

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyxeos 44 mg/100 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 44 mg de daunorrubicina e 100 mg de citarabina.

Após a reconstituição, a solução contém 2,2 mg/ml de daunorrubicina e 5 mg/ml de citarabina, encapsulada em lipossomas numa associação fixa numa razão molar de 1:5.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Aglomerado liofilizado de cor roxa.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Vyxeos é indicado para o tratamento de adultos com leucemia mieloide aguda relacionada com a terapêutica (LMA-t) ou LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia (LMA-ARM) recentemente diagnosticadas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Vyxeos deve ser iniciado e monitorizado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de medicamentos quimioterapêuticos.

Vyxeos tem uma posologia diferente da daunorrubicina injetável e citarabina injetável e não pode ser trocado por outros medicamentos contendo daunorrubicina e/ou citarabina (ver secção 4.4).

#### Posologia

A posologia de Vyxeos baseia-se na área de superfície corporal do doente (ASC), de acordo com o seguinte plano:

Terapêutica	Plano posológico
Primeira indução	daunorrubicina 44 mg/m <sup>2</sup> e citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> nos dias 1, 3 e 5
Segunda indução	daunorrubicina 44 mg/m <sup>2</sup> e citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> nos dias 1 e 3
Consolidação	daunorrubicina 29 mg/m <sup>2</sup> e citarabina 65 mg/m <sup>2</sup> nos dias 1 e 3

#### Plano posológico recomendado para indução de remissão

O plano posológico recomendado para Vyxeos é de 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>, administrado por via intravenosa durante 90 minutos:

- nos dias 1, 3 e 5 como o primeiro ciclo da terapêutica de indução;

- nos dias 1 e 3 como ciclo subsequente da terapêutica de indução, se necessário.

Pode ser administrado um ciclo de indução subsequente em doentes que não revelam progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A obtenção de uma medula óssea aparentemente normal pode exigir mais do que um ciclo de indução. A avaliação da medula óssea após recuperação de um ciclo anterior de terapêutica de indução determina se é necessário mais um ciclo de indução. O tratamento deve ser continuado enquanto o doente continuar a ter benefício clínico ou até à progressão da doença, até um máximo de 2 ciclos de indução.

#### Plano posológico recomendado para consolidação

O primeiro ciclo de consolidação deve ser administrado 5 a 8 semanas depois do início da última indução.

O plano posológico recomendado para Vyxeos é de 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>, administrado por via intravenosa durante 90 minutos:

- nos dias 1 e 3 como ciclos subsequentes da terapêutica de indução, se necessário.

A terapêutica de consolidação é recomendada para doentes em remissão, que tenham recuperado para uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) > 500/μl e o número de plaquetas tenha recuperado para mais de 50.000/μl na ausência de toxicidade inaceitável. Pode ser administrado um ciclo de consolidação subsequente em doentes que não demonstrem progressão da doença ou toxicidade inaceitável num intervalo de 5 a 8 semanas depois do início da primeira consolidação. O tratamento deve ser continuado enquanto o doente continuar a ter benefício clínico ou até à progressão da doença, até um máximo de 2 ciclos de consolidação.

#### Ajustes posológicos recomendados durante o tratamento

Os doentes devem ser monitorizados quanto a resposta hematológica e toxicidades.

A administração deve ser retardada ou permanentemente descontinuada, se necessário, como abaixo descrito.

Os doentes podem ser pré-medicados para náuseas e vômitos. Deve ser considerada uma terapêutica anti-hiperuricémica (como por exemplo, alopurinol) antes do início de Vyxeos.

#### *Hipersensibilidade*

Em caso de sintomas de hipersensibilidade ligeira (por exemplo, rubor, erupção cutânea, prurido ligeiros), o tratamento deve ser interrompido e o doente deve ser vigiado, incluindo uma monitorização dos sinais vitais. O tratamento deve ser reiniciado lentamente, após a resolução dos sintomas, reduzindo em metade a velocidade de perfusão e administrando difenidramina (20-25 mg) por via intravenosa e dexametasona (10 mg) por via intravenosa.

Em caso de sintomas de hipersensibilidade moderada (por exemplo, erupção cutânea moderada, rubor, dispneia ligeira, desconforto no peito), o tratamento deve ser interrompido. Deve ser administrada difenidramina (20-25 mg ou equivalente) e dexametasona (10 mg) por via intravenosa. A perfusão não deve ser reiniciada. Quando o doente voltar a ser tratado, Vyxeos deve ser administrado com a mesma dose e velocidade de perfusão e com a pré-medicação.

Em caso de sintomas de hipersensibilidade graves/potencialmente fatais (por exemplo, hipotensão a requerer uma terapêutica com vasopressores, angioedema, dificuldade respiratória a requerer uma terapêutica com broncodilatadores, urticária generalizada), o tratamento deve ser interrompido. Deve ser administrada difenidramina (20-25 mg) e dexametasona (10 mg) por via intravenosa, e devem ser adicionados epinefrina (adrenalina) ou broncodilatadores, caso sejam indicados. Não deve ser reiniciada a perfusão nem a repetição da terapêutica. O tratamento com Vyxeos deve ser descontinuado de forma definitiva. Os doentes devem ser vigiados até à resolução dos sintomas (ver secções 4.4 e 4.8).

#### *Dose falhada*

Se falharem uma dose planeada de Vyxeos, a dose deve ser administrada o mais rapidamente possível e o plano posológico deve ser ajustado de acordo, mantendo o intervalo de tratamento.

#### *Cardiotoxicidade*

É recomendada a avaliação da função cardíaca antes do início do tratamento, especialmente em doentes com um elevado risco de toxicidade cardíaca. O tratamento com Vyxeos deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de cardiomiopatia, a não ser que os benefícios superem os riscos (ver secção 4.4).

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CrCL] 60 ml/min a 89 ml/min, segundo a equação de Cockcroft Gault [C-G]) ou moderado (CrCL 30 ml/min a 59 ml/min). Não existe experiência com Vyxeos em doentes com compromisso renal grave (CrCL 15 ml/min a 29 l/min) ou doença renal em fase terminal. Vyxeos apenas deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave, se os benefícios superarem os riscos (ver secções 4.4 e 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico para doentes com um nível de bilirrubina inferior ou igual a 50 µmol/l. Não existe experiência com Vyxeos em doentes com compromisso hepático resultante num nível de bilirrubina superior a 50 µmol/l. Vyxeos apenas deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave, se os benefícios superarem os riscos (ver secção 4.4).

