1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 44 mg de daunorubicina y 100 mg de citarabina.

Tras la reconstitución, la solución contiene 2,2 mg/ml de daunorubicina y 5 mg/ml de citarabina encapsuladas en liposomas, en una combinación fija en una relación molar de 1:5.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Torta liofilizada púrpura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vyxeos liposomal está indicado para el tratamiento en adultos de leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (LMA-t) o LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD), de diagnóstico reciente.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Vyxeos liposomal se debe iniciar y controlar bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos quimioterápicos.

Vyxeos liposomal tiene una posología distinta de daunorubicina inyectable y citarabina inyectable, y no se debe intercambiar con otros medicamentos que contienen daunorubicina y/o citarabina (ver sección 4.4).

Posología

La administración de Vyxeos liposomal se basa en la superficie corporal del paciente (SC) conforme a la siguiente pauta:

Tabla 1: Pauta de administración de Vyxeos liposomal

Tratamiento	Pauta de administración
Primera inducción	daunorubicina 44 mg/m² y citarabina 100 mg/m² los días 1, 3 y 5
Segunda inducción	daunorubicina 44 mg/m² y citarabina 100 mg/m² los días 1 y 3
Consolidación	daunorubicina 29 mg/m² y citarabina 65 mg/m² los días 1 y 3

Pauta de administración recomendada para inducción de remisión
La pauta recomendada de administración de Vyxeos liposomal es 44 mg/100 mg/m², administrado por vía intravenosa durante 90 minutos:

- los días 1, 3 y 5 como primer ciclo del tratamiento de inducción;
- los días 1 y 3 como ciclo posterior del tratamiento de inducción, de ser necesario.

Se puede administrar un ciclo posterior de inducción en pacientes que no muestran una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para obtener una médula de apariencia normal se puede requerir más de un ciclo de inducción. La evaluación de la médula ósea tras la recuperación del ciclo previo de tratamiento de inducción determina si es necesario un ciclo de inducción adicional. El tratamiento se debe continuar mientras el paciente se siga beneficiando o hasta la progresión de la enfermedad, hasta un máximo de dos ciclos de inducción.

Pauta de administración recomendada para consolidación
El primer ciclo de consolidación se debe administrar de 5 a 8 semanas después del inicio de la última inducción.

La pauta recomendada de administración de Vyxeos liposomal es 29 mg/65 mg/m², administrado por vía intravenosa durante 90 minutos:

- los días 1 y 3 como ciclos posteriores del tratamiento de inducción, si es necesario.

Se recomienda tratamiento de consolidación para los pacientes en remisión que han recuperado un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 500/µl y cuyo recuento de plaquetas se ha recuperado a un valor superior a 50.000/µl en ausencia de toxicidad inaceptable. Se puede administrar un ciclo posterior de consolidación en pacientes que no presenten progresión de la enfermedad ni toxicidad inaceptable en el periodo de 5 a 8 semanas posteriores al inicio de la primera consolidación. El tratamiento se debe continuar mientras el paciente se siga beneficiando o hasta la progresión de la enfermedad, hasta un máximo de dos ciclos de consolidación.

Ajustes de dosis recomendada durante el tratamiento
Se debe controlar a los pacientes para identificar una respuesta hematológica y toxicidades.

Se debe retrasar o interrumpir la administración con carácter permanente, de ser necesario, como se describe más adelante.

Se puede medicar previamente a los pacientes para náuseas y vómitos. Se debe considerar un tratamiento antihiperuricémico (por ejemplo, alopurinol) antes de iniciar la administración de Vyxeos liposomal.

Hipersensibilidad
Para síntomas leves de hipersensibilidad (por ejemplo, rubefacción, erupción, prurito leves), se debe suspender el tratamiento y se debe supervisar al paciente, incluido el control de signos vitales. Se debe reiniciar el tratamiento lentamente una vez que los síntomas se hayan resuelto, reduciendo a la mitad la velocidad de la perfusión, y se debe administrar difenhidramina (20-25 mg) por vía intravenosa y dexametasona (10 mg) por vía intravenosa.

Para síntomas moderados de hipersensibilidad (por ejemplo, erupción moderada, rubefacción, disnea leve, molestias torácicas), se debe suspender el tratamiento. Se debe administrar difenhidramina (20-25 mg o equivalente) y dexametasona (10 mg) por vía intravenosa. No se debe reiniciar la perfusión. Al volver a tratar al paciente, se debe administrar Vyxeos liposomal en la misma dosis y velocidad, y con premedicación.

Para síntomas graves o potencialmente mortales de hipersensibilidad (por ejemplo, hipotensión que requiere tratamiento con vasopresores, angioedema, distrés respiratorio que requiere tratamiento de broncodilatación, urticaria generalizada), se debe suspender el tratamiento. Se debe administrar difenhidramina (20-25 mg) y dexametasona (10 mg) por vía intravenosa, y se añadirá epinefrina (adrenalina) o broncodilatadores si estuvieran indicados. No reiniciar la perfusión, ni repetir el tratamiento. El tratamiento con Vyxeos liposomal se debe interrumpir con carácter permanente. Se debe controlar a los pacientes hasta la resolución de los síntomas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Omisión de dosis
Si se omite una dosis programada de Vyxeos liposomal, se deberá administrar dicha dosis lo más pronto posible y se ajustará la pauta de administración en forma acorde, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Cardiotoxicidad
Se recomienda una evaluación de la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento, en especial en pacientes con un alto riesgo de toxicidad cardíaca. Se debe suspender el tratamiento con Vyxeos liposomal en los pacientes que presenten signos o síntomas de cardiomiopatía, salvo que los beneficios superen los riesgos (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCL] 60 ml/min a 89 ml/min según la ecuación de Cockcroft Gault [C-G]), moderada (CrCL 30 ml/min a 59 ml/min) o grave (CrCL <30 ml/min). No hay experiencia con Vyxeos liposomal en pacientes con enfermedad renal terminal tratada con diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con un nivel de bilirrubina inferior o igual a 50 µmol/l. No hay experiencia con Vyxeos liposomal en pacientes con insuficiencia hepática que dé lugar a un nivel de bilirrubina superior a 50 µmol/l. Vyxeos liposomal solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave si los beneficios superan los riesgos (ver sección 4.4).

Población de edad avanzada
No es necesario ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (≥65 años) (ver sección 5.2).

Población pediátrica
Fuera de sus indicaciones autorizadas, Vyxeos liposomal se ha estudiado en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de 1 a 21 años con LMA recidivante. Debido al limitado tamaño de estos ensayos, no es posible concluir que los beneficios de usarlo superen los riesgos.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración
Vyxeos liposomal es solo para vía intravenosa. No se debe administrar por vía intramuscular, intratecal ni subcutánea.

