

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

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

<b>Tratamiento</b>	<b>Pauta de administración</b>
<b>Primera inducción</b>	daunorubicina 44 mg/m <sup>2</sup> y citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> los días 1, 3 y 5
<b>Segunda inducción</b>	daunorubicina 44 mg/m <sup>2</sup> y citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> los días 1 y 3
<b>Consolidación</b>	daunorubicina 29 mg/m <sup>2</sup> y citarabina 65 mg/m <sup>2</sup> los días 1 y 3

### Pauta de administración recomendada para inducción de remisión

La pauta recomendada de administración de Vyxeos es 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, 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 es 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, 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/ $\mu$ l y cuyo recuento de plaquetas se ha recuperado a un valor superior a 50.000/ $\mu$ l 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.

### *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 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 se debe ser 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, 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 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]) o moderada (CrCL 30 ml/min a 59 ml/min). No hay experiencia con Vyxeos en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL 15 ml/min a 29 ml/min) o enfermedad renal terminal. Vyxeos solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave si los beneficios superan los riesgos (ver las secciones 4.4 y 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 en pacientes con insuficiencia hepática que dé lugar a un nivel de bilirrubina superior a 50 µmol/l. Vyxeos 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*

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Vyxeos en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

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

Vyxeos 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 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 son distintas de las correspondientes para daunorubicina hidrocloreto 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. 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. Se debe hacer una evaluación inicial del recuento celular sanguíneo, y controlar a los pacientes de forma minuciosa durante el tratamiento con Vyxeos para detectar posibles complicaciones clínicas por mielosupresión. Debido a la prolongada semivida plasmática de Vyxeos, 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/ $\mu$ l 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 doxorubicina o daunorubicina hidrocloreto), una cardiopatía preexistente (incluido deterioro de la función cardíaca), radioterapia previa en el mediastino o el uso concomitante de medicamentos cardiotoxicos pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca inducida por daunorubicina.

Las dosis acumuladas totales de daunorubicina no liposomal superiores a 550 mg/m<sup>2</sup> han sido asociadas con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por el tratamiento. Este límite parece más bajo (400 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes que han recibido radioterapia en el mediastino. No se ha determinado la relación entre la dosis acumulada de Vyxeos y el riesgo de toxicidad cardíaca. La exposición acumulada total a daunorubicina se describe en la tabla siguiente.

**Tabla 1: Exposición acumulada a daunorubicina por ciclo de Vyxeos**

<b>Tratamiento</b>	<b>Daunorubicina por dosis</b>	<b>Cantidad de dosis por ciclo</b>	<b>Daunorubicina por ciclo</b>
<b>Primera inducción</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
<b>Segunda inducción</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
<b>Cada consolidación</b>	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

Se recomienda una evaluación cardíaca 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 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. 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 (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 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 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 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. Vyxeos 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 o renal puede aumentar el riesgo de toxicidad asociado con daunorubicina y citarabina. Se recomienda la evaluación de la función hepática y renal mediante análisis clínicos convencionales antes de la administración de Vyxeos, y periódicamente durante el tratamiento. No hay experiencia con Vyxeos en pacientes con un valor inicial de bilirrubina en suero superior a 50  $\mu\text{mol/l}$ , insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), o enfermedad renal terminal. Vyxeos solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal grave si los beneficios superan los riesgos (ver sección 4.2).

#### Análisis clínicos

Vyxeos 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 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 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. 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. Se estima que la liberación de daunorubicina y citarabina en la formulación liposomal de Vyxeos 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 cardiotoxicos

El uso simultáneo de cardiotoxicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. El uso de Vyxeos en pacientes que previamente han recibido doxorubicina aumenta el riesgo de cardiotoxicidad (ver sección 4.4). No administrar Vyxeos en combinación con otros cardiotoxicos 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 (ver sección 5.2). Se debe controlar la función hepática con más frecuencia si se administra Vyxeos 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. 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. 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.

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Vyxeos en mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados en animales y su mecanismo de acción, no debe utilizarse Vyxeos 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, 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 se excreta en la leche materna. Dado el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por el uso de Vyxeos, se debe informar a las madres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Vyxeos.

#### Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Vyxeos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado fatiga y mareos con el uso de Vyxeos. 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:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  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 2: RAM notificadas en estudios clínicos en pacientes tratados con Vyxeos (n=375)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>RAM/Frecuencia (%)</b>	<b>RAM de grado 3-5/Frecuencia (%)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<u>Muy frecuente</u> Infección (78,1)	<u>Muy frecuente</u> Infección (58,7)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<u>Muy frecuente</u> Neutropenia febril (63,5)	<u>Muy frecuente</u> Neutropenia febril (62,4)



Clasificación por órganos y sistemas	RAM/Frecuencia (%)	RAM de grado 3-5/Frecuencia (%)
	<b><u>Frecuente</u></b> Trombocitopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anemia (3,2)	<b><u>Frecuente</u></b> Trombocitopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anemia (2,1)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Hipersensibilidad (incluida erupción) (66,9)	<b><u>Frecuente</u></b> Hipersensibilidad (incluida erupción) (9,1)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b><u>Frecuente</u></b> Síndrome de lisis del tumor (7,5)	<b><u>Frecuente</u></b> Síndrome de lisis del tumor (2,7)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Trastornos del sueño (25,1) Ansiedad (17,3) Delirio (15,5)	<b><u>Frecuente</u></b> Delirio (2,4)  <b><u>Poco frecuente</u></b> Trastornos del sueño (0,5)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Cefalea (32,3) Mareos (23,2)	<b><u>Frecuente</u></b> Cefalea (1,1)  <b><u>Poco frecuente</u></b> Mareos (0,8)
<b>Trastornos oculares</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Alteración visual (10,4)	<b><u>Poco frecuente</u></b> Alteración visual (0,3)
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Cardiotoxicidad (72) Arritmia <sup>a</sup> (30,4) Dolor torácico (17,6)	<b><u>Muy frecuente</u></b> Cardiotoxicidad (18,7)  <b><u>Frecuente</u></b> Arritmia <sup>a</sup> (4,3) Dolor torácico (1,9)
<b>Trastornos vasculares</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Hemorragia (69,1) Hipotensión (23,7) Hipertensión (17,3)	<b><u>Muy frecuente</u></b> Hemorragia (13,1)  <b><u>Frecuente</u></b> Hipertensión (6,9) Hipotensión (4,5)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Disnea (36,5) Tos (33,9) Derrame pleural (13,9)	<b><u>Muy frecuente</u></b> Disnea (13,1)  <b><u>Poco frecuente</u></b> Derrame pleural (0,8)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Náuseas (51,7) Diarrea/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Estreñimiento (42,7) Dolor abdominal (36,3) Apetito disminuido (33,9) Vómitos (27,7)  <b><u>Frecuente</u></b> Dispepsia (9,6)	<b><u>Frecuente</u></b> Diarrea/colitis (6,1) Dolor abdominal (2,9) Mucositis (2,1) Apetito disminuido (1,6) Estreñimiento (1,1) Náuseas (1,1)  <b><u>Poco frecuente</u></b> Dispepsia (0,5) Vómitos (0,3)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Prurito (17,3) Hiperhidrosis (10,1)	<b><u>Poco frecuente</u></b> Hiperhidrosis (0,3)

Clasificación por órganos y sistemas	RAM/Frecuencia (%)	RAM de grado 3-5/Frecuencia (%)
	<p><b><u>Frecuente</u></b> Sudores nocturnos (8,3) Alopecia (3,2)</p> <p><b><u>Poco frecuente</u></b> Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (0,8)</p>	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Dolor musculoesquelético (44,5)	<b><u>Frecuente</u></b> Dolor musculoesquelético (5,1)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b><u>Muy frecuente</u></b> Insuficiencia renal (10,4)	<b><u>Frecuente</u></b> Insuficiencia renal (6,4)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<p><b><u>Muy frecuente</u></b> Edema (52,3) Fatiga (46,4) Escalofríos (31,2) Pirexia (29,6)</p>	<p><b><u>Muy frecuente</u></b> Fatiga (10,4)</p> <p><b><u>Frecuente</u></b> Pirexia (3,2) Edema (2,7)</p> <p><b><u>Poco frecuente</u></b> Escalofríos (0,3)</p>

<sup>a</sup> 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, 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, 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 sistema nervioso central (SNC), asociados con trombocitopenia grave en pacientes tratados con Vyxeos (ver sección 4.4).

##### *Cardiotoxicidad*

Se observaron cardiotoxicidades en los estudios clínicos con Vyxeos. 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. 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).

#### 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, 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, código ATC: L01XY01.

#### Mecanismo de acción

Vyxeos 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 antimetabólica 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 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 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 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 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 en el tratamiento de la LMA de alto riesgo fue evaluada en un estudio controlado.