##### *População idosa*

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥65 anos) (ver secção 5.2).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Vyxeos em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Vyxeos destina-se a administração apenas por via intravenosa. Não pode ser administrado por via intramuscular, intratecal ou subcutânea.

Vyxeos é administrado por perfusão intravenosa durante um período de 90 minutos. Recomenda-se precaução para garantir que não existe qualquer extravasamento, de modo a evitar o risco de necrose tecidual.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Antecedentes de hipersensibilidade grave às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Outros produtos contendo daunorrubicina e/ou citarabina

Vyxeos não deve ser substituído ou trocado por outros produtos contendo daunorrubicina e / ou citarabina. Devido a diferenças substanciais nos parâmetros farmacocinéticos, as recomendações de dosagem e planificação para Vyxeos são diferentes das recomendações para o cloridrato de daunorrubicina injetável, a citarabina injetável, o citrato de daunorrubicina lipossomal injetável e a citarabina lipossomal injetável. O nome e a dose do medicamento devem ser verificados antes da administração para evitar erros posológicos.

##### Mielossupressão grave

Foram notificados casos de mielossupressão grave (incluindo infeções e acontecimentos hemorrágicos fatais) em doentes, após a administração de uma dose terapêutica de Vyxeos. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves ou fatais, incluindo hemorragias fatais a nível do sistema nervoso central (SNC), associadas a trombocitopenia grave, em doentes tratados com Vyxeos. Deve ser feita uma avaliação inicial dos valores do hemograma, e os doentes devem ser vigiados atentamente durante o tratamento com Vyxeos para detetar possíveis complicações clínicas devido a mielossupressão. Devido à longa semivida plasmática de Vyxeos, o tempo até à recuperação da ANC e das plaquetas pode ser prolongado e requerer uma monitorização adicional.

Podem ser administrados anti-infecciosos profiláticos (incluindo antibacterianos, antivirais e antifúngicos) durante o período de profunda neutropenia até a ANC regressar aos 500/ $\mu$ l ou mais. Se ocorrerem complicações mielossupressivas, devem ser utilizadas medidas de suporte apropriadas, como por exemplo, anti-infecciosos, fatores estimuladores de colónias, transfusões. Os valores do hemograma devem ser regularmente monitorizados até à recuperação (ver secção 4.8).

##### Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade é um risco conhecido do tratamento com antraciclina. Uma terapêutica anterior com antraciclina (incluindo doentes que receberam anteriormente as doses cumulativas máximas recomendadas de doxorubicina ou cloridrato de daunorrubicina), uma doença cardíaca preexistente (incluindo função cardíaca comprometida), radioterapia anterior do mediastino ou o uso concomitante de medicamentos cardiotoxicos podem aumentar o risco de toxicidade cardíaca induzida pela daunorrubicina.

Doses cumulativas totais de daunorrubicina não-lipossomal superiores a 550 mg/m<sup>2</sup> têm estado associadas a uma incidência acrescida de insuficiência cardíaca congestiva induzida pelo tratamento. Este limite parece ser menor (400 mg/m<sup>2</sup>) em doentes que receberam radioterapia no mediastino. A relação entre a dose cumulativa de Vyxeos e o risco de toxicidade cardíaca não foi determinada. A exposição cumulativa total de daunorrubicina foi descrita na tabela seguinte.

**Tabela 1: Exposição cumulativa da daunorrubicina por ciclo de Vyxeos**

<b>Terapêutica</b>	<b>Daunorrubicina por dose</b>	<b>Número de doses por ciclo</b>	<b>Daunorrubicina por ciclo</b>
<b>Primeira indução</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	3	132 mg/m <sup>2</sup>
<b>Segunda indução</b>	44 mg/m <sup>2</sup>	2	88 mg/m <sup>2</sup>
<b>Cada consolidação</b>	29 mg/m <sup>2</sup>	2	58 mg/m <sup>2</sup>

É recomendada uma avaliação cardíaca inicial com a realização de um eletrocardiograma (ECG) e uma angiografia por radionuclídeos de múltipla entrada (MUGA) ou uma ecocardiografia (ECO), especialmente em doentes com fatores de risco de toxicidade cardíaca acrescida. A função cardíaca deve ser atentamente monitorizada.

O tratamento com Vyxeos deve ser descontinuado em doentes com função cardíaca comprometida, a não ser que o benefício de iniciar ou continuar o tratamento supere o risco (ver secções 4.5 e 4.8).

### Advertência de gravidez/mulheres com potencial para engravidar

As doentes devem ser aconselhadas a não engravidar durante o tratamento com Vyxeos. Os doentes do sexo masculino e as mulheres com potencial para engravidar têm de usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e até 6 meses após a última dose de Vyxeos (ver secção 4.6).

### Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, com a daunorrubicina e a citarabina.

Em caso de sintomas de hipersensibilidade moderada (por exemplo, erupção cutânea moderada, rubor, dispneia ligeira, desconforto no peito), o tratamento deve ser interrompido. Devem ser administradas difenidramina intravenosa (20-25 mg ou equivalente) e dexametasona intravenosa (10 mg). A perfusão não deve ser reiniciada. Quando o doente volta a ser tratado, Vyxeos deve ser administrado na mesma dose e velocidade de perfusão, juntamente com pré-medicação.

Em caso de sintomas de hipersensibilidade graves/potencialmente fatais (como por exemplo, hipotensão a requerer terapêutica com vasopressores, angioedema, dificuldade respiratória a requerer terapêutica com broncodilatadores, urticária generalizada), o tratamento deve ser interrompido. Devem ser administradas difenidramina intravenosa (20-25 mg) e dexametasona intravenosa (10 mg), e devem ser adicionados epinefrina (adrenalina) ou broncodilatadores, se indicado. Não reinicie a perfusão nem volte a tratar. O tratamento com Vyxeos deve ser descontinuado de forma permanente. Os doentes devem ser monitorizados até à resolução dos sintomas (ver secções 4.2 e 4.8).

