ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion 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 liposomal 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 liposomal doit être instauré et administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments de chimiothérapie.

La posologie de Vyxeos liposomal est différente de celles de la daunorubicine injectable et de la cytarabine injectable et Vyxeos liposomal 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 liposomal est basée sur la surface corporelle (SC) du patient, conformément au schéma posologique ci-dessous :

Tableau 1 : Schéma posologique de Vyxeos liposomal

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

Schéma posologique recommandé pour l'induction d'une rémission
Le schéma posologique recommandé de Vyxeos liposomal est de (44 mg/100 mg)/m^2, 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 liposomal est de (29 mg/65 mg)/m^2, 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 liposomal.

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 surveillé avec un suivi 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 administrées.

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 administrées. La perfusion ne doit pas être reprise. Lors de la reprise du traitement, Vyxeos liposomal 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, angiœdème, 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 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 liposomal doit être arrêté définitivement. Les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des symptômes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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 liposomal 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).

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

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]), modérée (ClCr de 30 mL/min à 59 mL/min) ou sévère (ClCr < 30 mL/min). Il n'existe pas de donnée concernant Vyxeos liposomal chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une bilirubinémie ≤ 50 µmol/dL. Il n'existe pas de données concernant Vyxeos liposomal chez les patients présentant une insuffisance hépatique entraînant une bilirubinémie > 50 µmol/dL. Vyxeos liposomal 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 (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Hormis les indications autorisées, Vyxeos liposomal a été étudié chez les enfants et les jeunes adultes âgés de 1 à 21 ans présentant une LAM en rechute. Étant donné la taille limitée de ces études, il n'est pas possible de conclure que les bénéfices de son utilisation sont supérieurs aux risques.

Vyxeos liposomal a également été étudié chez les patients pédiatriques et les jeunes adultes (< 22 ans) atteints de LAM de novo, mais la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

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

Vyxeos liposomal 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 et la dilution 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal. 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 liposomal. Une numération formule sanguine doit être réalisée avant l'instauration du traitement par Vyxeos liposomal 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 liposomal, 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 $\geq 500/\mu L$. 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.

Dans deux études à bras unique incluant 65 enfants prétraités par anthracycline et présentant une LAM en rechute ou réfractaire traitée par un cycle d'induction (cycle 1) de Vyxeos liposomal, des troubles cardiaques (y compris une tachycardie sinusale, un allongement de l'intervalle QT et une fraction d'éjection diminuée) ont été observés. Plusieurs autres études à long terme menées sur le traitement par anthracycline/anthraquinone chez des enfants suggèrent que des cas de cardiomyopathie congestive peuvent survenir, avec une latence de plusieurs années (voir rubrique 4.8).

Des doses cumulées totales de daunorubicine non liposomale supérieures à 550 mg/m^2 ont été associées à une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive iatrogène. Cette limite semble plus faible (400 mg/m^2) chez les patients ayant reçu une radiothérapie médiastinale. La relation entre

la dose cumulée de Vyxeos liposomal 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 2 : Exposition cumulée à la daunorubicine par cycle de Vyxeos liposomal

Traitement	Daunorubicine par dose	Nombre de doses par cycle	Daunorubicine par cycle
Première induction	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Seconde induction	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Chaque cycle de consolidation	29 mg/m^2	2	58 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 liposomal 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).

Contraception et grossesse
Les patientes doivent être informées qu'elles doivent éviter une grossesse pendant le traitement par Vyxeos liposomal. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de Vyxeos liposomal (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 liposomal 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, angiœdème, 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. La perfusion ne doit pas être reprise et il ne faut pas essayer de reprendre le traitement. Le traitement par Vyxeos liposomal 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 liposomal, 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 liposomal. Vyxeos liposomal 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 peut majorer le risque de toxicités associées à la daunorubicine et à la cytarabine. Une évaluation de la fonction hépatique à l'aide des analyses biologiques conventionnelles est recommandée avant le début du traitement par Vyxeos liposomal et régulièrement pendant le

traitement. Il n'existe pas de donnée concernant Vyxeos liposomal chez les patients présentant avant le traitement une bilirubinémie > 50 µmol/L, ou une insuffisance rénale terminale sous dialyse. Vyxeos liposomal ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices sont supérieurs aux risques (voir rubrique 4.2).

Analyses biologiques
Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal doit être arrêté chez les patients présentant des signes ou symptômes de toxicité aiguë du cuivre.

Effets immunosuppresseurs/Prédisposition 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 liposomal. 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 liposomal. Il est attendu que l'administration de daunorubicine et de cytarabine dans la formulation liposomale de Vyxeos liposomal 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 liposomal chez des patients ayant préalablement reçu de la doxorubicine augmente le risque de cardiotoxicité (voir rubrique 4.4). Vyxeos liposomal 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 liposomal (voir rubrique 5.2). La fonction hépatique doit être contrôlée plus fréquemment en cas d'administration concomitante de Vyxeos liposomal avec des agents hépatotoxiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes
Afin d'exclure une grossesse, un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par Vyxeos liposomal. Les hommes dont la partenaire est en âge de

procréer et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Vyxeos liposomal et pendant 6 mois après la dernière dose.

