

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

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

Tabel 1: dosis en schema voor Vyxeos liposomal

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 liposomal 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 onaantwoordbare 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 liposomal 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 onaantwoordbare toxiciteit. Een vervolgkuur van consolidatie kan toegediend worden bij patiënten die geen ziekteprogressie of onaantwoordbare 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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]), matige (CrCL 30 ml/min tot 59 ml/min) of ernstige (CrCL < 30 ml/min) nierfunctiestoornis. Er is geen ervaring met Vyxeos liposomal bij patiënten met nierfalen dat wordt behandeld met dialyse (zie rubriek 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 liposomal bij patiënten met leverfunctiestoornis die resulteert in een bilirubinegehalte hoger dan 50 µmol/l. Vyxeos liposomal 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).

Pediatische patiënten

Naast de toegelaten indicaties is met Vyxeos liposomal onderzoek gedaan bij pediatische en jongvolwassen patiënten in de leeftijd van 1-21 jaar met recidief AML. Vanwege de beperkte omvang van deze onderzoeken is het niet mogelijk om te concluderen dat de voordelen van het gebruik opwegen tegen de risico's. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

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

Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal. Ernstige of fatale hemorragische voorvallen, waaronder fatale bloedingen in het centraal zenuwstelsel (CZS), met ernstige trombocytopenie zijn opgetreden bij patiënten die met Vyxeos liposomal behandeld werden. In de uitgangssituatie moeten bloedtellingen worden uitgevoerd en tijdens de behandeling met Vyxeos liposomal moeten patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden op mogelijke klinische complicaties van myelosuppressie. Wegens de lange plasmahalfwaardetijd van Vyxeos liposomal 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/ μ l 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.

In twee onderzoeken met één behandelgroep van 65 met antracycline voorbehandelde kinderen met recidief of refractaire AML, die werden behandeld met een enkele inductiecyclus (cyclus 1) met Vyxeos liposomal, werden hartaandoeningen (waaronder sinustachycardie, QT-verlenging en verlaagde ejectiefraction) gezien. Diverse andere langetermijnonderzoeken naar behandeling met antracycline/antrachinon bij kinderen wijzen erop dat congestieve cardiomyopathieën met een latentie van vele jaren kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

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 liposomal en het risico op cardiotoxiciteit. De totale cumulatieve blootstelling aan daunorubicine wordt in de tabel hieronder weergegeven.

Tabel 2: Cumulatieve blootstelling aan daunorubicine per kuur met Vyxeos liposomal

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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal (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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal. Vyxeos liposomal mag uitsluitend intraveneus worden toegediend. Niet toedienen via intramusculaire, intrathecale of subcutane weg (zie rubriek 4.2).

Beoordeling van lever- en nierfunctie

Leverfunctiestoornis kan het risico op toxiciteit dat gepaard gaat met het gebruik van daunorubicine en cytarabine verhogen. Het wordt aanbevolen om de leverfunctie te beoordelen met behulp van conventionele klinische laboratoriumonderzoeken vóór toediening van Vyxeos liposomal en

regelmatig tijdens de behandeling. Er is geen ervaring met Vyxeos liposomal bij patiënten met in de uitgangssituatie een serum bilirubinegehalte hoger dan 50 µmol/l of nierfalen dat wordt behandeld met dialyse. Vyxeos liposomal mag alleen worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis als de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumonderzoeken

Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal stop bij patiënten met klachten of verschijnselen van acute kopertoxiciteit.

Effecten van immunosuppressiva/verhoogde gevoeligheid voor infecties

Bij patiënten die immuungecompromiteerd 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 liposomal 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 liposomal. Verwacht wordt dat de toediening van daunorubicine en cytarabine in de liposomale formulering van Vyxeos liposomal de kans op interacties verkleint omdat de systemische, vrije concentraties 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 liposomal bij patiënten die eerder met doxorubicine zijn behandeld, verhoogt het risico op cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4). Vyxeos liposomal 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 liposomal beïnvloeden (zie rubriek 5.2). De leverfunctie moet vaker worden gecontroleerd wanneer Vyxeos liposomal 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 liposomal. 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 liposomal 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 liposomal.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vyxeos liposomal bij zwangere vrouwen. Op basis van resultaten van dieronderzoek en het werkingsmechanisme mag Vyxeos liposomal 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 liposomal, 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 liposomal bij kinderen die borstvoeding krijgen, moeten moeders het advies krijgen om geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Vyxeos liposomal.

