ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão 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 liposomal 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 liposomal deve ser iniciado e monitorizado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de medicamentos quimioterapêuticos.

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

Tabela 1: Dose e plano para Vyxeos liposomal

Terapêutica	Plano posológico
Primeira indução	daunorrubicina 44 mg/m² e citarabina 100 mg/m² nos dias 1, 3 e 5
Segunda indução	daunorrubicina 44 mg/m² e citarabina 100 mg/m² nos dias 1 e 3
Consolidação	daunorrubicina 29 mg/m² e citarabina 65 mg/m² nos dias 1 e 3

Plano posológico recomendado para indução de remissão
O plano posológico recomendado para Vyxeos liposomal é de 44 mg/100 mg/m², 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 liposomal é de 29 mg/65 mg/m², 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 vómitos. Deve ser considerada uma terapêutica anti-hiperuricémica (como por exemplo, alopurinol) antes do início de Vyxeos liposomal.

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 liposomal 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 liposomal deve ser

descontinuado de forma definitiva. Os doentes devem ser vigiados até à resolução dos sintomas (ver secções 4.4 e 4.8).

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 liposomal 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).

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

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]), moderado (CrCL 30 ml/min a 59 ml/min) ou grave (CrCL < 30 ml/min). Não existe experiência com Vyxeos liposomal em doentes com doença renal em fase terminal controlada com diálise (ver secção 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 liposomal em doentes com compromisso hepático resultante num nível de bilirrubina superior a 50 µmol/l. Vyxeos liposomal 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
Fora das suas indicações autorizadas, Vyxeos liposomal foi estudado em doentes pediátricos e jovens adultos com idades entre 1 e 21 anos com LMA recidivante. Devido à extensão limitada destes estudos, não é possível concluir que os benefícios da sua utilização superam os riscos.

Vyxeos liposomal foi também estudado em doentes pediátricos e jovens adultos (<22 anos) com LMA *de novo*, mas a segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

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

Vyxeos liposomal 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 e diluição 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal. 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 liposomal. Deve ser feita uma avaliação inicial dos valores do hemograma, e os doentes devem ser vigiados atentamente durante o tratamento com Vyxeos liposomal para detetar possíveis complicações clínicas devido a mielossupressão. Devido à longa semivida plasmática de Vyxeos liposomal, 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/µl 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 antraciclinas. Uma terapêutica anterior com antraciclinas (incluindo doentes que receberam anteriormente as doses cumulativas máximas recomendadas de doxorrubicina ou cloridrato de daunorrubicina), uma doença cardíaca preexistente (incluindo função cardíaca comprometida), radioterapia anterior do mediastino ou o uso concomitante de medicamentos cardiotóxicos podem aumentar o risco de toxicidade cardíaca induzida pela daunorrubicina.

Foram observadas cardiopatias (incluindo taquicardia sinusal, prolongamento de QT e diminuição da fração de ejeção) em dois estudos de braço único com 65 crianças com LMA recidivante ou refratária pré-tratadas com antraciclinas e que receberam um único ciclo de indução (Ciclo 1) com Vyxeos liposomal. Vários outros estudos de tratamento a longo prazo com antraciclinas/antracenedionas em crianças sugerem que podem ocorrer cardiomiopatias congestivas com um período de latência de muitos anos (ver secção 4.8).

Doses cumulativas totais de daunorrubicina não-lipossomal superiores a 550 mg/m² têm estado associadas a uma incidência acrescida de insuficiência cardíaca congestiva induzida pelo tratamento. Este limite parece ser menor (400 mg/m²) em doentes que receberam radioterapia no mediastino. A relação entre a dose cumulativa de Vyxeos liposomal e o risco de toxicidade cardíaca não foi determinada. A exposição cumulativa total de daunorrubicina foi descrita na tabela seguinte.

Tabela 2: Exposição cumulativa da daunorrubicina por ciclo de Vyxeos liposomal

Terapêutica	Daunorrubicina por dose	Número de doses por ciclo	Daunorrubicina por ciclo
Primeira indução	44 mg/m²	3	132 mg/m²
Segunda indução	44 mg/m²	2	88 mg/m²
Cada consolidação	29 mg/m²	2	58 mg/m²

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 liposomal 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).