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Vyxeos liposomal pendant la grossesse. Sur la base des études effectuées chez l'animal et du mécanisme d'action de Vyxeos liposomal, 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 liposomal 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 liposomal dans le lait maternel. En raison de potentiels effets indésirables graves de Vyxeos liposomal sur les enfants allaités, il doit être recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Vyxeos liposomal.

Fertilité
Selon les données chez l'animal, le traitement par Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal. 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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, 1/100) ; rare (≥ 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 3 : EI rapportés dans les études cliniques chez les patients traités par Vyxeos liposomal (n = 375)

Classe de systèmes d'organes	EI/Fréquence (%)	EI de grades 3 à 5/Fréquence (%)
Infections et infestations	**Très fréquent** Infection (78,1)	**Très fréquent** Infection (58,7)
Affections hématologiques et du système lymphatique	**Très fréquent** Neutropénie fébrile (63,5) **Fréquent** Thrombopénie (4,5) Neutropénie (3,7) Anémie (3,2)	**Très fréquent** Neutropénie fébrile (62,4) **Fréquent** Thrombopénie (3,7) Neutropénie (3,5) Anémie (2,1)
Affections du système immunitaire	**Très fréquent** Hypersensibilité (y compris rash) (66,9)	**Fréquent** Hypersensibilité (y compris rash) (9,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	**Fréquent** Syndrome de lyse tumorale (7,5)	**Fréquent** Syndrome de lyse tumorale (2,7)
Affections psychiatriques	**Très fréquent** Troubles du sommeil (25,1) Anxiété (17,3) Délire (15,5)	**Fréquent** Délire (2,4) **Peu fréquent** Troubles du sommeil (0,5)
Affections du système nerveux	**Très fréquent** Céphalées (32,3) Sensations vertigineuses (23,2)	**Fréquent** Céphalées (1,1) **Peu fréquent** Sensations vertigineuses (0,8)
Affections oculaires	**Très fréquent** Troubles visuels (10,4)	**Peu fréquent** Troubles visuels (0,3)
Affections cardiaques	**Très fréquent** Cardiotoxicité (72) Arythmies[a] (30,4) Douleur thoracique (17,6)	**Très fréquent** Cardiotoxicité (18,7) **Fréquent** Arythmies[a] (4,3) Douleur thoracique (1,9)
Affections vasculaires	**Très fréquent** Hémorragie (69,1) Hypotension (23,7) Hypertension (17,3)	**Très fréquent** Hémorragie (13,1) **Fréquent** Hypertension (6,9) Hypotension (4,5)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	**Très fréquent** Dyspnée (36,5) Toux (33,9) Épanchement pleural (13,9)	**Très fréquent** Dyspnée (13,1) **Peu fréquent** Épanchement pleural (0,8)

Classe de systèmes d'organes	EI/Fréquence (%)	EI de grades 3 à 5/Fréquence (%)
Affections gastro-intestinales	**Très fréquent** 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) **Fréquent** Dyspepsie (9,6)	**Fréquent** Diarrhée/colite (6,1) Douleurs abdominales (2,9) Mucite (2,1) Diminution de l'appétit (1,6) Constipation (1,1) Nausées (1,1) **Peu fréquent** Dyspepsie (0,5) Vomissements (0,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**Très fréquent** Prurit (17,3) Hyperhidrose (10,1) **Fréquent** Sueurs nocturnes (8,3) Alopécie (3,2) **Peu fréquent** Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (0,8)	**Peu fréquent** Hyperhidrose (0,3)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	**Très fréquent** Douleurs musculo-squelettiques (44,5)	**Fréquent** Douleurs musculo-squelettiques (5,1)
Affections du rein et des voies urinaires	**Très fréquent** Insuffisance rénale (10,4)	**Fréquent** Insuffisance rénale (6,4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	**Très fréquent** Œdème (52,3) Fatigue (46,4) Frissons (31,2) Pyrexie (29,6)	**Très fréquent** Fatigue (10,4) **Fréquent** Pyrexie (3,2) Œdème (2,73) **Peu fréquent** Frissons (0,3)

[a] 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 liposomal, 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 liposomal, 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 SNC fatales, associées à une thrombopénie sévère, ont été observés chez des patients traités par Vyxeos liposomal (voir rubrique 4.4).

Cardiotoxicité
Des cardiotoxicités ont été observées dans les études cliniques de Vyxeos liposomal. 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 liposomal. 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).