Vyxeos liposomal se administra mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 90 minutos. Se deben tomar precauciones que aseguren que no haya extravasación, para prevenir el riesgo de necrosis tisular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad grave a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Otros medicamentos que contienen daunorubicina y/o citarabina
Vyxeos liposomal no se debe sustituir ni intercambiar con otros medicamentos que contengan daunorubicina y/o citarabina. Debido a las diferencias sustanciales en los parámetros farmacocinéticos, las recomendaciones de dosis y pauta de administración para Vyxeos liposomal son distintas de las correspondientes para daunorubicina hidrocloruro inyectable, citarabina inyectable, citrato de daunorubicina liposomal inyectable y citarabina liposomal inyectable. Se debe verificar el nombre del medicamento y la dosis antes de la administración, para evitar errores de administración.

Mielosupresión grave
Se ha notificado mielosupresión grave (incluidos infecciones y acontecimientos hemorrágicos mortales) en pacientes tras la administración de una dosis terapéutica de Vyxeos liposomal. Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves o mortales, incluidas hemorragias mortales del sistema nervioso central (SNC), asociados con trombocitopenia grave, en pacientes tratados con Vyxeos liposomal. Se debe hacer una evaluación inicial del recuento celular sanguíneo, y controlar a los pacientes de forma minuciosa durante el tratamiento con Vyxeos liposomal para detectar posibles complicaciones clínicas por mielosupresión. Debido a la prolongada semivida plasmática de Vyxeos liposomal, puede que se prolongue el tiempo de recuperación de los valores de RAN y plaquetas y se requiera control adicional.

Se pueden administrar antiinfecciosos (que incluyen antibacterianos, antivirales, antimicóticos) con carácter profiláctico durante el periodo de neutropenia profunda hasta que el RAN vuelva a un valor de 500/µl o mayor. Si se producen complicaciones por mielosupresión, se deben utilizar medidas de soporte adecuadas, por ejemplo antiinfecciosos, factores estimulantes de colonias o transfusiones. Se deben controlar regularmente los recuentos celulares sanguíneos hasta la recuperación (ver sección 4.8).

Cardiotoxicidad
La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. El tratamiento previo con antraciclinas (incluidos los pacientes que han recibido previamente las dosis máximas recomendadas acumuladas de doxorrubicina o daunorubicina hidrocloruro), una cardiopatía preexistente (incluido deterioro de la función cardíaca), radioterapia previa en el mediastino o el uso concomitante de medicamentos cardiotóxicos pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca inducida por daunorubicina.

En dos estudios de un solo grupo de 65 niños previamente tratados con antraciclina, con LMA recidivante o resistente tratada con un solo ciclo de inducción (Ciclo 1) de Vyxeos liposomal, se observaron trastornos cardiacos (incluida taquicardia sinusal, prolongación de QT y fracción de eyección disminuida). Otros estudios a largo plazo con antraciclina/antracenediona en niños sugieren que se pueden producir cardiomiopatías congestivas con una latencia de varios años (ver la sección 4.8).

Las dosis acumuladas totales de daunorubicina no liposomal superiores a 550 mg/m² han sido asociadas con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por el tratamiento. Este límite parece más bajo (400 mg/m²) en pacientes que han recibido radioterapia en el mediastino. No se ha determinado la relación entre la dosis acumulada de Vyxeos liposomal y el riesgo de toxicidad cardíaca. La exposición acumulada total a daunorubicina se describe en la tabla siguiente.

Tabla 2: Exposición acumulada a daunorubicina por ciclo de Vyxeos liposomal

Tratamiento	Daunorubicina por dosis	Cantidad de dosis por ciclo	Daunorubicina por ciclo
Primera inducción	44 mg/m²	3	132 mg/m²
Segunda inducción	44 mg/m²	2	88 mg/m²
Cada consolidación	29 mg/m²	2	58 mg/m²

Se recomienda una evaluación cardiaca al inicio con un electrocardiograma (ECG) y una angiografía con radionúclidos (MUGA, por sus siglas en inglés) o ecocardiograma (ECHO), especialmente en los pacientes con factores de riesgo para un aumento de la toxicidad cardíaca. Se debe vigilar estrechamente la función cardíaca.

Se deberá suspender el tratamiento con Vyxeos liposomal en pacientes con deterioro de la función cardíaca, salvo que el beneficio de iniciar o continuar el tratamiento supere al riesgo (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Advertencia sobre embarazo/mujeres en edad fértil
Se debe informar a las pacientes que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con Vyxeos liposomal. Los pacientes hombres y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta seis meses posteriores a la última dosis de Vyxeos liposomal (ver sección 4.6).

Reacciones por hipersensibilidad
Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, con el uso de daunorubicina y citarabina.

Para síntomas moderados de hipersensibilidad (por ejemplo, erupción moderada, rubefacción, disnea leve, molestias torácicas), se debe suspender el tratamiento. Se debe administrar difenhidramina (20-25 mg o equivalente) y dexametasona por vía intravenosa (10 mg). No se debe reiniciar la perfusión. Al volver a tratar al paciente, se debe administrar Vyxeos liposomal en la misma dosis y velocidad, y con premedicación.

Para síntomas severos o potencialmente mortales de hipersensibilidad (por ejemplo, hipotensión que requiere tratamiento con vasopresores, angioedema, distrés respiratorio que requiere tratamiento de broncodilatación, urticaria generalizada), se debe suspender el tratamiento. Se debe administrar difenhidramina (20-25 mg) y dexametasona (10 mg) por vía intravenosa, y se añadirá epinefrina (adrenalina) o broncodilatadores si estuvieran indicados. No reiniciar la perfusión, ni repetir el tratamiento. El tratamiento con Vyxeos liposomal se debe interrumpir con carácter permanente. Se debe controlar a los pacientes hasta la resolución de los síntomas (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Necrosis tisular
Daunorubicina ha sido asociada con necrosis del tejido local en el lugar de extravasación del medicamento. En los estudios clínicos con Vyxeos liposomal se produjo un acontecimiento de extravasación, pero no se observó necrosis. Se deben tomar precauciones para asegurar que no se produzca extravasación del medicamento al administrar Vyxeos liposomal. Vyxeos liposomal se debe administrar solo por vía intravenosa. No administrar por vía intramuscular, intratecal ni subcutánea (ver sección 4.2).

Evaluación de la función hepática y renal
La insuficiencia hepática puede aumentar el riesgo de toxicidad asociado con daunorubicina y citarabina. Se recomienda la evaluación de la función hepática mediante análisis clínicos convencionales antes de la administración de Vyxeos liposomal, y periódicamente durante el tratamiento. No hay experiencia con Vyxeos liposomal en pacientes con un valor inicial de bilirrubina en suero superior a 50 µmol/l o enfermedad renal terminal tratada con diálisis. Vyxeos liposomal solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave si los beneficios superan los riesgos (ver sección 4.2).