Contraceção e gravidez
As doentes devem ser aconselhadas a não engravidar durante o tratamento com Vyxeos liposomal. Os doentes do sexo masculino e as doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm de usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e até 6 meses após a última dose de Vyxeos liposomal (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 liposomal 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. A perfusão não deve ser reiniciada, nem deve ser realizada uma nova tentativa de tratamento. O tratamento com Vyxeos liposomal 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 liposomal, 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 liposomal é administrado. Vyxeos liposomal 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 pode aumentar o risco de toxicidade associada à daunorrubicina e à citarabina. É recomendada a avaliação da função hepática através de testes laboratoriais clínicos convencionais, antes da administração de Vyxeos liposomal e periodicamente durante o tratamento. Não existe experiência com Vyxeos liposomal em doentes com bilirrubina sérica inicial superior a 50 µmol/l ou doença renal em fase terminal controlada com diálise. Vyxeos liposomal apenas deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave, se os benefícios superarem os riscos (ver secção 4.2).

Testes laboratoriais
Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal. 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 liposomal. É esperado que a administração de daunorrubicina e citarabina na formulação lipossomal de Vyxeos liposomal reduza a possibilidade de interações, porque as concentrações sistémicas de fármaco livre da daunorrubicina e da citarabina são muito menores do que quando administradas na formulação não-lipossomal.

Agentes cardiotóxicos
O uso concomitante de agentes cardiotóxicos pode aumentar o risco de cardiotoxicidade. O uso de Vyxeos liposomal em doentes, que receberam anteriormente doxorrubicina, aumenta o risco de cardiotoxicidade (ver secção 4.4). Não administre Vyxeos liposomal em associação com outros agentes cardiotóxicos, 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 liposomal (ver secção 5.2). A função hepática deve ser monitorizada mais frequentemente quando Vyxeos liposomal é coadministrado com agentes hepatotóxicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina
Para excluir a hipótese de gravidez, as mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar Vyxeos liposomal. Tanto os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar como as doentes do sexo feminino devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com Vyxeos liposomal e até 6 meses após a última dose.

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de Vyxeos liposomal em mulheres grávidas é inexistente. Com base nos resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, Vyxeos liposomal 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 liposomal, 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 liposomal é excretado no leite humano. Como existe potencial para reações adversas graves em lactentes causadas por Vyxeos liposomal, as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante a terapêutica com Vyxeos liposomal.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vyxeos liposomal sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas fadiga e tonturas com o uso de Vyxeos liposomal. 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 (≥ 1/10); frequente (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequente (≥ 1/1000 a < 1/100); raro (≥ 1/10 000 a < 1/1000); 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 3: RAM notificadas em estudos clínicos em doentes tratados com Vyxeos liposomal (n=375)

Classes de sistemas de órgãos	RAM/Frequência (%)	RAM Graus 3-5/Frequência (%)
Infeções e infestações	**Muito frequentes** Infeção (78,1)	**Muito frequentes** Infeção (58,7)
Doenças do sangue e do sistema linfático	**Muito frequentes** Neutropenia febril (63,5) **Frequentes** Trombocitopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anemia (3,2)	**Muito frequentes** Neutropenia febril (62,4) **Frequentes** Trombocitopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anemia (2,1)
Doenças do sistema imunitário	**Muito frequentes** Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea) (66,9)	**Frequentes** Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea) (9,1)
Doenças do metabolismo e da nutrição	**Frequentes** Síndrome da lise tumoral (7,5)	**Frequentes** Síndrome da lise tumoral (2,7)
Perturbações do foro psiquiátrico	**Muito frequentes** Perturbações do sono (25,1) Ansiedade (17,3) Delírio (15,5)	**Frequentes** Delírio (2,4) **Pouco frequentes** Perturbações do sono (0,5)
Doenças do sistema nervoso	**Muito frequentes** Cefaleia (32,3) Tonturas (23,2)	**Frequentes** Cefaleia (1,1) **Pouco frequentes** Tonturas (0,8)
Afeções oculares	**Muito frequentes** Compromisso visual (10,4)	**Pouco frequentes** Compromisso visual (0,3)
Cardiopatias	**Muito frequentes** Cardiotoxicidade (72) Arritmia[a] (30,4) Dor no peito (17,6)	**Muito frequentes** Cardiotoxicidade (18,7) **Frequentes** Arritmia[a] (4,3) Dor no peito (1,9)
Vasculopatias	**Muito frequentes** Hemorragia (69,1) Hipotensão (23,7) Hipertensão (17,3)	**Muito frequentes** Hemorragia (13,1) **Frequentes** Hipertensão (6,9) Hipotensão (4,5)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	**Muito frequentes** Dispneia (36,5) Tosse (33,9) Efusão pleural (13,9)	**Muito frequentes** Dispneia (13,1) **Pouco frequentes** Efusão pleural (0,8)