Population pédiatrique

LAM en rechute
Le profil de tolérance de Vyxeos liposomal observé auprès de 38 patients pédiatriques présentant une LAM en rechute dans l'étude AAML 1421 était en général comparable à celui observé dans l'indication autorisée chez les adultes présentant une LAM nouvellement traitée par Vyxeos liposomal (voir rubrique 4.2). Toutefois, les effets indésirables observés dans l'étude AAML 1421 chez les patients pédiatriques, différents ou plus sévères que ceux constatés chez les adultes (en reconnaissant les limites des comparaisons croisées), étaient les suivants : rash maculopapuleux (47,4 %), allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (28,9 %), apparition précoce d'une cardiotoxicité (définie comme une diminution > 10 % de la FEVG pour atteindre une FEVG finale < 50 % ; 21,0 %), hypokaliémie sévère (13,2 %), hyperglycémie (7,9 %) et ALT augmentée (7,9 %). Une hypertension a été observée chez 18,2 % de ces patients pédiatriques.

Aucune donnée de sécurité pédiatrique n'est disponible à plus long terme que la durée de l'étude (26 mois). Il n'existe par conséquent pas de donnée de sécurité pédiatrique mentionnant une cardiotoxicité à long terme de Vyxeos liposomal, y compris la cardiotoxicité à long terme, lorsqu'il est utilisé à des doses supérieures à la dose cumulée maximale d'anthracycline sur une vie. Il n'existe pas de données sur les effets du traitement par Vyxeos liposomal sur la croissance et le développement.

LAM de novo
La sécurité de Vyxeos liposomal en association avec le gemtuzumab ozogamicine a été étudiée chez 361 patients pédiatriques et jeunes adultes (< 22 ans) dans le cadre de l'étude AAML1831 (voir rubriques 4.2 et 5.1). Le lien entre les événements indésirables et le médicament à l'étude n'a pas été recueilli. Au total, 90,9 % des patients traités par Vyxeos liposomal et gemtuzumab ozogamicine ont présenté au moins un événement indésirable apparu sous traitement (EIAT). Parmi eux, 286 patients (79,2 %) ont présenté au moins un EIAT de grade 3 ou supérieur. Les EIAT les plus fréquemment rapportés par PT (terme préférentiel) chez les patients traités par Vyxeos liposomal et gemtuzumab ozogamicine étaient la neutropénie fébrile (213 participants [59,0 %]), le sepsis (131 participants [36,3 %]), l'hypertension (102 participants [28,3 %]), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (85 participants [23,5 %]), l'anorexie (81 participants [22,4 %]), la diminution de la FE (fraction d'éjection) (78 participants [21,6 %]) et l'hypokaliémie (77 participants [21,3 %]). Dans l'ensemble, le profil de sécurité d'emploi de Vyxeos liposomal était conforme au profil de sécurité d'emploi connu.

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 liposomal 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'antinéoplasiques, cytarabine et daunorubicine Code ATC : L01XY01.

Mécanisme d'action
Vyxeos liposomal 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 liposomal ont une demi-vie plasmatique prolongée après une perfusion intraveineuse, plus de 99 % de la daunorubicine et de la cytarabine présentes dans le plasma restant encapsulées dans les liposomes. Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal chez des patients adultes dans le traitement d'une LAM nouvellement diagnostiquée a été évaluée dans une seule étude clinique contrôlée (étude 301) ; l'efficacité de Vyxeos liposomal en pédiatrie dans le traitement d'une LAM en rechute a été évaluée dans une seule étude clinique AAML 1421.

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 liposomal 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 liposomal 100 unités/m^2/jour (équivalant à (44 mg/100 mg)/m^2) 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 liposomal était réduite à 65 unités/m^2/jour (équivalant à (29 mg/65 mg)/m^2) les jours 1 et 3. Dans le bras 7+3, lors de la première induction, la cytarabine était administrée à 100 mg/m^2/jour en perfusion continue les jours 1 à 7 et la daunorubicine à 60 mg/m^2/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 liposomal 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 liposomal a montré une supériorité en termes de survie globale par rapport au bras 7+3 (figure 1). La survie médiane dans le bras Vyxeos liposomal 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 liposomal et de 25 % (39/156) dans le bras comparateur.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, population ITT