Análisis clínicos
Vyxeos liposomal puede inducir hiperuricemia secundaria a la lisis rápida de células leucémicas. Se deben controlar los niveles de ácido úrico en sangre y en caso de presentarse hiperuricemia se iniciará un tratamiento apropiado.

Antecedentes de enfermedad de Wilson u otro trastorno relacionado con el metabolismo del cobre
Cada vial contiene 100 mg de gluconato de cobre, que corresponde a 14 mg de cobre elemental. Vyxeos liposomal solo se debe utilizar en pacientes con antecedentes de enfermedad de Wilson u otro trastorno relacionado con el metabolismo del cobre si los beneficios superan los riesgos (ver sección 6.1). Interrumpir la administración de Vyxeos liposomal en pacientes con signos o síntomas de toxicidad aguda por cobre.

Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones
La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que reciben Vyxeos liposomal. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, puede que la respuesta a dichas vacunas se vea disminuida.

Mucositis gastrointestinal y diarrea
Se debe tomar en consideración que la absorción de los medicamentos administrados por vía oral se puede ver influenciada de forma considerable por la mucositis gastrointestinal y/o diarrea que se produce con frecuencia en asociación con la quimioterapia intensiva.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Vyxeos liposomal. Se estima que la liberación de daunorubicina y citarabina en la formulación de Vyxeos liposomal reduce la posibilidad de interacciones, ya que las concentraciones sistémicas de fármaco libre de daunorubicina y citarabina son mucho menores que cuando se administran en una formulación no liposomal.

Agentes cardiotóxicos
El uso simultáneo de cardiotóxicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. El uso de Vyxeos liposomal en pacientes que previamente han recibido doxorrubicina aumenta el riesgo de cardiotoxicidad (ver sección 4.4). No administrar Vyxeos liposomal en combinación con otros cardiotóxicos salvo que la función cardíaca del paciente esté estrechamente controlada.

Agentes hepatotóxicos
Los medicamentos hepatotóxicos pueden deteriorar la función hepática y aumentar la toxicidad. Como daunorubicina es metabolizada por el hígado, los cambios en la función hepática inducidos por tratamientos concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de Vyxeos liposomal (ver sección 5.2). Se debe controlar la función hepática con más frecuencia si se administra Vyxeos liposomal conjuntamente con hepatotóxicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres
Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante la administración de Vyxeos liposomal. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras ellas o

sus parejas masculinas estén en tratamiento. Las mujeres en edad fértil no deben recibir el tratamiento hasta no haber excluido un embarazo.

A las mujeres en edad fértil se les debe hacer una prueba de embarazo antes de iniciar la administración de Vyxeos liposomal. Los hombres con parejas sexuales en edad fértil y las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y los 6 meses posteriores a la última dosis de Vyxeos liposomal.

Embarazo
No hay datos relativos al uso de Vyxeos liposomal en mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados en animales y su mecanismo de acción, no debe utilizarse Vyxeos liposomal durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento y justifique el posible riesgo para el feto (ver sección 5.3).

Si se utiliza el medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante la administración de Vyxeos liposomal, se debe informar a la paciente el posible riesgo para el feto. En cualquier caso, se recomienda el examen cardiológico y un recuento sanguíneo en los fetos y neonatos de madres que recibieron tratamiento durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si Vyxeos liposomal se excreta en la leche materna. Dado el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por el uso de Vyxeos liposomal, se debe informar a las madres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Vyxeos liposomal.

Fertilidad
En función de los hallazgos en animales, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con Vyxeos liposomal (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vyxeos liposomal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado fatiga y mareos con el uso de Vyxeos liposomal. En consecuencia, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes fueron hipersensibilidad, que incluye erupción (66,9%), neutropenia febril (63,5%), edema (52,3%), diarrea/colitis (49,9%), mucositis (49,9%), fatiga (46,4%), dolor musculoesquelético (44,5%), dolor abdominal (36,3%), disminución del apetito (33,9%), tos (33,9%), cefalea (32,3%), escalofríos (31,2%), arritmia (30,4%), pirexia (29,6%), trastornos del sueño (25,1%) e hipotensión (23,7%).

Las RAM más graves y de mayor frecuencia fueron infección (58,7%), cardiotoxicidad (18,7%) y hemorragia (13,1%).

Tabla de reacciones adversas
En la tabla siguiente se han incluido las RAM en la categoría adecuada según la mayor frecuencia observada en alguno de los principales estudios clínicos.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes: ≥ 1/10; frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100; raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Para la clasificación de RAM que se presentan con grados 3-5, hay una lista comprensiva puesta a disposición por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de los Estados

Unidos en NCI CTCAE. La toxicidad se clasifica como leve (Grado 1), moderada (Grado 2), grave (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con parámetros específicos conforme al sistema orgánico involucrado. Muerte (Grado 5) se utiliza para algunos de los criterios para indicar un fallecimiento.

Tabla 3: RAM notificadas en estudios clínicos en pacientes tratados con Vyxeos liposomal (n=375)

Clasificación por órganos y sistemas	RAM/Frecuencia (%)	RAM de grado 3-5/Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	**Muy frecuente** Infección (78,1)	**Muy frecuente** Infección (58,7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	**Muy frecuente** Neutropenia febril (63,5) **Frecuente** Trombocitopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anemia (3,2)	**Muy frecuente** Neutropenia febril (62,4) **Frecuente** Trombocitopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anemia (2,1)
Trastornos del sistema inmunológico	**Muy frecuente** Hipersensibilidad (incluida erupción) (66,9)	**Frecuente** Hipersensibilidad (incluida erupción) (9,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	**Frecuente** Síndrome de lisis del tumor (7,5)	**Frecuente** Síndrome de lisis del tumor (2,7)
Trastornos psiquiátricos	**Muy frecuente** Trastornos del sueño (25,1) Ansiedad (17,3) Delirio (15,5)	**Frecuente** Delirio (2,4) **Poco frecuente** Trastornos del sueño (0,5)
Trastornos del sistema nervioso	**Muy frecuente** Cefalea (32,3) Mareos (23,2)	**Frecuente** Cefalea (1,1) **Poco frecuente** Mareos (0,8)
Trastornos oculares	**Muy frecuente** Alteración visual (10,4)	**Poco frecuente** Alteración visual (0,3)
Trastornos cardíacos	**Muy frecuente** Cardiotoxicidad (72) Arritmia[a] (30,4) Dolor torácico (17,6)	**Muy frecuente** Cardiotoxicidad (18,7) **Frecuente** Arritmia[a] (4,3) Dolor torácico (1,9)
Trastornos vasculares	**Muy frecuente** Hemorragia (69,1) Hipotensión (23,7) Hipertensión (17,3)	**Muy frecuente** Hemorragia (13,1) **Frecuente** Hipertensión (6,9) Hipotensión (4,5)