Vruchtbaarheid

Op basis van bevindingen bij dieren is het mogelijk dat behandeling met Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal. 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%), febriele 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 3: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek bij patiënten die met Vyxeos liposomal 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> Tumorlysisyndroom (7,5)	<u>Vaak</u> Tumorlysisyndroom (2,7)
Psychische stoornissen	<u>Zeer vaak</u> Slaapstoornissen (25,1) Angst (17,3) Delirium (15,5)	<u>Vaak</u> Delirium (2,4) <u>Soms</u> Slaapstoornissen (0,5)
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Hoofdpijn (32,3) Duizeligheid (23,2)	<u>Vaak</u> Hoofdpijn (1,1) <u>Soms</u> Duizeligheid (0,8)
Oogaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Gezichtsvermogen afgenomen (10,4)	<u>Soms</u> Gezichtsvermogen afgenomen (0,3)
Hartaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Cardiotoxiciteit (72) Aritmie ^a (30,4) Pijn op de borst (17,6)	<u>Zeer vaak</u> Cardiotoxiciteit (18,7) <u>Vaak</u> Aritmie ^a (4,3) Pijn op de borst (1,9)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen/ frequentie (%)	Graad 3 - 5 bijwerkingen/ frequentie (%)
Bloedvataandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Hemorragie (69,1) Hypotensie (23,7) Hypertensie (17,3)	<u>Zeer vaak</u> Hemorragie (13,1) <u>Vaak</u> Hypertensie (6,9) Hypotensie (4,5)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Dyspneu (36,5) Hoesten (33,9) Pleurale effusie (13,9)	<u>Zeer vaak</u> Dyspneu (13,1) <u>Soms</u> Pleurale effusie (0,8)
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Nausea (51,7) Diarree/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Constipatie (42,7) Abdominale pijn (36,3) Verminderde eetlust (33,9) Braken (27,7) <u>Vaak</u> Dyspepsie (9,6)	<u>Vaak</u> Diarree/colitis (6,1) Abdominale pijn (2,9) Mucositis (2,1) Verminderde eetlust (1,6) Constipatie (1,1) Nausea (1,1) <u>Soms</u> Dyspepsie (0,5) Braken (0,3)
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Pruritus (17,3) Hyperhidrose (10,1) <u>Vaak</u> Nachtzweeten (8,3) Alopecia (3,2) <u>Soms</u> Palmoplantair erythrocytesyndroom (0,8)	<u>Soms</u> Hyperhidrose (0,3)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Skeletspierpijn (44,5)	<u>Vaak</u> Skeletspierpijn (5,1)
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Nierinsufficiëntie (10,4)	<u>Vaak</u> 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 liposomal, 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 liposomal 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 liposomal behandeld werden, zijn ernstige of fatale hemorragische voorvallen, waaronder fatale hemorragieën van het CZS, met ernstige trombocytopenie gezien (zie rubriek 4.4).

Cardiotoxiciteit

In klinisch onderzoek met Vyxeos liposomal werd cardiotoxiciteit waargenomen. De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen waren verminderde ejectiefraction 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

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

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van Vyxeos liposomal bij 38 pediatrische patiënten met recidief AML in onderzoek AAML 1421 leek in het algemeen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel zoals gezien bij de goedgekeurde indicatie bij volwassenen met nieuw behandelde AML die werden behandeld met Vyxeos liposomal (zie rubriek 4.2). Bijwerkingen waargenomen in onderzoek AAML 1421 bij pediatrische patiënten die verschilden van of ernstiger waren dan bijwerkingen waargenomen bij volwassenen (waarbij de beperking van vergelijkingen tussen onderzoeken worden erkend), waren onder meer rash maculo-papulair (47,4%), elektrocardiogram QT verlengd (28,9%), het vroeg optreden van cardiotoxiciteit (gedefinieerd als > 10% afname LVEF tot uiteindelijke LVEF < 50%; 21,0%), ernstige hypokaliëmie (13,2%), hyperglykemie (7,9%) en verhoogde ALT (7,9%). Hypertensie werd gezien bij 18,2% van deze pediatrische patiënten.