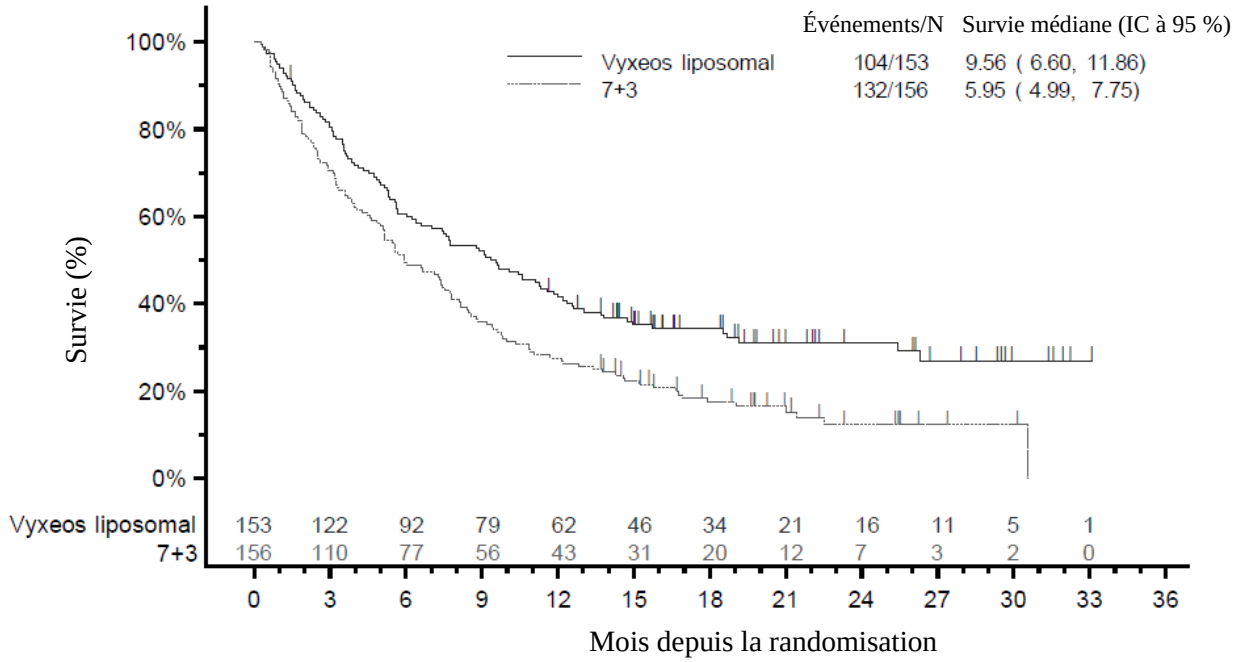

Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude 301

	Vyxeos liposomal N = 153	**7+3 N = 156**
Survie globale		
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) [a]	0,005	
Survie sans événement		
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) [a]	0,021	
Taux de réponse complète		
RC, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds Ratio (IC à 95 %)	1,69 (1,03 ; 2,78)	
Valeur p (test bilatéral) [b]	0,040	
RC + RCi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds Ratio (IC à 95 %)	1,77 (1,11 ; 2,81)	
Valeur p (test bilatéral) [b]	0,016	

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

[a] Valeur p selon un test du log-rank avec stratification en fonction de l'âge et du sous-type de LAM.

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

Suivi à 60 mois
Le taux de survie globale à 60 mois était plus élevé dans le bras de traitement Vyxeos liposomal (18 %) que dans le bras de traitement 7+3 (8 %) ; le risque relatif était de 0,70 ; IC à 95 % : 0,55 - 0,91.

Population pédiatrique

LAM en rechute
L'efficacité de Vyxeos liposomal en monothérapie a été évaluée dans une étude de phase 1/2 à un seul bras (AAML 1421) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de Vyxeos liposomal chez 38 patients pédiatriques et jeunes adultes âgés de 1 à 21 ans présentant une première rechute de LAM. Le traitement à l'étude consistait en un seul cycle d'induction de Vyxeos liposomal à 59 mg/135 mg/m^2 administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes les jours 1, 3 et 5, suivi de l'administration de fludarabine, cytarabine et G-CSF (FLAG) pendant le cycle 2. L'âge médian des patients était de 11 ans (de 1 à 21 ans). Huit patients (21 %) étaient âgés de 18 à 21 ans. Les patients ayant reçu l'équivalent d'une dose de daunorubicine > 450 mg/m^2 ont été exclus de l'étude.

Le critère principal de l'étude était le taux de réponse global (défini comme une RC ou une RCp) après traitement par Vyxeos liposomal (cycle 1), suivi de l'administration de FLAG (cycle 2). Le taux de réponse global était de 68 % (IC de Clopper-Pearson à 90 % : 53 % à 80 %). Après le cycle 1, 16 patients (43 %) ont présenté une réponse au traitement RC + RCp, parmi lesquels 14 patients (38 %) ont obtenu une RC ; d'après les données sur la rechute disponibles pour 7 patients, la durée médiane de la RC était de 284 jours.