Clasificación por órganos y sistemas	RAM/Frecuencia (%)	RAM de grado 3-5/Frecuencia (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Muy frecuente** Disnea (36,5) Tos (33,9) Derrame pleural (13,9)	**Muy frecuente** Disnea (13,1) **Poco frecuente** Derrame pleural (0,8)
Trastornos gastrointestinales	**Muy frecuente** Náuseas (51,7) Diarrea/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Estreñimiento (42,7) Dolor abdominal (36,3) Apetito disminuido (33,9) Vómitos (27,7) **Frecuente** Dispepsia (9,6)	**Frecuente** Diarrea/colitis (6,1) Dolor abdominal (2,9) Mucositis (2,1) Apetito disminuido (1,6) Estreñimiento (1,1) Náuseas (1,1) **Poco frecuente** Dispepsia (0,5) Vómitos (0,3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Muy frecuente** Prurito (17,3) Hiperhidrosis (10,1) **Frecuente** Sudores nocturnos (8,3) Alopecia (3,2) **Poco frecuente** Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (0,8)	**Poco frecuente** Hiperhidrosis (0,3)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**Muy frecuente** Dolor musculoesquelético (44,5)	**Frecuente** Dolor musculoesquelético (5,1)
Trastornos renales y urinarios	**Muy frecuente** Insuficiencia renal (10,4)	**Frecuente** Insuficiencia renal (6,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Muy frecuente** Edema (52,3) Fatiga (46,4) Escalofríos (31,2) Pirexia (29,6)	**Muy frecuente** Fatiga (10,4) **Frecuente** Pirexia (3,2) Edema (2,7) **Poco frecuente** Escalofríos (0,3)

[a] Los términos del grupo arritmia incluyen fibrilación auricular, bradicardia, y la arritmia comunicada de manera más frecuentes fue taquicardia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones
Debido a la neutropenia que se experimenta con Vyxeos liposomal, las infecciones de diversos tipos fueron RAM muy frecuentes. Las RAM de infecciones graves más frecuentemente observadas en la población de los estudios clínicos fueron neumonía, sepsis y bacteriemia. La incidencia de acontecimientos infecciosos fue del 78,1%; la incidencia de acontecimientos no graves de infecciones fue del 73,1%, la incidencia de acontecimientos graves de infecciones fue del 28,5%; la incidencia de infecciones que llevaron a la interrupción fue del 0,5%. La incidencia de infecciones mortales fue del 6,9%. Las infecciones mortales fueron sepsis y neumonía (ver sección 4.4).

Hemorragia
Debido a la trombocitopenia experimentada con Vyxeos liposomal, se observaron diversos acontecimientos hemorrágicos en los estudios clínicos. El acontecimiento hemorrágico más frecuente fue epistaxis y a la mayoría de estos se los consideró no graves (29,1%). La incidencia de acontecimientos hemorrágicos fue del 69,1%; la incidencia de acontecimientos no graves de hemorragia fue del 67,2 %; la incidencia de acontecimientos graves de hemorragia fue del 5,6%; la incidencia de hemorragias que llevaron a la interrupción fue 0. La incidencia de hemorragia mortal fue del 2,1%. Se observaron acontecimientos hemorrágicos graves o mortales, incluidas hemorragias mortales del SNC, asociados con trombocitopenia grave en pacientes tratados con Vyxeos liposomal (ver sección 4.4).

Cardiotoxicidad
Se observaron cardiotoxicidades en los estudios clínicos con Vyxeos liposomal. Las RAM graves notificadas con más frecuencia fueron disminuciones de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. La incidencia de todos los acontecimientos de cardiotoxicidad fue del 72,0%; la incidencia de acontecimientos no graves de cardiotoxicidad fue del 68,5%, la incidencia de acontecimientos graves de cardiotoxicidad fue del 9,1%; la incidencia de cardiotoxicidad que llevó a la interrupción fue 0,5%. La incidencia de acontecimientos mortales de cardiotoxicidad fue del 0,5%. Se notificó parada cardíaca como un acontecimiento mortal; el paciente presentó trombocitopenia y neutropenia que contribuyeron a la parada cardíaca (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad
Las reacciones por hipersensibilidad fueron RAM muy frecuentes en los estudios clínicos con Vyxeos liposomal. Las RAM por hipersensibilidad notificadas con más frecuencia fueron erupciones y la mayoría de ellas fueron no graves (38,9%). La incidencia de todos los acontecimientos de hipersensibilidad fue del 66,9%; la incidencia de acontecimientos no graves de hipersensibilidad fue del 66,4%, de los cuales el 38,9% fueron erupción; la incidencia de acontecimientos graves de hipersensibilidad fue del 1,1%; la frecuencia de hipersensibilidad que llevó a la interrupción fue 0. La frecuencia de acontecimientos mortales por hipersensibilidad fue 0 (ver sección 4.4).

Población pediátrica
El perfil de seguridad de Vyxeos liposomal en 38 pacientes pediátricos con LMA recidivante en el estudio AAML 1421 en general fue similar al observado en la dosis recomendada aprobada en adultos con diagnóstico reciente de LMA tratados con Vyxeos liposomal (ver sección 4.2). Sin embargo, los acontecimientos adversos en el estudio AAML 1421 observados en pacientes pediátricos que fueron diferentes o más intensos que los observados en adultos (aceptando las limitaciones de las comparaciones entre estudios) incluyeron erupción maculopapular (47,4 %), prolongación de QT en el electrocardiograma (28,9 %), la aparición temprana de cardiotoxicidad (definida como una reducción > 10 % de FEVI hasta FEVI final < 50 % FEVI; 21,0 %), hipocalemia grave (13,2 %), hiperglucemia (7,9 %) y ALT elevada (7,9 %). Se observó hipertensión en el 18,2 % de estos pacientes pediátricos.

No hay disponibles datos de seguridad pediátrica a largo plazo después de la duración del estudio (26 meses). Por lo tanto, no hay datos de seguridad pediátrica para abordar la cardiotoxicidad a largo plazo de Vyxeos liposomal, incluida la cardiotoxicidad a largo plazo cuando se utiliza en dosis superiores a la dosis máxima acumulada de antraciclina a lo largo de la vida.
No hay datos sobre los efectos del tratamiento con Vyxeos liposomal sobre el crecimiento y la maduración.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia específica en el tratamiento de la sobredosis en pacientes. Si se produce una sobredosis, se espera la exacerbación de las reacciones adversas asociadas con Vyxeos liposomal, y se debe administrar tratamiento de apoyo (que incluye antiinfecciosos, transfusiones de sangre y plaquetas, factores estimulantes de colonias y cuidados intensivos según sea necesario) hasta que el paciente se recupere. Observar de forma detenida al paciente a lo largo del tiempo para detectar signos de cardiotoxicidad y administrar tratamiento de apoyo adecuado según lo clínicamente indicado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, combinaciones de agentes antineoplásicos, citarabina y daunorubicina, código ATC: L01XY01.