Er zijn geen pediatrische veiligheidsgegevens beschikbaar op langere termijn dan de duur van het onderzoek (26 maanden). Er zijn derhalve geen pediatrische veiligheidsgegevens waarmee kan worden ingegaan op de cardiotoxiciteit op lange termijn van Vyxeos liposomal, met inbegrip van de cardiotoxiciteit op lange termijn bij gebruik in doses boven de maximale levenslange cumulatieve dosis antracycline. Er zijn geen gegevens over de effecten van behandeling met Vyxeos liposomal op groei en maturatie.

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 liposomal 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, cytarabine en daunorubicine, ATC-code: L01XY01.

Werkingsmechanisme

Vyxeos liposomal 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 metabooliet. 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 liposomal een verlengde plasmahalfwaardetijd, waarbij meer dan 99% van daunorubicine en cytarabine in het plasma ingekapseld blijft in de liposomen. Vyxeos liposomal levert gedurende lange tijd een synergistische combinatie van daunorubicine en cytarabine af aan leukemiecellen. Op basis van gegevens bij dieren hopen de Vyxeos liposomal-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 liposomal-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 liposomal bij volwassenen voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde AML werd onderzocht in één gecontroleerd klinisch onderzoek (onderzoek 301) en de werkzaamheid van Vyxeos liposomal bij pediatrie patiënten voor de behandeling van recidief AML werd onderzocht in één klinisch onderzoek (onderzoek AAML 1421).

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 liposomal 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 (CMMoL-AML) met gedocumenteerde voorgeschiedenis van MDS of CMMoL 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 liposomal 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 liposomal 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.

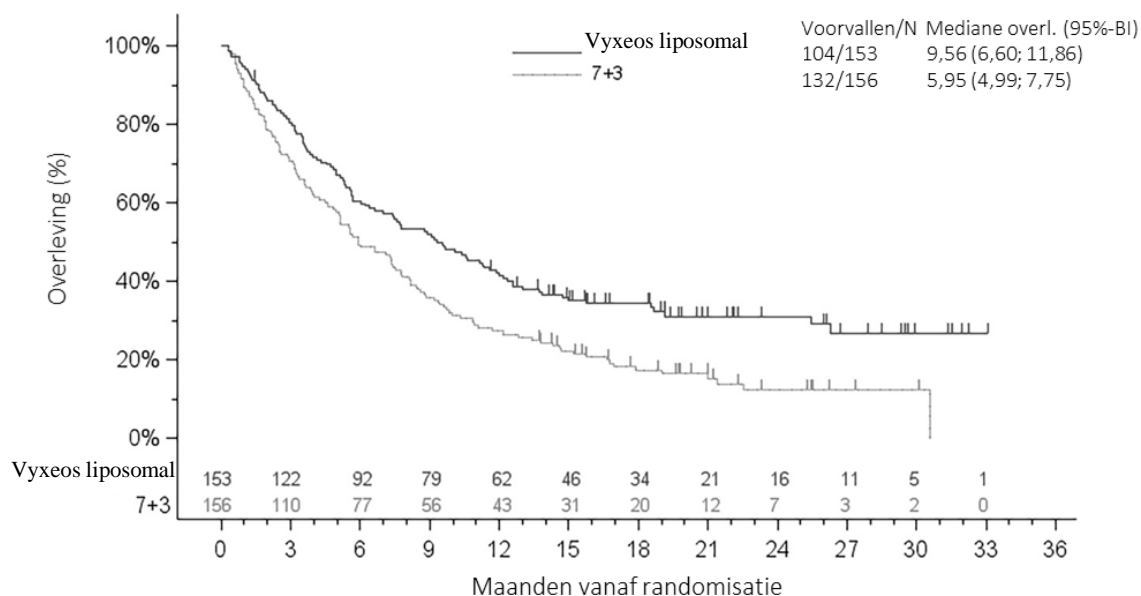
Er werden 153 patiënten gerandomiseerd naar Vyxeos liposomal en 156 patiënten naar de controlegroep met 7+3. De gerandomiseerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 68 jaar (bereik: 60 – 75 jaar), 61% waren mannen en 88% had een *ECOG performance status* van 0 - 1. In de uitgangssituatie had 20% 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal en 25% (39/156) in de controlegroep.