LAM de novo
L'efficacité de Vyxeos liposomal chez les patients pédiatriques atteints de LAM de novo a été étudiée dans une étude randomisée de phase 3 en ouvert (AAML 1831) comparant une chimiothérapie standard (cytarabine/daunorubicine) associée au gemtuzumab ozogamicine (GO) (bras A) à Vyxeos liposomal associé au GO (bras B). Le bras Vyxeos liposomal comprenait 361 patients pédiatriques et jeunes adultes âgés de moins de 22 ans. D'après les résultats de l'analyse intermédiaire prévue, l'inclusion dans le bras B (Vyxeos liposomal associé au GO) a été interrompue et arrêtée prématurément pour futilité. La survie sans événement (SSE ; critère d'évaluation principal) médiane n'était pas estimable dans le bras A et a été estimée à 30,9 mois (IC à 95 % : 20,9–NC) dans le bras B. Le risque relatif estimé (IC à 95 %) était de 1,39 (1,09–1,77). Par ailleurs, bien que la survie globale (SG) médiane n'ait pu être estimée dans aucun des deux bras, le risque relatif estimé (IC à 95 %) était de 1,08 (0,78–1,48).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine administrées sous forme de Vyxeos liposomal a été étudiée chez des patients adultes recevant une dose de 44 mg/m^2 de daunorubicine et de 100 mg/m^2 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_{max}) 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 liposomal, 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 ($t_{1/2}$) notablement différents, ces paramètres convergent avec Vyxeos liposomal.

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^2 à (59 mg/134 mg)/m^2 (0,03 à 1,3 fois la dose 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 liposomal, 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 liposomal 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 liposomal 100 unités/m^2 (équivalant à 44 mg/m^2 de daunorubicine et 100 mg/m^2 de cytarabine) les jours 1, 3 et 5 montrent que le rapport moyen des ASC_{last} 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 liposomal indiquent que la plupart de la daunorubicine et de la cytarabine en circulation est piégée dans les liposomes de Vyxeos liposomal, où elles sont inaccessibles aux enzymes de dégradation de ces produits.

Élimination
Vyxeos liposomal 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
Dans une analyse pharmacocinétique de la population, aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres de clairance et de volume de la daunorubicine et de la cytarabine n'a été observé selon l'âge (de 1 à 81 ans), le sexe, la race, le poids, l'indice de masse corporelle et la numération leucocytaire.

Population pédiatrique
Les expositions moyennes normalisées en fonction de la dose de daunorubicine et de cytarabine totales observées chez les patients pédiatriques après administration de 59 mg/135 mg/m^2 étaient comparables à celles observées chez les patients adultes ayant reçu 44 mg/100 mg/m^2.

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

Insuffisance rénale
Une étude spécifique évaluant l'impact de l'insuffisance rénale modérée à sévère sur la pharmacocinétique de Vyxeos liposomal ainsi qu'une analyse pharmacocinétique de la population utilisant les données d'études cliniques de patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée n'ont pas montré de différence significative de la clairance de la daunorubicine ou de la cytarabine

chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère préexistante par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale à l'inclusion. Les effets potentiels de l'insuffisance rénale terminale sous dialyse sur la pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine administrées sous forme de Vyxeos liposomal ne sont pas connus (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine totales n'était pas modifiée chez les patients ayant une bilirubinémie ≤ 50 µmol/L. La pharmacocinétique chez les patients ayant une bilirubinémie > 50 µmol/L n'est pas connue.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité à doses répétées de Vyxeos liposomal 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 liposomal sont survenus à toutes les doses (marges de sécurité faibles à nulles sur la base des expositions systémiques) ; ils concordaient généralement avec les effets indésirables documentés de la daunorubicine et/ou de la cytarabine non liposomales et consistaient essentiellement en effets gastro-intestinaux 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 mener une évaluation exhaustive de la pharmacologie de sécurité de Vyxeos liposomal.

Il n'a pas été réalisé d'étude de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction et le développement avec Vyxeos liposomal. Cependant, des études sur les agents en monothérapie sont disponibles.

Génotoxicité
La cytarabine, ou son métabolite actif Ara-C, était mutagène (essai de mutagenèse bactérienne) et clastogène *in vitro* (essais d'aberrations chromosomiques et d'échange de chromatides sœurs (ECS) sur leucocytes humains) et *in vivo* (essais d'aberrations chromosomiques et d'ECS chez le rongeur). *In vitro*, la cytarabine a provoqué la transformation de cellules embryonnaires de hamster et de cellules H43 de rat et elle était clastogène sur les cellules en méïose. La daunorubicine était mutagène (essais de mutagenèse bactérienne et sur cellules V79 de hamster) et clastogène *in vitro* (sur lymphoblastes humains CCRF-CEM) et *in vivo* (essai d'ECS dans la moelle osseuse de souris).

Cancérogénicité
Aucune étude sur la cytarabine n'a été identifiée. Les données publiées sur Ara-C, le métabolite actif de la cytarabine, n'ont pas mis en évidence de cancérogénicité. Les données publiées sur la daunorubicine suggèrent une possible tumorigénicité chez le rat après administration de doses uniques de 5 mg/kg ou 10 mg/kg (représentant 0,68 à 1,4 fois la dose recommandée chez l'homme [DRH] en mg/m^2). Le groupe de travail du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (CIRC 2000) a classé la daunorubicine dans le groupe 2B (agent potentiellement cancérogène pour l'homme).