Mecanismo de acción
Vyxeos liposomal es una formulación liposomal de una combinación fija de daunorubicina y citarabina en una relación molar de 1:5. La relación molar 1:5 ha demostrado maximizar la actividad antitumoral sinérgica *in vitro* e *in vivo* en la LMA.

Daunorubicina tiene actividad antimitótica y citotóxica, que se obtiene formando complejos con ADN, inhibiendo la actividad de la topoisomerasa II, inhibiendo la actividad de la ADN polimerasa, afectando la regulación de la expresión génica y produciendo radicales libres genotóxicos.

Citarabina es un antineoplásico específico de una fase del ciclo celular, que afecta a las células exclusivamente durante la fase S de la división celular. En el interior de la célula, citarabina se convierte en citarabina-5-trifosfato (ara-CTP), que es el metabolito activo. El mecanismo de acción no se ha comprendido de forma completa, pero aparentemente la ara-CTP actúa de forma principal mediante la inhibición de la síntesis del ADN. La incorporación al ADN y ARN también puede contribuir a la citotoxicidad de citarabina. Citarabina es citotóxica para las células de mamífero proliferantes en cultivo.

Los liposomas de Vyxeos liposomal muestran una semivida plasmática prolongada tras la perfusión intravenosa, con más del 99% de daunorubicina y citarabina en el plasma remanente encapsulado en los liposomas. Vyxeos liposomal administra una combinación sinérgica de daunorubicina y citarabina a las células leucémicas por un periodo prolongado. A partir de los datos en animales, los liposomas de Vyxeos liposomal se acumulan y permanecen en una concentración elevada en la médula ósea, donde son captadas en forma preferente por las células leucémicas en un proceso activo de incorporación. En ratones con leucemia, las células leucémicas captan los liposomas en mayor medida que las células normales de la médula ósea. Tras la internalización, los liposomas de Vyxeos liposomal se degradan, liberando daunorubicina y citarabina en el entorno intracelular, lo que permite que los fármacos ejerzan su actividad sinérgica antineoplásica.

Eficacia clínica y seguridad
La eficacia de Vyxeos liposomal en adultos en el tratamiento de la LMA de diagnóstico reciente fue evaluada en un solo estudio clínico controlado (estudio 301) yla eficacia de Vyxeos liposomal en pacientes pediátricos en el tratamiento de la LMA recidivante fue evaluada en un solo estudio clínico AAML 1421.

Estudio 301 en pacientes con LMA de alto riesgo sin tratamiento
El Estudio 301 fue un estudio de superioridad abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase 3, en grupos paralelos, que evaluó a Vyxeos liposomal frente a una combinación estándar de citarabina y daunorubicina (7+3) en 309 pacientes de 60 a 75 años de edad con LMA de alto riesgo sin tratamiento. Se incluyó en el estudio a pacientes con los siguientes subtipos de LMA: LMA relacionada con el tratamiento (LMA-t), LMA por síndrome mielodisplásico (LMA SMD) y LMA por leucemia

mielomonocítica crónica (LMA LMMC) con antecedentes documentados de SMD o LMMC antes de la evolución a LMA, y LMA *de novo* con cambios cariotípicos característicos de mielodisplasia (conforme a los criterios de la OMS de 2008).

El estudio incluyó 2 fases: 1) Fase de tratamiento, en la que los pacientes recibieron hasta 2 ciclos de inducción y 2 de consolidación; y 2) Fase de seguimiento, que comenzó a los 30 días del último ciclo de inducción o consolidación y continuó por un plazo máximo de 5 años con respecto a la aleatorización. La cantidad de inducciones y consolidaciones recibidas por el paciente dependía de una respuesta completa (RC) o respuesta completa con recuperación incompleta (RCi), confirmada mediante evaluación de la médula ósea. En estudios clínicos exclusivamente, se administró Vyxeos liposomal 100 unidades/m²/día (equivalente a 44 mg/100 mg/m²) por vía intravenosa durante 90 minutos, los días 1, 3 y 5 para la primera inducción y los días 1 y 3 para los pacientes que requerían una segunda inducción. Se recomendaba enfáticamente una segunda inducción para los pacientes que no alcanzaban RC o RCi en el primer ciclo de inducción, y era obligatoria para los pacientes que alcanzaban una reducción superior al 50% en el porcentaje de blastos. Se permitía el tratamiento post-remisión con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), ya fuere en lugar de la quimioterapia de consolidación o después de ésta. Para los ciclos de consolidación, exclusivamente en estudios clínicos, la dosis de Vyxeos liposomal se redujo a 65 unidades/m²/día (equivalente a 29 mg/65 mg/m²) los días 1 y 3. En el grupo de 7+3, la primera inducción constaba de citarabina 100 mg/m²/día los días 1 a 7 mediante perfusión continua, y daunorubicina 60 mg/m²/día los días 1, 2 y 3, en tanto para la segunda inducción y consolidación, se administró citarabina los días 1 a 5 y daunorubicina los días 1 y 2.

Se aleatorizó a 153 pacientes para recibir Vyxeos liposomal y 156 pacientes para el grupo de control 7+3. Los pacientes aleatorizados tenían una mediana de edad de 68 años (rango 60-75 años); 61% eran varones y el 88% tenían un estado funcional según escala ECOG de 0-1. Al inicio, el 20%% tenía LMA-t, 54% tenía LMA con trastorno hematológico previo y 25% tenía LMA *de novo* con anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia; el 34% había sido tratado previamente con un agente hipometilante por SMD; el 54% tenía un cariotipo adverso. Los datos demográficos y las características de la enfermedad al inicio estaban en general en equilibrio entre los grupos del estudio. Se identificó mutación en el gen FLT3 en el 15% (43/279) de los pacientes evaluados y mutación del NPM1 en el 9% (25/283) de los pacientes evaluados.

La variable primaria fue la supervivencia global medida desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Vyxeos liposomal demostró superioridad en supervivencia global en la población por ITT, frente al régimen de tratamiento comparador 7+3 (Figura 1). La mediana de supervivencia para el grupo de tratamiento con Vyxeos liposomal fue de 9,56 meses, frente a 5,95 meses para el grupo de tratamiento 7+3 (índice de riesgo = 0,69, IC 95% = 0,52, 0,90, p = 0,005 por prueba de log-rank bilateral).