### Necrose tecidual

A daunorrubicina tem estado associada a necrose tecidual no local de extravasamento do medicamento. Nos estudos clínicos com Vyxeos, ocorreu um acontecimento de extravasamento, mas não foi observada qualquer necrose. Aconselha-se precaução para garantir que não existe qualquer extravasamento de medicamento quando Vyxeos é administrado. Vyxeos deve ser administrado apenas por via intravenosa. Não administrar por uma via intramuscular, intratecal ou subcutânea (ver secção 4.2).

### Avaliação da função hepática e renal

O compromisso hepático ou renal pode aumentar o risco de toxicidade associada à daunorrubicina e à citarabina. É recomendada a avaliação da função hepática e renal através de testes laboratoriais clínicos convencionais, antes da administração de Vyxeos e periodicamente durante o tratamento. Não existe experiência com Vyxeos em doentes com bilirrubina sérica inicial superior a 50 µmol/l, compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) ou doença renal de fase terminal. Vyxeos apenas deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal grave, se os benefícios superarem os riscos (ver secção 4.2).

### Testes Laboratoriais

Vyxeos pode induzir hiperuricemia secundária à rápida lise de células leucémicas. Os níveis de ácido úrico no sangue devem ser monitorizados e deve ser iniciada uma terapêutica apropriada, caso ocorra hiperuricemia.

### História de doença de Wilson ou outra doença relacionada com o cobre

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de gluconato de cobre, correspondentes a 14 mg de cobre elementar. Vyxeos apenas deve ser utilizado em doentes com uma história de doença de Wilson ou outra doença relacionada com o cobre, se os benefícios superarem os riscos (ver secção 6.1). Descontinuar Vyxeos em doentes com sinais ou sintomas de toxicidade aguda ao cobre.

### Efeitos imunossupressores/aumento da suscetibilidade a infeções

A administração de vacinas vivas ou de vacinas vivas atenuadas em doentes que estejam imunocomprometidos devido a agentes quimioterapêuticos pode resultar em infeções graves ou fatais. A vacinação com uma vacina viva deve ser evitada em doentes tratados com Vyxeos. Vacinas mortas ou inativadas podem ser administradas, contudo, a resposta a tais vacinas pode estar diminuída.

#### Mucosite gastrointestinal e diarreia

Deve ser tido em consideração que a absorção de medicamentos orais concomitantes pode ser consideravelmente influenciada por mucosite gastrointestinal e/ou diarreia, que ocorrem frequentemente em associação com quimioterapia intensiva.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com Vyxeos. É esperado que a administração de daunorrubicina e citarabina na formulação lipossomal de Vyxeos reduza a possibilidade de interações, porque as concentrações sistêmicas de fármaco livre da daunorrubicina e da citarabina são muito menores do que quando administradas na formulação não-lipossomal.

#### Agentes cardiotoxícos

O uso concomitante de agentes cardiotoxícos pode aumentar o risco de cardiotoxicidade. O uso de Vyxeos em doentes, que receberam anteriormente doxorrubicina, aumenta o risco de cardiotoxicidade (ver secção 4.4). Não administre Vyxeos em associação com outros agentes cardiotoxícos, a não ser que a função cardíaca do doente seja monitorizada atentamente.

#### Agentes hepatotóxicos

Os medicamentos hepatotóxicos podem comprometer a função hepática e aumentar a toxicidade. Como a daunorrubicina é metabolizada pelo fígado, as alterações na função hepática induzidas por terapêuticas concomitantes podem afetar o metabolismo, farmacocinética, eficácia terapêutica e/ou toxicidade de Vyxeos (ver secção 5.2). A função hepática deve ser monitorizada mais frequentemente quando Vyxeos é coadministrado com agentes hepatotóxicos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar uma gravidez, enquanto estiverem a ser tratadas com Vyxeos. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto elas, ou os seus parceiros, estiverem em tratamento. As mulheres com potencial para engravidar não devem receber tratamento até ser excluída a hipótese de gravidez.

As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar Vyxeos. Os homens com parceiras sexuais com potencial para engravidar e as mulheres devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 6 meses após a última dose de Vyxeos.

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Vyxeos em mulheres grávidas é inexistente. Com base nos resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, Vyxeos não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento e justifique o potencial risco para o feto (ver secção 5.3).

Se o medicamento for usado durante a gravidez, ou se a doente engravidar durante o tratamento com Vyxeos, a mulher deve ser informada do potencial risco para o feto. Em qualquer caso, é recomendada a realização de exames cardiológicos e análises aos valores de hemograma nos fetos e recém-nascidos de mães que receberam tratamento durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se Vyxeos é excretado no leite humano. Como existe potencial para reações adversas graves em lactentes causadas por Vyxeos, as mães devem ser aconselhadas a descontinuar a amamentação durante a terapêutica com Vyxeos.

##### Fertilidade

Com base nas conclusões obtidas em animais, a fertilidade masculina pode ser comprometida pelo tratamento com Vyxeos (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vyxeos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas fadiga e tonturas com o uso de Vyxeos. Por conseguinte, é recomendada precaução na condução ou utilização de máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas (RAM) que ocorreram mais frequentemente foram hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea (66,9%), neutropenia febril (63,5%), edema (52,3%), diarreia/colite (49,9%), mucosite (49,9%), fadiga (46,4%), dor musculoesquelética (44,5%), dor abdominal (36,3%), diminuição do apetite (33,9%), tosse (33,9%), cefaleia (32,3%), calafrios (31,2%), arritmia (30,4%), pirexia (29,6%), perturbações do sono (25,1%) e hipotensão (23,7%).

As RAM mais graves e frequentes foram infeção (58,7%), cardiotoxicidade (18,7%) e hemorragia (13,1%).

##### Lista de reações adversas em tabela

As RAM foram incluídas na categoria apropriada na seguinte tabela, de acordo com a maior frequência observada em qualquer um dos principais estudos clínicos.

A frequência é definida como: muito frequente ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Para a classificação de RAM que ocorreram em Graus 3-5, está disponível uma listagem abrangente do NCI no CTCAE do NCI. A toxicidade é classificada como ligeira (Grau 1), moderada (Grau 2), grave (Grau 3) ou potencialmente fatal (Grau 4) com parâmetros específicos, de acordo com os sistemas de órgãos envolvidos. A morte (Grau 5) é utilizada para alguns dos critérios para indicar uma fatalidade.