Toxicité sur la reproduction et le développement
La cytarabine était embryotoxique chez la souris et tératogène chez la souris et le rat, lorsqu'elle était administrée pendant l'organogenèse. La cytarabine a également entraîné des anomalies de la tête des spermatozoïdes chez la souris et une altération de la spermatogenèse chez le rat. 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. La daunorubicine était embryotoxique et a provoqué des malformations fœtales lorsqu'elle était administrée pendant l'organogenèse chez le rat. La daunorubicine a provoqué une atrophie testiculaire et une aplasie totale des spermatocytes dans les tubes séminifères chez le chien.

Évaluation du risque environnemental
L'évaluation du risque environnemental a montré que Vyxeos liposomal 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
4 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.

La durée de conservation combinée maximale du produit reconstitué dans le flacon et du produit reconstitué dilué dans une poche à perfusion est de maximum 4 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

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 liposomal est un médicament cytotoxique. Les procédures de manipulation et d'élimination applicables doivent être suivies. Le produit est à usage unique.

Instructions pour la préparation :

- Déterminer la dose et le nombre de flacons de Vyxeos liposomal 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 liposomal 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.
- Après conservation du produit reconstitué dans le flacon pendant 4 heures au maximum entre 2 °C et 8 °C en position verticale, le produit reconstitué doit être immédiatement dilué dans une solution pour perfusion et perfusé pendant 90 minutes.
    - Le produit reconstitué dans le flacon et le produit reconstitué qui a été dilué dans une solution pour perfusion sont stables pendant la durée de conservation combinée maximale de 4 heures lorsqu'ils sont conservés entre 2 °C et 8 °C. La période de stabilité de 4 heures du produit reconstitué dans le flacon ne peut pas être prolongée de 4 heures lorsque la dose appropriée a été extraite du flacon de produit reconstitué et diluée dans la solution pour perfusion.
    - La période de stabilité de 4 heures lorsque le produit reconstitué dilué dans la poche à perfusion est conservé entre 2 °C et 8 °C n'inclut pas le temps requis pour la reconstitution ou le temps de perfusion de 90 minutes.
    - La solution pour perfusion diluée doit être immédiatement perfusée pendant 90 minutes après la période de stabilité de 4 heures au maximum.
- Calculer le volume de solution reconstituée de Vyxeos liposomal nécessaire en utilisant la formule suivante :
  [volume nécessaire (mL) = dose de daunorubicine (mg/m^2) x SC du patient (m^2)/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 liposomal 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 liposomal en même temps que d'autres médicaments.
- Administrer Vyxeos liposomal 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. Un filtre en ligne dont le diamètre des pores est supérieur ou égal à 15 µm, peut être utilisé pour la perfusion intraveineuse de Vyxeos liposomal.
- 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 antimitotiques, 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
Date du dernier renouvellement : 05 juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2026

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

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots
Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : distéaroylphosphatidylcholine, distéaroylphosphatidylglycérol, cholestérol, gluconate de cuivre, trolamine et saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon
2 flacons
5 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

À conserver en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. 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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
daunorubicine/cytarabine
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
daunorubicine et cytarabine

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Vyxeos liposomal et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vyxeos liposomal
3. Comment Vyxeos liposomal est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vyxeos liposomal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vyxeos liposomal et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Vyxeos liposomal ?
Vyxeos liposomal appartient à un groupe de médicaments appelés « antinéoplasiques » utilisés dans le traitement du cancer. Il contient deux substances actives appelées « daunorubicine » et « cytarabine » sous forme de particules minuscules appelées « liposomes ». Ces substances actives agissent de façons différentes pour tuer les cellules cancéreuses en les empêchant de se développer et de se diviser. Leur encapsulation dans les liposomes prolonge leur action dans l'organisme et les aide à pénétrer dans les cellules cancéreuses et à les tuer.

Dans quels cas Vyxeos liposomal est-il utilisé ?
Vyxeos liposomal est utilisé pour traiter les patients présentant une leucémie aiguë myéloblastique (un cancer des globules blancs) nouvellement diagnostiquée. Il est administré lorsque la leucémie a été causée par des traitements antérieurs (appelée leucémie aiguë myéloblastique secondaire) ou est accompagnée de certaines anomalies dans la moelle osseuse associées aux myélodysplasies (appelée leucémie aiguë myéloblastique avec « anomalies associées aux myélodysplasies »).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vyxeos liposomal

Vous ne devez jamais recevoir Vyxeos liposomal
- si vous êtes allergique aux substances actives (daunorubicine ou cytarabine) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Votre médecin vous surveillera pendant le traitement. Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Vyxeos liposomal :
- Si vous avez des taux faibles de plaquettes, de globules rouges ou de globules blancs (une analyse de sang sera réalisée avant le début du traitement). Si cela vous concerne :
  - votre médecin pourra également vous prescrire un médicament pour empêcher le développement d'une infection ;
  - votre médecin vous surveillera également pendant le traitement pour détecter des infections.