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



Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek 301

	Vyxeos liposomal 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

Follow-up na 60 maanden

Het totale overlevingspercentage na 60 maanden was hoger bij de behandelingsgroep met Vyxeos liposomal (18%) dan bij de 7+3-behandelingsgroep (8%); de hazardratio was 0,70; 95%-BI = 0,55; 0,91.

Pediatrische patiënten

Recidief AML

De werkzaamheid van Vyxeos liposomal als enige middel is onderzocht in een fase 1/2- onderzoek met één behandelgroep (AAML 1421) naar de veiligheid en werkzaamheid van Vyxeos liposomal bij 38 pediatrische en jongvolwassen patiënten in de leeftijd van 1-21 jaar met een eerste recidief van AML. De onderzoeksbehandeling bestond uit één inductiecyclus met Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m², intraveneus toegediend gedurende 90 minuten op dag 1, 3 en 5, gevolgd door fludarabine, cytarabine en G-CSF (FLAG) gedurende cyclus 2. De mediane leeftijd van de patiënten was 11 jaar (bereik: 1-21 jaar). Acht (21%) van de patiënten waren tussen 18 en 21 jaar oud. Patiënten die > 450 mg/m² van equivalenten van daunorubicine kregen, waren uitgesloten van het onderzoek.

Het primaire eindpunt was totaal responspercentage (gedefinieerd als CR of CRp) na Vyxeos liposomal (cyclus 1), gevolgd door FLAG (cyclus 2). Het totale responspercentage was 68% (90% Clopper-Pearson BI: 53% tot 80%). Na cyclus 1 vertoonden 16 (43%) patiënten een behandelrespons CR + CRp, waaronder 14 (38%) patiënten die CR bereikten, en op basis van de 7 proefpersonen met beschikbare recidiefgegevens was de mediane duur van CR 284 dagen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van daunorubicine en cytarabine toegediend als Vyxeos liposomal 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 liposomal worden toegediend, lijken de liposomen de weefseldistributie 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 liposomal 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 dosis).

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 liposomal-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 liposomal vrije basen ingekapseld in liposomen. De plasmaconcentratie/tijd-profielen verkregen van 13 – 26 patiënten die 100 eenheden/m² Vyxeos liposomal (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 liposomal duiden erop dat het grootste deel van het totaal aan daunorubicine en cytarabine in de circulatie vastzit in de Vyxeos liposomal-liposomen, waar ze onbereikbaar zijn voor geneesmiddel-metaboliserende enzymen.

Eliminatie

Vyxeos liposomal 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

In een farmacokinetische populatieanalyse werden geen effecten van klinische betekenis gezien op de klaring- en volumeparameters van daunorubicine en cytarabine op basis van leeftijd (1 tot 81 jaar), geslacht, ras, lichaamsgewicht, body-mass index en het aantal witte bloedcellen.

Pediatrie patiënten

De dosisgenormaliseerde gemiddelde blootstelling aan totaal daunorubicine en cytarabine die bij pediatrie patiënten werden gezien na 59 mg/135 mg/m², waren vergelijkbaar met die aan daunorubicine en cytarabine na 44 mg/100 mg/m² bij volwassenen.

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

Op basis van een gericht onderzoek naar het effect van matige tot ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van Vyxeos liposomal en een farmacokinetische populatieanalyse waarin gegevens werden gebruikt van klinisch onderzoek bij patiënten met lichte en matige nierfunctiestoornis, werd er geen significant verschil in de klaring van daunorubicine of cytarabine waargenomen bij patiënten met vooraf bestaande, lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie in de uitgangssituatie. De mogelijke effecten van met dialyse behandeld nierfalen op de farmacokinetiek van daunorubicine en cytarabine toegediend als Vyxeos liposomal zijn niet bekend (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van totaal daunorubicine en cytarabine wijzigde niet bij patiënten met een bilirubinegehalte ≤ 50 µmol/l. De farmacokinetiek bij patiënten met een bilirubinegehalte hoger dan 50 µmol/l is niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van Vyxeos liposomal bij herhaalde dosering werd beoordeeld in onderzoeken naar de toxiciteit van twee cycli intraveneuze infusie met herstelperiodes van 28 dagen bij ratten en honden. Op alle dosisniveaus (lage tot geen veiligheidsmarges op basis van systemische blootstelling) traden bijwerkingen van Vyxeos liposomal op en deze kwamen over het algemeen overeen met de bijwerkingen die gedocumenteerd zijn voor niet-liposomaal daunorubicine en/of cytarabine, welke