**Tabela 2: RAM notificadas em estudos clínicos em doentes tratados com Vyxeos (n=375)**

Classes de sistemas de órgãos	RAM/Frequência (%)	RAM Graus 3-5/Frequência (%)
Infeções e infestações	<b>Muito frequentes</b> Infeção (78,1)	<b>Muito frequentes</b> Infeção (58,7)
Doenças do sangue e do sistema linfático	<b>Muito frequentes</b> Neutropenia febril (63,5) <b>Frequentes</b> Trombocitopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anemia (3,2)	<b>Muito frequentes</b> Neutropenia febril (62,4) <b>Frequentes</b> Trombocitopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anemia (2,1)
Doenças do sistema imunitário	<b>Muito frequentes</b> Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea) (66,9)	<b>Frequentes</b> Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea) (9,1)
Doenças do metabolismo e da nutrição	<b>Frequentes</b> Síndrome da lise tumoral (7,5)	<b>Frequentes</b> Síndrome da lise tumoral (2,7)
Perturbações do foro psiquiátrico	<b>Muito frequentes</b> Perturbações do sono (25,1) Ansiedade (17,3) Delírio (15,5)	<b>Frequentes</b> Delírio (2,4) <b>Pouco frequentes</b> Perturbações do sono (0,5)
Doenças do sistema nervoso	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>



<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>RAM/Frequência (%)</b>	<b>RAM Graus 3-5/Frequência (%)</b>
	Cefaleia (32,3) Tonturas (23,2)	Cefaleia (1,1) <b><u>Pouco frequentes</u></b> Tonturas (0,8)
<b>Afeções oculares</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Compromisso visual (10,4)	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Compromisso visual (0,3)
<b>Cardiopatias</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Cardiotoxicidade (72) Arritmia <sup>a</sup> (30,4) Dor no peito (17,6)	<b><u>Muito frequentes</u></b> Cardiotoxicidade (18,7) <b><u>Frequentes</u></b> Arritmia <sup>a</sup> (4,3) Dor no peito (1,9)
<b>Vasculopatias</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Hemorragia (69,1) Hipotensão (23,7) Hipertensão (17,3)	<b><u>Muito frequentes</u></b> Hemorragia (13,1) <b><u>Frequentes</u></b> Hipertensão (6,9) Hipotensão (4,5)
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dispneia (36,5) Tosse (33,9) Efusão pleural (13,9)	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dispneia (13,1) <b><u>Pouco frequentes</u></b> Efusão pleural (0,8)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Náuseas (51,7) Diarreia/colite (49,9) Mucosite (49,9) Obstipação (42,7) Dor abdominal (36,3) Diminuição do apetite (33,9) Vômitos (27,7) <b><u>Frequentes</u></b> Dispepsia (9,6)	<b><u>Frequentes</u></b> Diarreia/colite (6,1) Dor abdominal (2,9) Mucosite (2,1) Diminuição do apetite (1,6) Obstipação (1,1) Náuseas (1,1) <b><u>Pouco frequentes</u></b> Dispepsia (0,5) Vômitos (0,3)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Prurido (17,3) Hiperidrose (10,1) <b><u>Frequentes</u></b> Suores noturnos (8,3) Alopecia (3,2) <b><u>Pouco frequentes</u></b> Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (0,8)	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperidrose (0,3)
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dor musculoesquelética (44,5)	<b><u>Frequentes</u></b> Dor musculoesquelética (5,1)
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Insuficiência renal (10,4)	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal (6,4)
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Edema (52,3) Fadiga (46,4) Calafrios (31,2) Pirexia (29,6)	<b><u>Muito frequentes</u></b> Fadiga (10,4) <b><u>Frequentes</u></b> Pirexia (3,2) Edema (2,7)

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>RAM/Frequência (%)</b>	<b>RAM Graus 3-5/Frequência (%)</b>
		<b><u>Pouco frequentes</u></b> Calafrios (0,3)

<sup>a</sup> Os termos do grupo da arritmia incluem fibrilhação atrial, bradicardia, e a arritmia mais frequentemente notificada foi taquicardia.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Infeções*

Devido à neutropenia experienciada com Vyxeos, infecções de vários tipos foram RAM muito frequentes. Pneumonia, sepsia e bacteremia foram as RAM infecciosas graves observadas mais frequentemente na população dos estudos clínicos. A incidência de acontecimentos infecciosos foi de 78,1%, a incidência de acontecimentos não graves de infecções foi de 73,1%, a incidência de acontecimentos graves de infecções foi de 28,5% e a incidência de infecções que levaram à descontinuação foi de 0,5%. A incidência de infecções fatais foi de 6,9%. As infecções fatais experienciadas foram sepsia e pneumonia (ver secção 4.4).

##### *Hemorragia*

Devido à trombocitopenia experienciada com Vyxeos, foi observada uma variedade de acontecimentos hemorrágicos nos estudos clínicos. O acontecimento hemorrágico mais frequente foi epistaxia, e a maioria destes acontecimentos foram considerados não graves (29,1%). A incidência de acontecimentos hemorrágicos foi de 69,1%, a incidência de acontecimentos hemorrágicos não graves foi de 67,2%; a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves foi de 5,6% e a incidência de hemorragias que levaram à descontinuação foi 0. A incidência de hemorragias fatais foi de 2,1%. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves ou fatais, incluindo hemorragias a nível do sistema nervoso central (SNC), associadas a trombocitopenia grave, em doentes tratados com Vyxeos (ver secção 4.4).

##### *Cardiotoxicidade*

Foram observadas cardiotoxicidades nos estudos clínicos com Vyxeos. As RAM graves notificadas mais frequentemente foram a diminuição da fração de ejeção e insuficiência cardíaca congestiva. A cardiotoxicidade é um risco conhecido do tratamento com antraciclina. A incidência de todos os acontecimentos de cardiotoxicidade foi de 72,0%, a incidência de acontecimentos de cardiotoxicidade não graves foi de 68,5%, a incidência de acontecimentos de cardiotoxicidade graves foi de 9,1% e a incidência de cardiotoxicidade que levou à descontinuação foi de 0,5%. A incidência de acontecimentos de cardiotoxicidade fatais foi de 0,5%. Paragem cardíaca foi notificada como um acontecimento fatal; o doente teve trombocitopenia e neutropenia, o que contribuiu para a paragem cardíaca (ver secção 4.4).