- Si vous avez eu dans le passé un problème cardiaque ou une crise cardiaque ou si vous avez reçu antérieurement des médicaments anticancéreux appelés « anthracyclines ». Si cela vous concerne, votre médecin contrôlera votre cœur avant et pendant le traitement.
- Si vous pensez être enceinte. Vous (ou votre partenaire) devez utiliser une méthode contraceptive efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement et pendant les six mois suivant votre dernière perfusion.
- Si vous présentez des réactions allergiques (hypersensibilité). Votre médecin pourra suspendre ou arrêter le traitement ou ralentir le débit de la perfusion en cas d'hypersensibilité. Votre médecin ou votre infirmier/ère prendra des précautions afin de garantir que la perfusion est administrée soigneusement.
- Si vous avez eu des problèmes rénaux ou hépatiques. Votre médecin vous surveillera pendant le traitement.
- Si vous avez une affection appelée maladie de Wilson ou d'autres troubles liés au cuivre, car Vyxeos liposomal contient un composant appelé « gluconate de cuivre ».
- Si vous devez recevoir un vaccin.

Votre médecin surveillera votre état de santé général pendant le traitement et pourra également vous administrer d'autres médicaments pour prévenir ou diminuer les effets indésirables causés par votre traitement, avant ou avec Vyxeos liposomal. Si l'un de ces cas vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir Vyxeos liposomal.

Enfants et adolescents
L'utilisation de Vyxeos liposomal chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Vyxeos liposomal
Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. En effet, Vyxeos liposomal peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Vyxeos liposomal agit.

En particulier, informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- des médicaments anticancéreux qui peuvent avoir des effets sur le cœur tel que la doxorubicine ;
- des médicaments qui peuvent avoir des effets sur le foie.

Grossesse et allaitement
Vous ne devez pas recevoir Vyxeos liposomal pendant la grossesse car le médicament peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. Vous (ou votre partenaire) devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant six mois après l'arrêt du traitement. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, informez immédiatement votre médecin.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Vyxeos liposomal car le médicament peut avoir des effets nocifs sur l'enfant.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Contraception chez les hommes
Vous (ou votre partenaire) devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant six mois après l'arrêt du traitement par Vyxeos liposomal.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vous pourrez ressentir une somnolence ou des sensations vertigineuses après avoir reçu Vyxeos liposomal. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ni utiliser des outils ou machines.

3. Comment Vyxeos liposomal est-il administré

Vyxeos liposomal doit vous être administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimenté(e) dans le traitement de la LAM.
- Il est administré en perfusion dans une veine.
- La perfusion est administrée en 1 heure et demie (90 minutes).

Votre médecin ou infirmier/ère calculera votre dose du médicament en fonction de votre poids et de votre taille. Votre traitement sera administré en « cycles ». Chaque cycle est administré sous forme de perfusions séparées et les cycles peuvent être administrés à plusieurs semaines d'intervalle.

Vous recevrez un premier cycle de traitement et votre médecin déterminera si vous devez recevoir d'autres cycles en fonction de la façon dont vous répondez au traitement et des éventuels effets indésirables que vous présentez. Votre médecin évaluera votre réponse au traitement après chaque cycle.

- Pendant votre premier cycle - une perfusion sera administrée les jours 1, 3 et 5.
- Pendant les cycles suivants - une perfusion sera administrée les jours 1 et 3. Ces cycles pourront être répétés si nécessaire.

Pendant votre traitement par Vyxeos liposomal, votre médecin demandera des analyses de sang à intervalles réguliers afin d'évaluer comment vous répondez au traitement et de vérifier si le traitement est bien toléré. Votre médecin pourra également contrôler votre fonction cardiaque car Vyxeos liposomal peut avoir des effets sur le cœur.

Si vous avez reçu trop de Vyxeos liposomal
Ce médicament vous sera administré à l'hôpital par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée ; cependant, pour toute question, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère.

Si vous omettez un rendez-vous
Contactez votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves pouvant affecter plus d'1 patient sur 10 (très fréquents) :
Vyxeos liposomal peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs, les cellules qui combattent les infections, et du nombre de cellules qui contribuent à la coagulation sanguine (plaquettes) en entraînant des saignements tels que saignements de nez et ecchymoses (bleus). Vyxeos liposomal peut également provoquer des problèmes cardiaques et une atteinte du muscle cardiaque.

Par conséquent, **vous devrez prévenir immédiatement votre médecin** si vous présentez les symptômes suivants :
- fièvre, frissons, mal de gorge, toux, aphtes buccaux ou tout autre symptôme d'infection ;
- saignement ou ecchymose sans blessure ;
- douleur thoracique ou douleur dans les jambes ;
- essoufflement.

Si vous présentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, informez immédiatement votre médecin.