La tasa global de TCPH fue del 34% (52/153) en el grupo de Vyxeos liposomal y del 25% (39/156) en el grupo de control.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global, población ITT

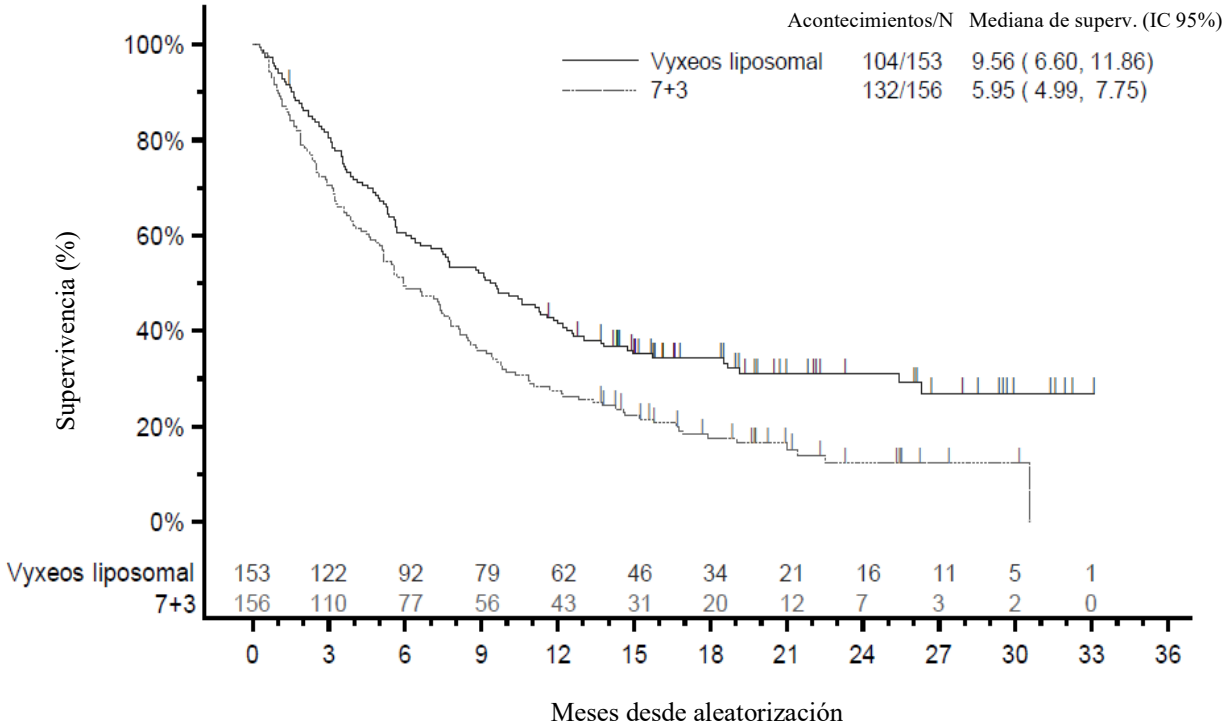

Tabla 4: Resultados de eficacia para el Estudio 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Supervivencia global		
Mediana de supervivencia, meses (IC 95%)	9,56 (6,60-11,86)	5,95 (4,99-7,75)
Índice de riesgo (IC 95%)	0,69 (0,52-0,90)	
Valor de p (bilateral) [a]	0,005	
Supervivencia sin acontecimientos		
Mediana de supervivencia, meses (IC 95%)	2,53 (2,07-4,99)	1,31 (1,08-1,64)
Índice de riesgo (IC 95%)	0,74 (0,58-0,96)	
Valor de p (bilateral) [a]	0,021	
Tasa de respuesta completa		
RC, n (%)	57 (37)	40 (26)
Cociente de probabilidades (IC 95%)	1,69 (1,03-2,78)	
Valor de p (bilateral) [b]	0,040	
RC + RCi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Cociente de probabilidades (IC 95%)	1,77 (1,11-2,81)	
Valor de p (bilateral) [b]	0,016	

Abreviaturas: IC = Intervalo de confianza; RC= Respuesta completa; RCi= Respuesta completa con recuperación incompleta

[a] valor de p de prueba de log rank estratificada por edad y subtipo de LMA

[b] valor de p de prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad y subtipo de LMA

Seguimiento de 60 meses

La tasa de supervivencia global a los 60 meses fue más elevada en el grupo tratado con Vyxeos liposomal (18%) en comparación con el grupo tratado con 7+3 (8%); el índice de riesgo fue de 0,70, IC 95% = 0,55; 0,91.

Población pediátrica

LMA recidivante
La eficacia de Vyxeos liposomal como agente único se evaluó en un estudio de fase 1/2 de un solo grupo (AAML 1421) llevado a cabo para evaluar la seguridad y eficacia de Vyxeos liposomal en 38 pacientes pediátricos y adultos jóvenes de 1 a 21 años con LMA en primera recidiva. El tratamiento del estudio consistió en un ciclo de inducción de Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m^2, administrado por vía intravenosa durante 90 minutos los días 1, 3 y 5, seguido de fludarabina, citarabina y G-CSF (FLAG) en el ciclo 2. La mediana de edad de los pacientes era de 11 años (periodo, 1-21 años). Ocho (21%) de los pacientes tenían entre 18 y 21 años; los pacientes que recibieron dosis equivalentes a > 450 mg/m^2 de daunorubicina fueron excluidos del estudio.

La variable primaria fue la tasa de respuesta general (definida como RC o RCp) después de Vyxeos liposomal (ciclo 1) seguido de FLAG (ciclo 2). La tasa de respuesta general fue del 68% (IC 90% Clopper-Pearson 53% a 80 %). Después del ciclo 1, 16 (43%) pacientes presentaron una respuesta al tratamiento de RC + RCp, incluidos 14 (38%) pacientes que alcanzaron una RC y sobre la base de los 7 sujetos para los que hay datos de recidiva disponibles, la mediana de duración de la RC fue de 284 días.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se investigó la farmacocinética de daunorubicina y citarabina administradas como Vyxeos liposomal en pacientes adultos que recibieron una dosis de daunorubicina 44 mg/m² y citarabina 100 mg/m² administradas en forma de perfusión intravenosas durante 90 minutos los días 1, 3 y 5. La farmacocinética de cada fármaco se basó en las concentraciones plasmáticas totales (es decir, medicamento encapsulado más no encapsulado). Tras la dosis administrada el día 5, la media (% coeficiente de variación [CV]) de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de daunorubicina fue 26,0 (32,7%) mcg/ml y de citarabina 62,2 (33,7%) mcg/ml. La media (%CV) del área bajo la curva (ABC) durante un intervalo de administración para daunorubicina fue 637 (38,4%) mcg.h/ml y para citarabina fue 1900 (44,3%) mcg.h/ml.