##### *Hipersensibilidade*

As reações de hipersensibilidade foram RAM muito frequentes nos estudos clínicos com Vyxeos. As RAM de hipersensibilidade notificadas mais frequentemente foram erupção cutânea, e a maioria destas RAM não foram graves (38,9%). A incidência de todos os acontecimentos de hipersensibilidade foi de 66,9%, a incidência de acontecimentos de hipersensibilidade não graves foi de 66,4%, sendo que 38,9% foram erupção cutânea, a incidência de acontecimentos de hipersensibilidade graves foi de 1,1% e a frequência de hipersensibilidade que levou à descontinuação foi 0. A frequência de acontecimentos de hipersensibilidade fatal foi 0 (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## 4.9 Sobredosagem

Não existe experiência específica no tratamento de sobredosagem em doentes. Se ocorrer uma sobredosagem, é previsível que exista uma exacerbação das reações adversas associadas a Vyxeos e deve ser providenciado um tratamento de suporte (incluindo medicamentos anti-infecciosos, transfusões de sangue e plaquetas, fatores estimuladores de colónias e cuidados intensivos, consoante a necessidade) até o doente recuperar. Vigie atentamente o doente para detetar sinais de cardiotoxicidade e providencie a terapêutica apropriada, como indicado clinicamente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, associações de agentes neoplásicos, código ATC: L01XY01.

#### Mecanismo de ação

Vyxeos é uma formulação lipossomal de uma associação fixa de daunorrubicina e citarabina numa razão molar de 1:5. A razão molar 1:5 demonstrou *in vitro* e *in vivo* que maximiza a atividade antitumoral sinérgica na LMA.

A daunorrubicina tem atividade antimetabólica e citotóxica, o que é conseguido pela formação de complexos com o ADN, inibindo a atividade da topoisomerase II, inibindo a atividade da ADN polimerase, afetando a regulação da expressão genética e produzindo radicais livres danificadores do ADN.

A citarabina é um agente antineoplásico específico da fase do ciclo celular, afetando as células apenas durante a fase S da divisão celular. Intracelularmente, a citarabina é convertida em citarabina-5-trifosfato (ara-CTP), que é o metabolito ativo. O mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas parece que o ara-CTP atua principalmente através da inibição da síntese do ADN. A incorporação no ADN e ARN também podem contribuir para a citotoxicidade da citarabina. A citarabina é citotóxica para as células proliferativas de mamíferos em cultura.

Os lipossomas de Vyxeos exibem uma semivida plasmática prolongada após perfusão intravenosa, com mais de 99% da daunorrubicina e citarabina no plasma a ficarem encapsulados nos lipossomas. Vyxeos entrega uma associação sinérgica de daunorrubicina e citarabina às células leucémicas durante um período de tempo prolongado. Com base nos dados em animais, os lipossomas de Vyxeos acumulam-se e persistem numa concentração elevada na medula óssea, onde são preferencialmente absorvidos intactos pelas células leucémicas num processo de subjugação ativa. Em murganhos portadores de leucemia, os lipossomas foram absorvidos pelas células leucémicas numa maior extensão do que pelas células normais da medula óssea. Após a interiorização, os lipossomas de Vyxeos são sujeitos a degradação, libertando a daunorrubicina e citarabina no ambiente intracelular, permitindo que os medicamentos exerçam a sua atividade antineoplásica sinérgica.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Vyxeos no tratamento de LMA de alto risco foi avaliada num estudo controlado.

### *Estudo 301 em doentes com LMA de alto risco não tratada*

O Estudo 301 foi um estudo de superioridade de Fase 3, aleatorizado, multicêntrico, aberto, de braços paralelos que avaliou Vyxeos *versus* uma associação padrão de citarabina e daunorrubicina (7+3) em 309 doentes, com idades compreendidas entre os 60 e os 75 anos, com LMA de alto risco não tratada. No estudo foram incluídos doentes com os seguintes subtipos de LMA: LMA relacionada com a terapêutica (LMA-t), LMA de síndrome mielodisplásica (LMA SMD) e leucemia mielomonocítica crónica (LMA LMMC) com história documentada de SMD ou LMMC antes da transformação em LMA, e LMA *de novo* (isto é, a manifestar-se pela primeira vez) com alterações de cariótipo características de mielodisplasia (segundo os critérios da OMS de 2008).