Autres effets indésirables

Effets indésirables **très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10) :
- diminution importante du nombre de plaquettes (les cellules qui contribuent à la coagulation du sang), ce qui peut provoquer des ecchymoses ou des saignements ;
- fièvre, souvent accompagnée d'autres signes d'infection, due à un taux très faible de globules blancs (neutropénie fébrile) ;
- battements de cœur lents, rapides ou irréguliers, douleur thoracique (pouvant être un signe d'infection) ;
- troubles de la vue, vision floue ;
- douleur ou gonflement des muqueuses de l'appareil digestif (mucite) ou douleurs abdominales (douleurs dans le ventre), constipation, perte d'appétit, diarrhée, nausées (envie de vomir) ou vomissements ;
- rougeur de la peau, éruptions cutanées, douleurs musculaires, maux de tête, douleurs osseuses, douleurs articulaires, fatigue, œdème généralisé incluant œdème des bras et des jambes ;
- maux de tête, sensations vertigineuses, confusion, difficultés pour dormir, anxiété ;
- insuffisance rénale ;
- essoufflement, toux, présence de liquide dans les poumons ;
- démangeaisons ;
- saignements ;
- augmentation ou diminution de la pression artérielle ;
- frissons, température basse ou élevée ;
- transpiration excessive.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :
- diminution importante du nombre de globules rouges (anémie) entraînant une fatigue et une faiblesse ;
- insuffisance rénale et anomalies des analyses de sang dues à la destruction massive des cellules cancéreuses (syndrome de lyse tumorale) ;
- crampes d'estomac ou flatulences (« gaz ») ;
- transpiration excessive la nuit ;
- chute de cheveux.

Effets indésirables **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :
- engourdissement et éruption cutanée au niveau des mains et des pieds (syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vyxeos liposomal

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- À conserver en position verticale.

- Après reconstitution, les flacons doivent être conservés en position verticale au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum.
- Après dilution, la solution dans la poche à perfusion doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum. La durée de conservation maximale combinée du produit reconstitué dans le flacon conservé en position verticale et du produit reconstitué après dilution dans une poche à perfusion ne doit pas dépasser 4 heures. Le temps de perfusion de 90 minutes vient s'ajouter à la durée de conservation maximale de 4 heures.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules dans la solution diluée.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vyxeos liposomal
- Les substances actives sont la daunorubicine et la cytarabine. Chaque flacon de 50 mL 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.
- Les autres composants sont : distéaroylphosphatidylcholine, distéaroylphosphatidylglycérol, cholestérol, gluconate de cuivre, trolamine et saccharose.

Comment se présente Vyxeos liposomal et contenu de l'emballage extérieur
Vyxeos liposomal est une poudre pour solution à diluer pour perfusion de couleur violette présentée dans un flacon en verre.
Chaque boîte contient 1 flacon, 2 flacons ou 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 06/2023.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Vyxeos liposomal est un médicament cytotoxique. Les procédures de manipulation et d'élimination particulières applicables doivent être suivies. Le produit est à usage unique. Il ne contient pas de conservateurs. La solution non utilisée ne doit pas être conservée pour une administration ultérieure.

Instructions pour la préparation

- Déterminer la dose et le nombre de flacons de Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 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 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.
- Après conservation du produit reconstitué dans le flacon pendant 4 heures au maximum entre 2 °C et 8 °C en position verticale, le produit reconstitué doit être immédiatement dilué dans une solution pour perfusion et perfusé pendant 90 minutes.
    - Le produit reconstitué dans le flacon et le produit reconstitué qui a été dilué dans une solution pour perfusion sont stables pendant la durée de conservation combinée maximale de 4 heures lorsqu'ils sont conservés entre 2 °C et 8 °C. La période de stabilité de 4 heures du produit reconstitué dans le flacon ne peut pas être prolongée de 4 heures lorsque la dose appropriée a été extraite du flacon de produit reconstitué et diluée dans la solution pour perfusion.
    - La période de stabilité de 4 heures lorsque le produit reconstitué dilué dans la poche à perfusion est conservé entre 2 °C et 8 °C n'inclut pas le temps requis pour la reconstitution ou le temps de perfusion de 90 minutes.
    - La solution pour perfusion diluée doit être immédiatement perfusée pendant 90 minutes après la période de stabilité de 4 heures au maximum.
- Calculer le volume de solution reconstituée de Vyxeos liposomal nécessaire en utilisant la formule suivante :
  [volume nécessaire (mL) = dose de daunorubicine (mg/m^2) x SC du patient (m^2)/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 liposomal 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 liposomal en même temps que d’autres médicaments.
- Administrer Vyxeos liposomal 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. Un filtre en ligne dont le diamètre des pores est supérieur ou égal à 15 µm, peut être utilisé pour la perfusion intraveineuse de Vyxeos liposomal.
- Après l’administration, rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).

Élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l’environnement en raison de ses activités cytotoxiques et antimitotiques 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.