#### *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 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).

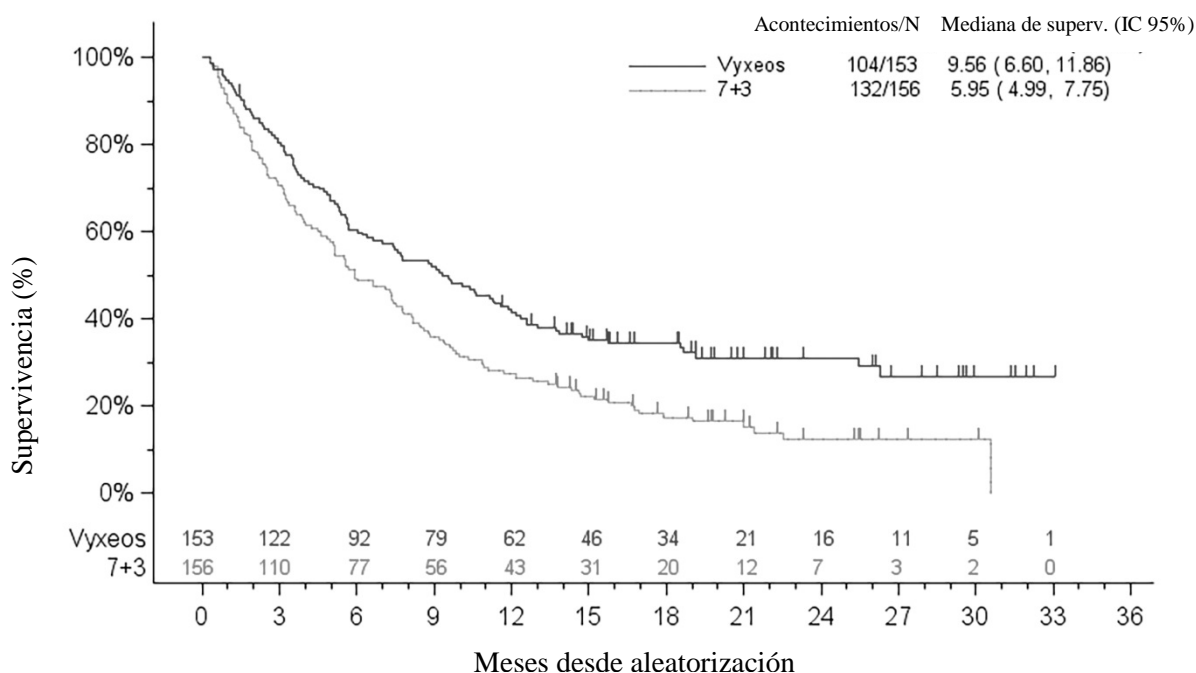
El estudio incluyó 2 fases: 1) Fase de tratamiento, en la que los pacientes recibieron hasta 2 ciclos de inducción y 2 de consolidación; y 2) Fase de seguimiento, que comenzó a los 30 días del último ciclo de inducción o consolidación, y continuó por un plazo máximo de 5 años con respecto a la aleatorización. 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 100 unidades/m<sup>2</sup>/día (equivalente a 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) 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 se redujo a 65 unidades/m<sup>2</sup>/día (equivalente a 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) los días 1 y 3. En el grupo de 7+3, la primera inducción constaba de citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1 a 7 mediante perfusión continua, y daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup>/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 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 principal fue la supervivencia general medida desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Vyxeos demostró superioridad en supervivencia general 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 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, y del 25% (39/156) en el grupo de control.

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



**Tabla 4: Resultados de eficacia para el Estudio 301**

	<b>Vyxeos N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Supervivencia general</b>		
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) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Supervivencia sin acontecimientos</b>		
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) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Tasa de respuesta completa</b>		
RC, n (%)	57 (37)	40 (26)
Cociente de probabilidades (IC 95%)	1,69 (1,03-2,78)	
Valor de p (bilateral) <sup>b</sup>	0,040	
RC + RCi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Cociente de probabilidades (IC 95%)	1,77 (1,11-2,81)	
Valor de p (bilateral) <sup>b</sup>	0,016	

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

<sup>a</sup> valor de p de prueba de log rank estratificada por edad y subtipo de LMA

<sup>b</sup> valor de p de prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad y subtipo de LMA

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vyxeos en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide aguda (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se investigó la farmacocinética de daunorubicina y citarabina administradas como Vyxeos en pacientes adultos que recibieron una dosis de daunorubicina 44 mg/m<sup>2</sup> y citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> administradas en forma de perfusión intravenosa 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<sub>máx</sub>) 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, 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<sub>1/2</sub>) marcadamente diferentes, Vyxeos 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 m<sup>2</sup> a 59 mg/134 mg por m<sup>2</sup> (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, 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 son bases libres encapsuladas en liposomas. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo obtenidos de 13 a 26 pacientes a los que se administró Vyxeos 100 unidades/m<sup>2</sup> (equivalente a 44 mg/m<sup>2</sup> de daunorubicina y 100 mg/m<sup>2</sup> de citarabina) los días 1, 3 y 5 indican que la media del ABC<sub>último</sub> 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 indican que la mayor parte de daunorubicina y citarabina totales en la circulación es retenida dentro de los liposomas de Vyxeos, donde son inaccesibles para las enzimas metabolizadoras de fármacos.