Cuando se administra daunorubicina y citarabina como componentes de Vyxeos liposomal, los liposomas parecen regir su distribución tisular y tasas de eliminación; en consecuencia, en tanto los medicamentos no liposomales tienen un aclaramiento (CL), volumen de distribución (V) y semivida terminal ($t_{1/2}$) marcadamente diferentes, Vyxeos liposomal hace que estos parámetros farmacocinéticos converjan.

El índice de acumulación fue 1,3 para daunorubicina y 1,4 para citarabina. No se obtuvo evidencia de cinética en función del tiempo, ni desviaciones importantes con respecto a la proporcionalidad de la dosis en el rango de 1,3 mg/3 mg por m² a 59 mg/134 mg por m² (0,03 a 1,3 veces la dosis recomendada aprobada).

Distribución
El volumen de distribución (%CV) para daunorubicina es 6,6 l (36,8%) y para citarabina es 7,1 l (49,2%). No se evaluó la unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo y biotransformación
Del mismo modo que daunorubicina y citarabina no liposomales, tras la liberación de los liposomas de Vyxeos liposomal, tanto daunorubicina como citarabina son metabolizadas ampliamente en el organismo. Daunorubicina es catalizada en su mayor parte por las enzimas aldo-ceto reductasa y carbonil reductasa hepáticas y no hepáticas al metabolito activo daunorubicinol. Citarabina es metabolizada por la enzima citidina deaminasa al metabolito inactivo 1-β (beta)-D-arabinofuranosiluracilo (AraU). A diferencia de daunorubicina y citarabina no liposomales, que son rápidamente metabolizadas a sus respectivos metabolitos, daunorubicina y citarabina tras la administración de Vyxeos liposomal son bases libres encapsuladas en liposomas. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo obtenidos de 13 a 26 pacientes a los que se administró Vyxeos liposomal 100 unidades/m² (equivalente a 44 mg/ m² de daunorubicina y 100 mg/m² de citarabina) los

días 1, 3 y 5 indican que la media del $ABC_{último}$ de la razón metabolito: sustancia original para daunorubicinol y AraU fueron 1,79% y 3,22% con respecto a las correspondientes a daunorubicina y citarabina, respectivamente; estos son menores que los valores típicamente informados para productos no liposomales, ~40-60% para daunorubicinol:daunorubicina y ~80% para AraU:citarabina. Los porcentajes más bajos de las razones metabolito: sustancia original tras la administración de Vyxeos liposomal indican que la mayor parte de daunorubicina y citarabina totales en la circulación es retenida dentro de los liposomas de Vyxeos liposomal, donde son inaccesibles para las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Eliminación
Vyxeos liposomal muestra una semivida (%CV) prolongada de 31,5 h (28,5%) para daunorubicina y 40,4 h (24,2%) para citarabina, con más del 99% de daunorubicina y citarabina en plasma que permanece encapsulada en los liposomas. El aclaramiento (%CV) es 0,16 l/h (53,3%) para daunorubicina y 0,13 l/h (60,2%) para citarabina.

La excreción urinaria de daunorubicina y daunorubicinol representa el 9% de la dosis administrada de daunorubicina, y la excreción urinaria de citarabina y AraU representa el 71% de la dosis administrada de citarabina.

Poblaciones especiales
En un análisis farmacocinético poblacional realizado, no se observaron efectos clínicamente significativos en los parámetros de aclaramiento y volumen de daunorubicina y citarabina por edad (1 a 81 años), sexo, raza, peso corporal, índice de masa corporal y recuento de leucocitos .

Población pediátrica
Las exposiciones medias normalizadas por dosis de daunorubicina y citarabina totales observadas en pacientes pediátricos después de 59 mg/135 mg/m^2 fueron comparables a las de daunorubicina y citarabina después de 44 mg/100 mg/m^2 en adultos.

Población de edad avanzada
Todavía no se ha evaluado la farmacocinética de Vyxeos liposomal en pacientes de >85 años de edad. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal
Sobre la base de un estudio focalizado en evaluar el impacto de la insuficiencia renal de moderada a grave en la farmacocinética de Vyxeos liposomal y un análisis farmacocinético poblacional utilizando datos de estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, no se observó ninguna diferencia significativa en el aclaramiento de daunorubicina o citarabina en pacientes con insuficiencia renal preexistente de carácter leve, moderado o grave comparado con pacientes con función renal normal al inicio. Se desconocen los efectos potenciales de la enfermedad renal terminal tratada con diálisis sobre la farmacocinética de daunorubicina y citarabina administradas en forma de Vyxeos liposomal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de daunorubicina y citarabina totales no se vieron alteradas en pacientes con bilirrubina ≤50 µmol/l. Se desconoce la farmacocinética en pacientes con bilirrubina superior a 50 µmol/l.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad de Vyxeos liposomal a dosis repetidas se evaluó en estudios de toxicidad de perfusión intravenosa en dos ciclos con periodos de recuperación de 28 días en ratas y perros. Se presentaron efectos adversos de Vyxeos liposomal en todos los niveles de dosis (márgenes de seguridad bajos a nulos en función de las exposiciones sistémicas), y fueron en general coherentes con los documentados para daunorubicina y/o citarabina no liposomal, que abarcan principalmente hallazgos gastrointestinales y hematológicos. Si bien en estos estudios se incluyeron parámetros para sistema nervioso central (SNC) y sistema cardiovascular, dadas la morbilidad y mortalidad observadas, la

información fue insuficiente para realizar una evaluación integrada de la farmacología de seguridad de Vyxeos liposomal.

No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo con Vyxeos liposomal. Sin embargo, sí hay disponibles estudios de los agentes únicos.

Genotoxicidad
Citarabina o su metabolito activo Ara-C fueron mutagénicos (ensayo de mutagenicidad bacteriana) y clastogénica *in vitro* (aberraciones cromosómicas e e intercambios de cromátidas hermanas [ICH] en leucocitos humanos) e *in vivo* (aberraciones cromosómicas y ensayo de ICH en roedor). Citarabina provocó la transformación de las células de embrión de hámster y de células H43 de rata *in vitro* y fue clastogénica para las células meióticas. Daunorubicina fue mutagénica (ensayo de mutagenicidad bacteriana, ensayo en células V79 de hámster) y clastogénica *in vitro* (linfoblastos humanos CCRF-CEM) e *in vivo* (ensayo de ICH en médula ósea de ratón).