voornamelijk gastro-intestinale en hematologische bevindingen omvatten. Hoewel de parameters voor het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculair systeem waren opgenomen in deze onderzoeken, was er onvoldoende informatie om een geïntegreerde beoordeling van de veiligheidsfarmacologie van Vyxeos liposomal uit te voeren, gezien de morbiditeit en mortaliteit die werd waargenomen.

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met Vyxeos liposomal. Er is echter wél onderzoek beschikbaar met de afzonderlijke middelen.

Genotoxiciteit

Cytarabine, of zijn actieve metabool Ara-C, was mutageen (test op bacteriële mutageniteit) en clastogeen *in vitro* (chromosoomafwijkingen en sister-chromatid exchanges (SCE) in humane leukocyten) en *in vivo* (chromosoomafwijkingen en SCE-test bij knaagdieren). Cytarabine veroorzaakte de transformatie van embryocellen van hamsters en H43-cellen van ratten *in vitro* en was clastogeen voor meiotische cellen. Daunorubicine was mutageen (test op bacteriële mutageniteit, test met V79-hamstercellen) en clastogeen *in vitro* (CCRF-CEM humane lymfoblasten) en *in vivo* (SCE-test met beenmerg van muizen).

Carcinogeniteit

Onderzoek met cytarabine is niet gevonden. Gepubliceerde gegevens met Ara-C, de actieve metabool van cytarabine, hebben geen bewijs opgeleverd voor carcinogeniteit. Gepubliceerde gegevens met daunorubicine wijzen op mogelijke tumorigeniteit bij ratten na een enkelvoudige dosis van 5 of 10 mg/kg (0,68 tot 1,4 maal de aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/m²). De IARC-werkgroep (IARC 2000) heeft daunorubicine ingedeeld in categorie 2B van geneesmiddelen die mogelijk carcinogeen zijn voor de mens.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Cytarabine was embryotoxisch bij muizen en teratogeen bij muizen en ratten bij toediening tijdens de organogenese. Cytarabine veroorzaakte ook afwijkingen ter hoogte van de spermakop bij muizen en verstoorde de spermatogenese bij ratten. 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. Daunorubicine was embryotoxisch en veroorzaakte foetale misvormingen bij toediening tijdens de organogenese bij ratten. Daunorubicine veroorzaakte testisatrofie en totale aplasie van spermatocyten in de tubuli seminiferi bij honden.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Een milieurisicobeoordeling heeft aangetoond dat Vyxeos liposomal 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 vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

36 maanden

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.

De maximale gecombineerde bewaartijd voor gereconstitueerd product in de injectieflacon en gereconstitueerd product dat is verdund in een infuuszak, is gedurende 4 uur bij 2 °C tot 8 °C.

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 verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 50 ml (type 1-glas) met een stop (chlorbutylrubber) 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 liposomal 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 liposomal op basis van de lichaamsoppervlakte van de individuele patiënt, zoals beschreven in rubriek 4.2.
- Neem het juiste aantal injectieflacons met Vyxeos liposomal 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.
- Nadat het gereconstitueerd product gedurende maximaal 4 uur bij 2 °C tot 8 °C rechtop in de injectieflacon is bewaard, dient het gereconstitueerde product onmiddellijk te worden verdund tot een oplossing voor infusie en dient het gedurende de infusietijd van 90 minuten in te lopen.
 - Gereconstitueerd product in de injectieflacon en gereconstitueerd product dat is verdund tot een oplossing voor infusie, zijn stabiel gedurende een maximale gecombineerde bewaartijd van maximaal 4 uur indien zij worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C. Na de stabiliteitsperiode van 4 uur voor het gereconstitueerde product in de injectieflacon is niet nog eens een stabiliteitsperiode van 4 uur mogelijk nadat de toepasselijke dosis uit de gereconstitueerde injectieflacon is verdund tot de oplossing voor infusie.
 - Wanneer het gereconstitueerd product verdund in de infuuszak wordt bewaard bij 2 °C tot 8 °C, is de stabiliteitsperiode van 4 uur niet inclusief de tijd benodigd voor reconstitutie of de infusietijd van 90 minuten.
 - Na de stabiliteitsperiode van maximaal 4 uur dient de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk te worden toegediend gedurende de infusietijd van 90 minuten.
- Bereken het vereiste volume gereconstitueerd Vyxeos liposomal met behulp van de volgende formule:

$$[\text{vereist volume (ml)} = \text{dosis daunorubicine (mg/m}^2) \times \text{BSA patiënt (m}^2) / 2,2 \text{ (mg/ml)}].$$
 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 liposomal 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 liposomal niet mengen met, of als infusie toedienen met, andere geneesmiddelen.
- Dien Vyxeos liposomal toe via continue intraveneuze infusie gedurende 90 minuten door middel van een infusiepomp via een centraal veneuze katheter of een perifeer ingebrachte centrale katheter. Voor de intraveneuze infusie van Vyxeos liposomal kan een inlinemembraanfilter worden gebruikt, op voorwaarde dat de minimale poriediameter van het filter groter dan of gelijk aan 15 µm is.
- 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

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Daunorubicine/cytarabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: distearoylfosfatidylcholine, distearoylfosfatidylglycerol, cholesterol, kopergluonaat, trolamine en sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

- 1 injectieflacon
- 2 injectieflacons
- 5 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik na verdunning.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Rechttop bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. 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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Daunorubicine/cytarabine
Intraveneus gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie daunorubicine en cytarabine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vyxeos liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vyxeos liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vyxeos liposomal?

Vyxeos liposomal behoort tot een groep geneesmiddelen die 'antineoplastische middelen' worden genoemd en die gebruikt worden bij kanker. Het bevat twee werkzame stoffen, daunorubicine en cytarabine, in de vorm van zeer kleine deeltjes, 'liposomen' genaamd. Deze twee werkzame stoffen werken op verschillende manieren om kankercellen te doden door de groei en deling ervan te stoppen. Door deze stoffen in liposomen te verpakken, blijft hun werking langer aanhouden in het lichaam en zijn ze in staat om de kankercellen binnen te dringen en te doden.

Waarvoor wordt Vyxeos liposomal gebruikt?

Vyxeos liposomal wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (een kanker van de witte bloedcellen). Het wordt gegeven wanneer de leukemie veroorzaakt is door eerdere behandelingen (bekend als behandelings-gerelateerde acute myeloïde leukemie) of wanneer er bepaalde veranderingen in het beenmerg zijn (bekend als acute myeloïde leukemie met 'myelodysplasie-gerelateerde veranderingen').

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor de werkzame stoffen (daunorubicine of cytarabine) of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts zal u tijdens de behandeling controleren. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u weinig bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen in uw bloed heeft (voordat u met de behandeling begint, wordt er een bloedonderzoek gedaan). Als dit van toepassing is op u:
 - kan uw arts u ook een geneesmiddel geven om te voorkomen dat u een infectie krijgt.
 - zal uw arts tijdens de behandeling ook controleren of u een infectie heeft.
- u ooit een hartprobleem of hartaanval heeft gehad, of eerder met een 'antracycline' bent behandeld voor kanker. Als dit op u van toepassing is, zal uw arts uw hart controleren vóór en tijdens de behandeling.

- u denkt dat u misschien zwanger bent. U moet een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken om te vermijden dat u (of uw partner) zwanger wordt tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na uw laatste dosis.
- u allergische reacties (overgevoeligheidsreacties) heeft. Bij overgevoeligheid kan uw arts de behandeling onderbreken of stopzetten of de snelheid van uw druppelinfuus verlagen.
- u problemen met uw nieren of lever heeft gehad. Uw arts zal u tijdens de behandeling controleren.
- u ooit een aandoening heeft gehad die bekend staat als de ziekte van Wilson of een andere koper-gerelateerde aandoening. Dit geneesmiddel bevat namelijk de stof kopergluconaat.
- u een vaccin moet krijgen.