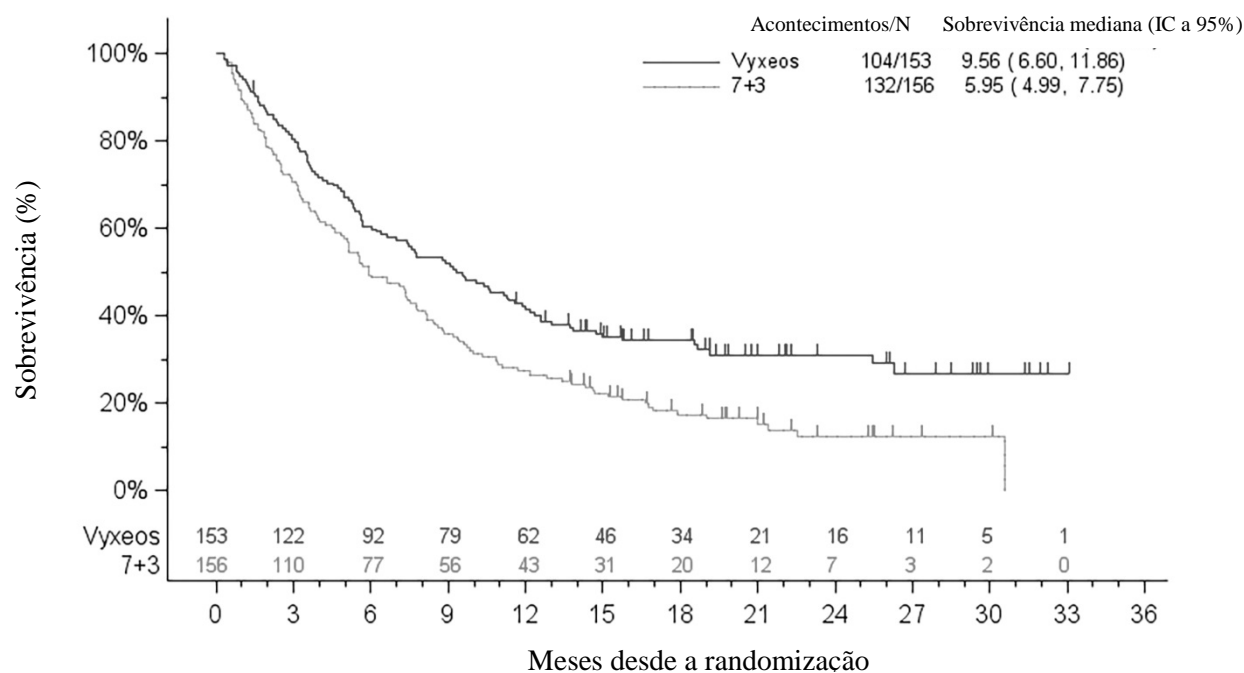
O estudo incluiu 2 fases: 1) uma fase de tratamento, durante a qual os doentes receberam até 2 ciclos de indução e 2 ciclos de consolidação; e 2) uma fase de seguimento, que começou 30 dias depois da última indução ou ciclo de consolidação e continuou até 5 anos desde a randomização. O número de induções e consolidações recebidas pelo doente dependeu da Resposta Completa (RC) ou Resposta Completa com recuperação incompleta (RCi), que foi confirmada pela avaliação da medula óssea. Apenas em estudos clínicos, foi administrado Vyxeos 100 unidades/m<sup>2</sup>/dia (equivalente a 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup>) por via intravenosa, durante 90 minutos, nos dias 1, 3 e 5 para a primeira indução e nos dias 1 e 3 para os doentes que necessitaram de uma segunda indução. Uma segunda indução foi altamente recomendada para os doentes que não atingiram uma RC ou RCi no primeiro ciclo de indução e foi obrigatória para os doentes que atingiram mais de 50% de redução na percentagem de blastos. A terapêutica pós-remissão com transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) foi permitida em vez de ou após quimioterapia de consolidação. Para ciclos de consolidação, apenas em estudos clínicos, a dose de Vyxeos foi reduzida para 65 unidades/m<sup>2</sup>/dia (equivalente a 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>) nos dias 1 e 3. No braço 7 + 3, a primeira indução foi constituída por citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, nos dias 1 a 7, por perfusão contínua, e daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 1, 2 e 3, sendo que a citarabina da segunda indução e consolidação foi administrada nos dias 1 e 5 e a daunorrubicina nos dias 1 e 2.

Foram aleatorizados 153 doentes para Vyxeos e 156 doentes para o braço de controlo 7+3. Os doentes aleatorizados tinham uma idade mediana de 68 anos (intervalo de 60-75 anos), 61% eram do sexo masculino e 88% tinham um estado de desempenho ECOG de 0-1. No ponto basal, 20% tinham LMA-t, 54% tinham LMA com uma perturbação hematológica antecedente e 25% tinham LMA *de novo* com alterações citogenéticas relacionadas com a mielodisplasia; 34% foram tratados anteriormente com um agente hipometilante para a SMD; 54% tinham um cariótipo adverso. Os dados demográficos e características da doença no início do estudo estavam geralmente equilibrados entre os braços do estudo. Foi identificada uma mutação FLT3 em 15% (43/279) dos doentes testados e uma mutação NPM1 em 9% (25/283) dos doentes testados.

O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência global, medida desde a data da randomização até à morte por qualquer causa. Vyxeos demonstrou superioridade na sobrevivência global na população ITT, comparativamente ao regime de tratamento 7+3 comparador (Figura 1). A sobrevivência mediana para o grupo de tratamento de Vyxeos foi de 9,56 meses, comparativamente aos 5,95 meses do grupo de tratamento 7+3 (razão de risco = 0,69; IC a 95% = 0,52; 0,90; teste *log-rank* bilateral p = 0,005).

A taxa global de TCEH foi de 34% (52/153) no braço de Vyxeos e de 25% (39/156) no braço de controlo.

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global, população ITT**



**Tabela 4: Resultados de eficácia do estudo 301**

	<b>Vyxeos N=153</b>	<b>7+3 N=156</b>
<b>Sobrevivência global</b>		
Sobrevivência mediana, meses (IC a 95%)	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Taxa de Risco (IC a 95%)	0,69 (0,52; 0,90)	
Valor p (bilateral) <sup>a</sup>	0,005	
<b>Sobrevivência livre de acontecimentos</b>		
Sobrevivência mediana, meses (IC a 95%)	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Razão de Risco (IC a 95%)	0,74 (0,58; 0,96)	
Valor p (bilateral) <sup>a</sup>	0,021	
<b>Taxa de resposta completa</b>		
RC, n (%)	57 (37)	40 (26)
Razão de probabilidade (IC a 95%)	1,69 (1,03; 2,78)	
Valor p (bilateral) <sup>b</sup>	0,040	
RC + RCi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Razão de probabilidade (IC a 95%)	1,77 (1,11; 2,81)	
Valor p (bilateral) <sup>b</sup>	0,016	

Abreviaturas: IC = Intervalo de confiança; RC= Resposta completa; RCi = Resposta completa com recuperação incompleta

<sup>a</sup> Valor p do teste *log-rank* estratificado por idade e subtipo de LMA

<sup>b</sup> Valor p do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por idade e subtipo de LMA

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vyxeos em um ou mais subgrupos da população pediátrica em LMA (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da daunorrubicina e citarabina, administradas como Vyxeos, foram investigadas em doentes adultos que receberam uma dose de daunorrubicina 44 mg/m<sup>2</sup> e citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada sob a forma de perfusão intravenosa durante 90 minutos nos dias 1, 3 e 5. A farmacocinética de cada substância ativa baseou-se nas concentrações plasmáticas totais (isto é, fármaco encapsulado e não encapsulado). Após a dose administrada no dia 5, as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) médias (% de coeficiente de variação [CV]) foram de 26,0 (32,7%) mcg/ml para a daunorrubicina e de 62,2 (33,7%) mcg/ml para a citarabina. A área sob a curva (AUC) média (% CV) durante um intervalo posológico foi de 637 (38,4%) mcg.h/ml para a daunorrubicina e 1900 (44,3%) mcg.h/ml para a citarabina.