### Eliminación

Vyxeos 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

La edad, sexo, raza, peso corporal, índice de masa corporal y recuento de leucocitos no tienen ningún efecto clínicamente importante sobre la exposición de daunorubicina o citarabina total tras ajustar la dosis por área de superficie corporal.

#### *Población pediátrica*

Los datos farmacocinéticos recogidos en pacientes pediátricos son insuficientes para sacar conclusiones.

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de daunorubicina y citarabina totales no se vieron alteradas en pacientes con bilirrubina  $\leq 50$   $\mu\text{mol/l}$ . Se desconoce la farmacocinética en pacientes con bilirrubina superior a 50  $\mu\text{mol/l}$ .

#### *Insuficiencia renal*

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional utilizando datos de estudios clínicos en pacientes, no se observó ninguna diferencia significativa en el aclaramiento de daunorubicina o citarabina en pacientes con insuficiencia renal preexistente de carácter leve a moderado (60 ml/min  $\geq a \leq 89$  ml/min aclaramiento de creatinina [CrCL] para insuficiencia leve, y 30 ml/min  $\geq a \leq 59$  ml/min aclaramiento de creatinina [CrCL] para insuficiencia moderada) comparado con pacientes con función renal normal al inicio (CrCL  $\geq 90$  ml/min). Se desconocen los efectos potenciales de la insuficiencia renal grave (CrCL 15 ml/min  $\geq a \leq 29$  ml/min, C-G) y la enfermedad renal terminal sobre la farmacocinética de daunorubicina y citarabina administradas en forma de Vyxeos (ver sección 4.2).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La toxicidad de Vyxeos a dosis repetidas se evaluó en estudios de toxicidad de perfusión intravenosa en dos ciclos con periodos de recuperación de 28 días, realizados en ratas y perros. Se presentaron efectos adversos de Vyxeos en todos los niveles de dosis evaluados (márgenes de seguridad bajos a nulos en función de las exposiciones sistémicas), y fueron en general coherentes con los conocidos para daunorubicina y/o citarabina no liposomal, que abarcan principalmente hallazgos de toxicidad gastrointestinal y hematológica. 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 arribar a una evaluación integrada de la farmacología de seguridad de Vyxeos. Vyxeos contiene daunorubicina, que es conocida por su profundo potencial cardiotoxico, y citarabina, conocida por estar asociada con toxicidades para el SNC.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, mutagenia y toxicidad para la reproducción con Vyxeos.

Si bien citarabina no es carcinógena, daunorubicina es un posible carcinógeno, y en consecuencia, Vyxeos puede estar asociado a un potencial carcinógeno. Tanto daunorubicina como citarabina son genotóxicos; por lo tanto, Vyxeos puede estar asociado a un riesgo genotóxico.

Se observó una incidencia elevada de tumores mamarios alrededor de 120 días después de una única dosis intravenosa de daunorubicina en ratas (a aproximadamente 1,7 veces la dosis para humanos basada en  $\text{mg/m}^2$ ). Daunorubicina fue mutagénica en pruebas *in vitro* (test de Ames, ensayo en células V79 de hámster), y clastogénica en pruebas *in vitro* (linfoblastos humanos CCRF-CEM) e *in vivo* (ensayo de intercambio de cromátidas hermanas (ICH) en médula ósea de ratón).

Citarabina fue mutagénica en pruebas *in vitro* y clastogénica *in vitro* (aberraciones cromosómicas e ICH en leucocitos humanos) e *in vivo* (aberraciones cromosómicas y ensayo de ICH en médula ósea de roedor, test de micronúcleos de ratón). Citarabina provocó la transformación de las células de embrión de hámster y de células H43 de rata *in vitro*.

Citarabina fue clastogénica para las células meióticas.

Tanto citarabina como daunorubicina, evaluadas en forma separada, mostraron efectos teratógenos y embriotóxicos en los estudios en animales. Además, daunorubicina provocó atrofia testicular y aplasia total de espermatozoides en los túbulos seminíferos en perros, y citarabina, anomalías en las cabezas de los espermatozoides en ratones. 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.

#### Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

La evaluación del riesgo ambiental ha mostrado que no se prevé que Vyxeos 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

2 años.

#### 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.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**



Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

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 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 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 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 (2°C a 8°C) por un máximo de 4 horas.
- Calcular el volumen de Vyxeos reconstituido requerido utilizando la siguiente fórmula:  
[volumen requerido (ml) = dosis de daunorubicina (mg/m<sup>2</sup>) x SC del paciente (m<sup>2</sup>)/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 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 (2°C a 8°C) por un máximo de 4 horas.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución después de la refrigeración.

### Instrucciones de administración

- Vyxeos no debe mezclarse ni administrarse como perfusión con otros medicamentos.

- Administrar Vyxeos 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. **No utilizar un filtro en línea.**
- 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 antimetabólicas, 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**

08/2018

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