Carcinogenicidad
No se identificaron estudios con citarabina. Los datos publicados de Ara-C, el metabolito activo de citarabina, no aportaron evidencias de carcinogenicidad. Los datos publicados de daunorubicina sugieren una posible tumorigenicidad en ratas después de una única dosis de 5 o 10 mg/kg (0,68 a 1,4 veces la dosis recomendada para humanos basada en mg/m²). El grupo de trabajo IARC (IARC 2000) clasificó daunorubicina en el grupo 2B (posiblemente carcinógeno para los humanos).

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo
Citarabina fue embriotóxica en ratones y teratógena en ratones y ratas cuando se administró durante el periodo de organogenia. Citarabina también causó anomalías en las cabezas de los espermatozoides en ratones y afectó a la espermatogenia en ratas. Una dosis única de citarabina en ratas, administrada el día 14 de gestación, redujo el tamaño cerebral prenatal y postnatal y causó un deterioro permanente de la capacidad de aprendizaje. Daunorubicina fue embriotóxica y causó malformaciones fetales en ratas cuando se administró durante el periodo de organogenia. Además, daunorubicina provocó atrofia testicular y aplasia total de espermatocitos en los túbulos seminíferos en perros.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)
La evaluación del riesgo ambiental ha mostrado que no se prevé que Vyxeos liposomal tenga el potencial de ser persistente, bioacumulativo ni tóxico para el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Distearoil fosfatidil colina
Distearoil fosfatidil glicerol
Colesterol
Gluconato de cobre
Trolamina (para ajuste de pH)
Sacarosa

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales cerrados
30 meses

Estabilidad de la suspensión reconstituida en el vial
Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 4 horas a temperatura entre 2 °C y 8 °C si se mantiene en posición vertical.
Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato.
Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Estabilidad de la solución diluida para perfusión
Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 4 horas a temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato.
Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario.

El tiempo de conservación combinado máximo para el medicamento reconstituido en el vial y el medicamento reconstituido diluido en una bolsa para perfusión es de hasta 4 horas a temperatura entre 2 °C y 8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Conservar en posición vertical.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 50 ml (vidrio tipo 1) con tapón (goma clorobutílica) y contrasello (aluminio), con 44 mg de daunorubicina y 100 mg de citarabina.

Cada envase contiene 1 vial, 2 viales o 5 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Vyxeos liposomal es un medicamento citotóxico. Se deben seguir los procedimientos especiales aplicables para su manipulación y eliminación. El medicamento es solo para un único uso. El medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo con la normativa local para citotóxicos.

Instrucciones de preparación:
- Determinar la dosis y la cantidad de viales de Vyxeos liposomal en función de la superficie corporal del paciente individual tal como se indica en la sección 4.2.
- Retirar la cantidad adecuada de viales de Vyxeos liposomal de la nevera, y esperar durante 30 minutos a que alcance la temperatura ambiente (15°C a 30°C).
- A continuación, reconstituir cada vial con 19 ml de agua estéril para preparaciones inyectables utilizando una jeringa de 20 ml, e inmediatamente después poner en marcha un temporizador de 5 minutos.
- Hacer girar con cuidado el contenido del vial durante 5 minutos, mientras se invierte suavemente el vial cada 30 segundos.
- No calentar, arremolinar ni agitar vigorosamente.
- Tras la reconstitución, dejar reposar por 15 minutos.
- El producto reconstituido será una dispersión opaca y homogénea, púrpura, básicamente libre de partículas visibles.

- Si el medicamento reconstituido no se diluye de inmediato en una bolsa para perfusión, conservar en nevera (2ºC a 8ºC) por un máximo de 4 horas.
- Tras la conservación del medicamento reconstituido en el vial durante un máximo de 4 horas entre 2 ºC y 8 ºC, el medicamento reconstituido deberá diluirse de inmediato en una solución para perfusión y administrarse durante un tiempo de perfusión de 90 minutos.
    - El medicamento reconstituido en el vial y el medicamento reconstituido que se ha diluido en una solución para perfusión son estables durante 4 horas si se conservan a una temperatura de entre 2 ºC y 8 ºC. El periodo de estabilidad de 4 horas del medicamento reconstituido en el vial no permite ningún periodo de estabilidad adicional de 4 horas después de haber diluido la dosis pertinente del vial reconstituido en la solución para perfusión.
    - El periodo de estabilidad de 4 horas cuando el medicamento reconstituido diluido en la bolsa para perfusión se conserva entre 2 ºC y 8 ºC no incluye el tiempo necesario para la reconstitución ni el tiempo de 90 minutos para perfusión.
    - La solución para perfusión diluida debe perfundirse de inmediato durante el tiempo de 90 minutos para perfusión tras el periodo de estabilidad de hasta 4 horas.
- Calcular el volumen de Vyxeos liposomal reconstituido requerido utilizando la siguiente fórmula:
  [volumen requerido (ml) = dosis de daunorubicina (mg/m²) x SC del paciente (m²)/2,2 (mg/ml)].
  La concentración de la solución reconstituida es 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) de daunorubicina y 100 mg/20 ml (5 mg/ml) de citarabina.
- Invertir suavemente cada vial 5 veces antes de retirar el concentrado para dilución.
- Retirar en forma aséptica el volumen calculado de Vyxeos liposomal reconstituido del vial o viales con una jeringa estéril, y transferirlo a una bolsa para perfusión con 500 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para preparaciones inyectables, o de glucosa al 5%. Puede que quede medicamento residual en el vial. Desechar la parte no utilizada.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. La dilución del medicamento reconstituido da lugar a una dispersión homogénea y translúcida, púrpura oscuro.
- Si la solución para perfusión diluida no se utiliza de inmediato, conservar en nevera (2ºC a 8ºC) por un máximo de 4 horas.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución después de la refrigeración.

<u>Instrucciones de administración</u>
- Vyxeos liposomal no debe mezclarse ni administrarse como perfusión con otros medicamentos.
- Administrar Vyxeos liposomal por perfusión intravenosa constante durante 90 minutos mediante una bomba de perfusión a través de un catéter venoso central o un catéter central de inserción periférica. Se puede usar un filtro de membrana en línea para la perfusión intravenosa de Vyxeos liposomal, siempre que el diámetro mínimo del poro del filtro sea mayor o igual a 15 µm.
- Enjuagar la línea después de la administración con solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para preparaciones inyectables.

Este medicamento podría presentar un riesgo potencial para el ambiente por sus actividades citotóxicas y antimitóticas, que podrían inducir posibles efectos para la reproducción. Todos los materiales utilizados para la dilución y la administración se deben desechar de acuerdo con los procedimientos locales aplicables para la eliminación de antineoplásicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road

Dublin
D04 E5W7
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1308/001 1 vial
EU/1/18/1308/002 2 viales
EU/1/18/1308/003 5 viales

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/agosto/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, http://www.ema.europa.eu