en postnatale hersengrootte en veroorzaakte permanente aantasting van het leervermogen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Een milieurisicobeoordeling heeft aangetoond dat Vyxeos naar verwachting niet persistent, bioaccumulerend of toxisch voor het milieu is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Distearoylfosfatidylcholine
Distearoylfosfatidylglycerol
Cholesterol
Kopergluconaat
Trolamine (voor pH-aanpassing)
Sucrose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

2 jaar.

Stabiliteit van gereconstitueerde suspensie in de injectieflacon

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 4 uur bij 2°C tot 8°C, indien rechtop bewaard.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van openen/restitutie/verdunding het risico op microbiële contaminatie uitsluit.

Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen en –condities na het openen en voorafgaand aan de toediening de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Stabiliteit van verdunde oplossing voor infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 4 uur bij 2°C tot 8°C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van openen/restitutie/verdunding het risico op microbiële contaminatie uitsluit.

Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen en –condities na het openen en voorafgaand aan de toediening de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

De injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Rechtop bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 50 ml (type 1-glas) met een stop (chloorbutylrubber) en een verzegeling (aluminium) die 44 mg daunorubicine en 100 mg cytarabine bevat.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon, 2 injectieflacons of 5 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vyxeos is een cytotoxisch geneesmiddel. Geldende procedures voor speciale verwerking en verwijdering dienen te worden gevolgd. Het product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxica.

Instructies voor bereiding:

- Bepaal de dosis en het aantal injectieflacons met Vyxeos op basis van de lichaamsoppervlakte van de individuele patiënt, zoals beschreven in rubriek 4.2.
- Neem het juiste aantal injectieflacons met Vyxeos uit de koelkast en laat ze gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen (15°C tot 30°C).
- Reconstitueer vervolgens elke injectieflacon met 19 ml steriel water voor injecties met behulp van een 20 ml-spuit en start onmiddellijk daarna een timer van 5 minuten.
- Zwenk de inhoud van de injectieflacon zachtjes gedurende 5 minuten terwijl u de injectieflacon om de 30 seconden voorzichtig omkeert.
- Niet verhitten, vortexen of krachtig schudden.
- Laat na reconstitutie gedurende 15 minuten rusten.
- Het gereconstitueerde product moet een ondoorzichtige, paarse, homogene dispersie zijn, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.
- Als het gereconstitueerde product niet onmiddellijk verdund wordt in een infuuszak, bewaar het dan in de koelkast (2°C tot 8°C) gedurende maximaal 4 uur.
- Bereken het vereiste volume gereconstitueerd Vyxeos met behulp van de volgende formule: [vereist volume (ml) = dosis daunorubicine (mg/m²) x BSA patiënt (m²)/2,2 (mg/ml)]. De concentratie gereconstitueerde oplossing is 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) daunorubicine en 100 mg/20 ml (5 mg/ml) cytarabine.
- Keer elke injectieflacon voorzichtig 5 maal om alvorens het concentraat voor verdunning op te trekken.
- Trek het berekende volume gereconstitueerd Vyxeos aseptisch op uit de injectieflacon(s) met een steriele spuit en breng het over in een infuuszak met 500 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie of 5% glucose. Er kan nog resterend product achterblijven in de injectieflacon. Voer de ongebruikte oplossing af.
- Keer de zak voorzichtig om, om de oplossing te mengen. De verdunning van het gereconstitueerde product resulteert in een diep paarse, doorzichtige, homogene dispersie.
- Als de verdunde oplossing voor infusie niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar ze dan in de koelkast (2°C tot 8°C) gedurende maximaal 4 uur.
- Keer de zak voorzichtig om, om de oplossing na koeling te mengen.

Instructies voor toediening

- Vyxeos niet mengen met, of als infusie toedienen met, andere geneesmiddelen.

- Dien Vyxeos toe via continue intraveneuze infusie gedurende 90 minuten door middel van een infusiepomp via een centraal veneuze katheter of een perifeer ingebrachte centrale katheter.
Gebruik geen inlinefilter.
- Spoel de lijn na toediening door met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Dit geneesmiddel kan een mogelijk risico voor het milieu inhouden wegens de cytotoxische en antimetabole werking ervan. Dit kan mogelijke effecten op de voortplanting veroorzaken. Alle materialen die gebruikt worden voor verdunning en toediening dienen te worden verwijderd overeenkomstig lokale procedures voor het afvoeren van antineoplastische middelen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische middelen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1308/001 1 injectieflacon
EU/1/18/1308/002 2 injectieflacons
EU/1/18/1308/003 5 injectieflacons

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.