Tijdens de behandeling zal uw arts uw algemene gezondheidstoestand controleren. Hij/zij kan u ook andere geneesmiddelen geven om uw behandeling te ondersteunen, ofwel vóór ofwel gelijktijdig met Vyxeos liposomal. Als een van de situaties hierboven op u van toepassing is (of als u dat niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gaat gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vyxeos liposomal wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vyxeos liposomal nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Vyxeos liposomal kan namelijk de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bepaalde andere geneesmiddelen kunnen ook beïnvloeden hoe Vyxeos liposomal werkt.

Neem in het bijzonder contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen tegen kanker die een invloed kunnen hebben op uw hart, zoals doxorubicine.
- geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op uw lever.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Vyxeos liposomal niet tijdens de zwangerschap gebruiken, omdat het schadelijk kan zijn voor de baby. Gebruik een doeltreffende anticonceptiemethode (voorbehoedsmiddel) tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling. Als u tijdens de behandeling zwanger wordt, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen.

U mag geen borstvoeding geven tijdens uw behandeling met Vyxeos liposomal, aangezien dit schadelijk kan zijn voor de baby.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich slaperig of duizelig voelen na de toediening van Vyxeos liposomal. Als dit gebeurt, bestuur dan geen voertuigen of gebruik geen gereedschap of machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Vyxeos liposomal moet worden toegediend door een arts of verpleegkundige met ervaring in de behandeling van AML.

- Het wordt toegediend als een druppelinfuus (infusie) in een ader.
- De infusie wordt gegeven gedurende anderhalf uur (90 minuten).

Uw arts of verpleegkundige zal uw dosis van het geneesmiddel berekenen op basis van uw gewicht en lengte. Uw behandeling wordt gegeven in 'kuren'. Elke kuur wordt als een afzonderlijk infuus gegeven en kan met een tussentijd van meerdere weken worden gegeven.

U krijgt een eerste behandelingskuur en vervolgens beslist uw arts of u verdere behandelingskuren krijgt, afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert en eventuele bijwerkingen die u krijgt. Uw arts zal na elke kuur beoordelen hoe u op de behandeling reageert.

- Tijdens uw eerste kuur krijgt u een infusie op dag 1, 3 en 5.
- Tijdens verdere kuren krijgt u een infusie op dag 1 en 3. Dit kan, indien nodig, worden herhaald.

Tijdens de behandeling met Vyxeos liposomal zal uw arts regelmatig bloedonderzoeken uitvoeren om na te gaan hoe u op de behandeling reageert en of de behandeling goed wordt verdragen. Uw arts zal ook uw hart controleren, aangezien Vyxeos liposomal hierop een invloed kan hebben.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

U krijgt dit geneesmiddel toegediend in een ziekenhuis door een arts of verpleegkundige. Het is onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt, maar vertel het uw arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt.

Heeft u een afspraak gemist?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Vyxeos liposomal kan het aantal witte bloedcellen, de cellen die infecties bestrijden, en ook de bloedcellen die het bloed helpen stollen (bloedplaatjes), verminderen. Dit leidt tot bloedingsstoornissen, zoals neusbloedingen en blauwe plekken. Vyxeos liposomal kan ook hartproblemen en schade aan de hartspier veroorzaken.

Daarom **moet u het uw arts onmiddellijk vertellen** als u last heeft van:

- koorts, koude rillingen, keelpijn, hoesten, mondzweren of andere verschijnselen van infectie
- bloeding of blauwe plekken zonder verwonding
- pijn op de borst of beenpijn
- gevoel van kortademigheid.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de bijwerkingen hierboven krijgt.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- een daling van het aantal bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen), dit kan blauwe plekken of een bloeding veroorzaken
- koorts, vaak met andere verschijnselen van infectie, door het zeer lage aantal witte bloedcellen (febriële neutropenie)
- trage, snelle of onregelmatige hartslag, pijn op de borst (wat verschijnselen van infectie kunnen zijn)

- problemen met uw zicht, wazig zien
- pijn of zwelling van het weefsel aan de binnenwand van het spijsverteringsstelsel (mucositis) of pijn in de buik, verstopping, verminderde eetlust, diarree, misselijkheid of braken
- roodheid van de huid, huiduitslag, spierpijn, hoofdpijn, botpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid, gegeneraliseerde zwelling, waaronder zwelling van uw armen en benen
- hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, slaapproblemen, angst
- nierfalen
- kortademigheid, hoesten, vocht in de longen
- jeuk
- bloeding
- verhoogde bloeddruk of bloeddrukverlaging
- koude rillingen, lage lichaamstemperatuur of hoge lichaamstemperatuur
- meer zweten