Quando a daunorrubicina e a citarabina são administradas como componentes de Vyxeos, os lipossomas parecem gerir a sua distribuição tecidual e as taxas de eliminação; por conseguinte, enquanto os medicamentos não-lipossomais têm valores acentuadamente diferentes de depuração (CL), volume de distribuição (V) e semivida terminal (t<sub>1/2</sub>), Vyxeos faz com que estes parâmetros farmacocinéticos converjam.

A taxa de acumulação foi de 1,3 para a daunorrubicina e de 1,4 para a citarabina. Não existem provas de cinética dependente do tempo ou grandes desvios da proporcionalidade da dose num intervalo 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 vezes a posologia recomendada aprovada).

### Distribuição

O volume de distribuição (% CV) para a daunorrubicina é 6,6 l (36,8%) e para a citarabina é de 7,1 l (49,2%). A ligação às proteínas plasmáticas não foi avaliada.

### Metabolismo e biotransformação

Similarmente à daunorrubicina não-lipossomal e citarabina, subsequente à libertação dos lipossomas de Vyxeos, tanto a daunorrubicina como a citarabina são extensivamente metabolizadas no corpo. A daunorrubicina é principalmente catalisada pela aldo-ceto redutase e carbonil redutase hepáticas e não-hepáticas para o metabolito ativo daunorrubicinol. A citarabina é metabolizada pela citidina desaminase para o metabolito inativo 1-β (beta)-D-arabinofuranosiluracilo (AraU). Ao contrário da daunorrubicina e citarabina não-lipossomais, que são rapidamente metabolizadas nos respetivos metabolitos, a daunorrubicina e citarabina, após administração de Vyxeos são bases livres encapsuladas em lipossomas. Os perfis plasmáticos de concentração-tempo obtidos em 13 a 26 doentes, que receberam Vyxeos 100 unidades/m<sup>2</sup> (equivalente a 44 mg/m<sup>2</sup> de daunorrubicina e 100 mg/m<sup>2</sup> de citarabina) nos dias 1, 3 e 5, demonstraram que a AUC<sub>last</sub> média da razão metabolito:fármaco original para daunorrubicinol e AraU foi 1,79% e 3,22% para a daunorrubicina e citarabina, respetivamente; o que é inferior aos valores tipicamente notificados para medicamentos não-lipossómicos, ~40-60% para daunorrubicinol:daunorrubicina e ~80% para AraU:citarabina. As percentagens mais baixas das razões metabolito:fármaco original, após administração de Vyxeos, indicam que a maioria da daunorrubicina total e citarabina na circulação está aprisionada no interior dos lipossomas de Vyxeos, onde estão inacessíveis às enzimas metabolizadoras do medicamento.

### Eliminação

Vyxeos apresenta uma semivida prolongada (% CV) de 31,5 h (28,5%) para a daunorrubicina e 40,4 h (24,2%) para a citarabina, com mais de 99% da daunorrubicina e citarabina no plasma a permanecer encapsulados nos lipossomas. A depuração (% CV) é de 0,16 l/h (53,3%) para a daunorrubicina e de 0,13 l/h (60,2%) para a citarabina.

A excreção urinária da daunorrubicina e daunorrubicinol representa 9% da dose administrada de daunorrubicina, e a excreção urinária de citarabina e AraU representa 72% da dose administrada de citarabina.

### Populações especiais

A idade, sexo, raça, peso corporal, índice de massa corporal e contagem de glóbulos brancos não têm um efeito clinicamente importante sobre a exposição da daunorrubicina ou citarabina totais, após o ajuste da dose de acordo com a área de superfície corporal.

### *População pediátrica*

Foram recolhidos dados farmacocinéticos insuficientes na população pediátrica para retirar conclusões.

### *Idosos*

A farmacocinética de Vyxeos em doentes > 85 anos ainda não foi avaliada. Não existem dados disponíveis.

### *Compromisso hepático*

As farmacocinéticas da daunorrubicina e da citarabina totais não foram alteradas em doentes com bilirrubina  $\leq$  a 50  $\mu\text{mol/l}$ . A farmacocinética em doentes com bilirrubina superior a 50  $\mu\text{mol/l}$  é desconhecida.

### *Compromisso renal*

Com base numa análise farmacocinética da população, usando dados de estudos clínicos realizados com doentes, não foi observada qualquer diferença significativa na depuração da daunorrubicina ou citarabina em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado preexistente (depuração da creatinina [CrCL] 60 ml/min  $\geq$  a  $\leq$  89 ml/min para compromisso ligeiro e depuração da creatinina [CrCL] 30 ml/min  $\geq$  a  $\leq$  59 ml/min para compromisso moderado), comparativamente aos doentes com função renal normal no início do estudo (CrCL  $\geq$  90 ml/min). Os potenciais efeitos de compromisso renal grave (CrCL 15 ml/min  $\geq$  a  $\leq$  29 ml/min, C-G) e doença renal em fase terminal sobre as farmacocinéticas da daunorrubicina e da citarabina, administradas como Vyxeos, são desconhecidos (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A toxicidade da dose repetida de Vyxeos foi testada em estudos de toxicidade da perfusão intravenosa de dois ciclos com períodos de recuperação de 28 dias, realizados em ratos e cães. Ocorreram efeitos adversos de Vyxeos em todos os níveis posológicos testados (margens de segurança baixas ou nulas com base nas exposições sistémicas) e foram geralmente consistentes com os conhecidos para a daunorrubicina não-lipossomal e/ou citarabina, incluindo principalmente resultados de toxicidade gastrointestinal e hematológica. Apesar dos parâmetros do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiovascular estarem incluídos nestes estudos, dada a morbilidade e mortalidade observadas, não existe informação suficiente para chegar a uma avaliação integrada da farmacologia de segurança de Vyxeos. Vyxeos contém daunorrubicina, que é conhecida pelo seu profundo potencial de cardiotoxicidade, citarabina, que é conhecida por estar associada a toxicidades a nível do SNC.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade e toxicidade reprodutiva com Vyxeos.

Embora a citarabina não seja um agente carcinogénico, a daunorrubicina é um possível agente carcinogénico, pelo que Vyxeos pode estar associado a um potencial carcinogénico. Tanto a daunorrubicina como a citarabina são genotóxicas e, por conseguinte, Vyxeos pode estar associado a um risco genotóxico.

Foi observada uma elevada incidência de tumores mamários cerca de 120 dias após uma dose intravenosa única de daunorrubicina em ratos (cerca de 1,7 vezes a dose humana numa base de mg/m<sup>2</sup>). A daunorrubicina foi mutagénica em testes *in vitro* (teste de Ames, ensaio com células de hamster V79) e clastogénica em testes *in vitro* (linfoblastos humanos CCRF-CEM) e *in vivo* (teste de cromatídeos irmãos [SCE] na medula óssea de murganhos).

A citarabina foi mutagénica em testes *in vitro* e foi clastogénica *in vitro* (aberrações cromossómicas e SCE em leucócitos humanos) e *in vivo* (aberrações cromossómicas e teste SCE na medula óssea de roedores, teste de micronúcleos em murganhos). A citarabina causou a transformação de células embrionárias do hamster e das células H43 do rato *in vitro*.

A citarabina foi clastogénica para as células meióticas.

Tanto a citarabina como a daunorrubicina testadas separadamente demonstraram efeitos teratogénicos e embriotóxicos em estudos em animais. Além disso, a daunorrubicina causou atrofia testicular e aplasia total de espermatócitos nos túbulos seminíferos em cães e a citarabina causou alterações na cabeça do espermatozoide em murganhos. Uma dose única de citarabina em ratos, administrada no dia 14 de gestação, reduziu o tamanho do cérebro pré-natal e pós-natal e causou um compromisso permanente da capacidade de aprendizagem.

#### Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

A avaliação do risco ambiental demonstrou que não é esperado que Vyxeos tenha o potencial para ser persistente, bioacumulativo ou tóxico para o ambiente.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Distearoilfosfatidilcolina  
Distearoilfosfatidilglicerol  
Colesterol  
Gluconato de cobre  
Trolamina (para ajuste de pH)  
Sacarose

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frascos para injetáveis fechados

2 anos.

#### Estabilidade da suspensão reconstituída no frasco para injetáveis

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada para 4 horas a 2°C - 8°C, quando conservado numa posição vertical.

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Se não for usado de imediato, os períodos e condições de conservação em uso serão da responsabilidade do utilizador.

#### Estabilidade da solução para perfusão diluída

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada para 4 horas a 2°C - 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Se não for usado de imediato, os períodos e condições de conservação em uso serão da responsabilidade do utilizador.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**



Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Conservar numa posição vertical.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (vidro tipo 1) de 50 ml com uma rolha (borracha de clorobutilo) e um selo de proteção (alumínio) contendo 44 mg de daunorrubicina e 100 mg de citarabina.

Cada embalagem pode conter 1 frasco para injetáveis, 2 frascos para injetáveis ou 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Vyxeos é um medicamento citotóxico. Devem ser seguidos os procedimentos aplicáveis de manuseamento especial e eliminação. O medicamento destina-se apenas a uma utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para agentes citotóxicos.

### Instruções de preparação:

- Determine a dose e número de frascos para injetáveis de Vyxeos com base na ASC de cada doente, como descrito na secção 4.2.
- Retire o número apropriado de frascos para injetáveis de Vyxeos do frigorífico e aguarde que estes atinjam a temperatura ambiente (15°C a 30°C) em 30 minutos.
- Em seguida, reconstitua cada frasco para injetáveis com 19 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, usando uma seringa de 20 ml, e imediatamente depois regule um temporizador para 5 minutos.
- Cuidadosamente, gire o conteúdo do frasco para injetáveis durante 5 minutos, enquanto inverte suavemente o frasco para injetáveis a cada 30 segundos.
- Não aquecer, mexer ou agitar vigorosamente.
- Após a reconstituição, deixe repousá-lo durante 15 minutos.
- O medicamento reconstituído deve ser opaco, púrpura, com dispersão homogénea e basicamente isento de partículas visíveis.
- Se o produto reconstituído não for diluído num saco de perfusão de imediato, conserve-o no frigorífico (2°C a 8°C) até 4 horas.
- O cálculo do volume de Vyxeos reconstituído requer a utilização da seguinte fórmula: [volume necessário (ml) = dose de daunorrubicina (mg/m<sup>2</sup>) x ASC do doente (m<sup>2</sup>)/2,2 (mg/ml)]. A concentração da solução reconstituída é de 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) de daunorrubicina e de 100 mg/20 ml (5 mg/ml) de citarabina.
- Inverta suavemente cada frasco para injetáveis cinco vezes, antes de retirar o concentrado para diluição.
- Retire aseticamente o volume calculado de Vyxeos reconstituído do(s) frasco(s) para injetáveis com uma seringa estéril e transfira-o para um saco de perfusão contendo 500 ml de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glicose 5%. Pode haver medicamento residual no frasco para injetáveis. Elimine a porção não utilizada.
- Inverta suavemente o saco para misturar a solução. A diluição do medicamento reconstituído resulta numa dispersão homogénea, translúcida de cor púrpura escuro.
- Se a solução para perfusão diluída não for usada de imediato, conserve-a no frigorífico (2°C a 8°C) até 4 horas.
- Inverta suavemente o saco para misturar a solução após refrigeração.

### Instruções de administração

- Não misture, ou administre Vyxeos como perfusão, com outros medicamentos.

- Administre Vyxeos através de uma perfusão intravenosa contínua durante 90 minutos, com uma bomba de perfusão, através de um cateter venoso central ou um cateter central introduzido periféricamente. **Não utilize um filtro em linha.**
- Lave a via após a administração com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Este medicamento pode constituir um potencial risco para o ambiente, devido às atividades citotóxicas e antimetabólicas, que pode induzir possíveis efeitos reprodutivos. Todo o material utilizado na diluição e administração deve ser eliminado de acordo com os procedimentos locais aplicáveis para a eliminação de agentes antineoplásicos. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para agentes citotóxicos.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1308/001 1 frasco para injetáveis  
EU/1/18/1308/002 2 frascos para injetáveis  
EU/1/18/1308/003 5 frascos para injetáveis

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

08/2018

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>