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- een daling van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) met vermoeidheid en zwakte als gevolg
- nierfalen en afwijkende resultaten bij bloedonderzoeken door grote sterfte van kankercellen (tumorlyssyndroom)
- maagkrampen of overmatige gasvorming
- overmatig zweten 's nachts
- haaruitval

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- doof gevoel en huiduitslag in handen en voeten (palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Rechtop bewaren.
- Na reconstitutie kunnen de injectieflacons rechtop in de koelkast (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 4 uur worden bewaard.
- Na verdunning kan de oplossing in infuuszakken in de koelkast (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 4 uur worden bewaard. De maximale gecombineerde bewaartijd voor gereconstitueerd product dat rechtop in de injectieflacon wordt bewaard en gereconstitueerd product na verdunning in een infuuszak mag niet langer zijn dan 4 uur. De infusietijd van 90 minuten komt bovenop de bewaartijd van maximaal 4 uur.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verdunde oplossing deeltjes bevat.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn daunorubicine en cytarabine. Elke injectieflacon van 50 ml 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.
- De andere stoffen in dit middel zijn distearoylfosfatidylcholine, distearoylfosfatidylglycerol, cholesterol, kopergluconaat, trolamine en sucrose.

Hoe ziet Vyxeos liposomal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vyxeos liposomal is een paars poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, afgeleverd in een glazen injectieflacon.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Ierland
Tel.: +353 1 968 1631
(lokaal telefoonnummer in Ierland)
(buiten Ierland kunnen internationale telefoonkosten in rekening worden gebracht)
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Vyxeos liposomal is een cytotoxisch geneesmiddel. Geldende procedures voor speciale verwerking en verwijdering dienen te worden gevolgd. Het product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Het bevat geen conserveringsmiddelen. Ongebruikte oplossing dient niet bewaard te worden voor latere toediening.

Instructies voor bereiding

- Bepaal de dosis en het aantal injectieflacons met Vyxeos liposomal op basis van de lichaamsoppervlakte van de individuele patiënt, zoals beschreven in rubriek 4.2.
- Neem het juiste aantal injectieflacons met Vyxeos liposomal 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.
- Nadat het gereconstitueerd product gedurende maximaal 4 uur bij 2 °C tot 8 °C rechtop in de injectieflacon is bewaard, dient het gereconstitueerde product onmiddellijk te worden verdund tot een oplossing voor infusie en dient het gedurende de infusietijd van 90 minuten in te lopen.
 - Gereconstitueerd product in de injectieflacon en gereconstitueerd product dat is verdund tot een oplossing voor infusie, zijn stabiel gedurende een maximale gecombineerde bewaartijd van maximaal 4 uur indien zij worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C. Na de stabiliteitsperiode van 4 uur voor het gereconstitueerde product in de injectieflacon is niet nog eens een stabiliteitsperiode van 4 uur mogelijk nadat de toepasselijke dosis uit de gereconstitueerde injectieflacon is verdund tot de oplossing voor infusie.
 - Wanneer het gereconstitueerd product verdund in de infuuszak wordt bewaard bij 2 °C tot 8 °C, is de stabiliteitsperiode van 4 uur niet inclusief de tijd benodigd voor reconstitutie of de infusietijd van 90 minuten.
 - Na de stabiliteitsperiode van maximaal 4 uur dient de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk te worden toegediend gedurende de infusietijd van 90 minuten.
- Bereken het vereiste volume gereconstitueerd Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal niet mengen met, of als infusie toedienen met, andere geneesmiddelen.
- Dien Vyxeos liposomal toe via continue intraveneuze infusie gedurende 90 minuten door middel van een infusiepomp via een centraal veneuze katheter of een perifeer ingebrachte centrale katheter. Voor de intraveneuze infusie van Vyxeos liposomal kan een inlinemembraanfilter worden gebruikt, op voorwaarde dat de minimale poriediameter van het filter groter dan of gelijk aan 15 µm is.
- Spoel de lijn na toediening door met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Verwijdering

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.