Classes de sistemas de órgãos	RAM/Frequência (%)	RAM Graus 3-5/Frequência (%)
Doenças gastrointestinais	**Muito frequentes** Náuseas (51,7) Diarreia/colite (49,9) Mucosite (49,9) Obstipação (42,7) Dor abdominal (36,3) Diminuição do apetite (33,9) Vómitos (27,7) **Frequentes** Dispepsia (9,6)	**Frequentes** Diarreia/colite (6,1) Dor abdominal (2,9) Mucosite (2,1) Diminuição do apetite (1,6) Obstipação (1,1) Náuseas (1,1) **Pouco frequentes** Dispepsia (0,5) Vómitos (0,3)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	**Muito frequentes** Prurido (17,3) Hiperidrose (10,1) **Frequentes** Suores noturnos (8,3) Alopecia (3,2) **Pouco frequentes** Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (0,8)	**Pouco frequentes** Hiperidrose (0,3)
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	**Muito frequentes** Dor musculosquelética (44,5)	**Frequentes** Dor musculosquelética (5,1)
Doenças renais e urinárias	**Muito frequentes** Insuficiência renal (10,4)	**Frequentes** Insuficiência renal (6,4)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	**Muito frequentes** Edema (52,3) Fadiga (46,4) Calafrios (31,2) Pirexia (29,6)	**Muito frequentes** Fadiga (10,4) **Frequentes** Pirexia (3,2) Edema (2,7) **Pouco frequentes** Calafrios (0,3)

[a] 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 liposomal, infeções 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 infeções foi de 73,1%, a incidência de acontecimentos graves de infeções foi de 28,5% e a incidência de infeções que levaram à descontinuação foi de 0,5%. A incidência de infeções fatais foi de 6,9%. As infeções fatais experienciadas foram sepsia e pneumonia (ver secção 4.4).

Hemorragia
Devido à trombocitopenia experienciada com Vyxeos liposomal, foi observada uma variedade de acontecimentos hemorrágicos nos estudos clínicos. O acontecimento hemorrágico mais frequente foi epitaxia, 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 SNC, associadas a trombocitopenia grave, em doentes tratados com Vyxeos liposomal (ver secção 4.4).

Cardiotoxicidade
Foram observadas cardiotoxicidades nos estudos clínicos com Vyxeos liposomal. 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 antraciclinas. 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 liposomal. 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).

População pediátrica

LMA recidivante
O perfil de segurança de Vyxeos liposomal em 38 doentes pediátricos com LMA recidivante no estudo AAML1421 pareceu ser, de uma forma geral, semelhante ao observado na indicação aprovada em adultos com LMA recentemente tratada com Vyxeos liposomal (ver secção 4.2). No entanto, as reações adversas no estudo AAML1421 observadas em doentes pediátricos que eram diferentes ou mais graves do que as observadas em adultos (reconhecendo as limitações de comparações cruzadas de estudos) incluíram a erupção maculopapular (47,4%), prolongamento de QT no eletrocardiograma (28,9%), os primeiros sintomas de cardiotoxicidade (definida como uma diminuição > 10% da fração de ejeção do ventrículo esquerdo [LVEF] a uma LVEF final < 50%; 21,0%) , hipocaliemia grave (13,2%), hiperglicemia (7,9%) e ALT aumentada (7,9%). A hipertensão foi observada em 18,2% destes doentes pediátricos.

Não estão disponíveis dados de segurança pediátricos a longo prazo para além da duração do estudo (26 meses). Não existem, portanto, dados de segurança pediátricos no que diz respeito à cardiotoxicidade a longo prazo de Vyxeos liposomal, incluindo cardiotoxicidade a longo prazo quando utilizado em doses superiores à dose cumulativa máxima de antraciclinas ao longo da vida. Não existem dados sobre os efeitos do tratamento com Vyxeos liposomal no crescimento e maturação.

LMA de novo
A segurança de Vyxeos lipossomal em associação com gemtuzumab ozogamicina foi estudada em 361 doentes pediátricos e adultos jovens (<22 anos) no estudo AAML1831 (ver secções 4.2 e 5.1). Não foram recolhidos dados sobre a relação dos acontecimentos adversos com o medicamento do estudo. 90,9% dos doentes tratados com Vyxeos lipossomal e gemtuzumab ozogamicina apresentaram pelo menos um AAET (acontecimento adverso emergente do tratamento). 286 (79,2%) doentes tratados com Vyxeos lipossomal e gemtuzumab ozogamicina apresentaram pelo menos 1 AAET de grau 3 ou superior. Os AAET mais frequentemente relatados por PT (termo preferido) nos doentes tratados com Vyxeos lipossomal e gemtuzumab ozogamicina foram neutropenia febril (213 [59,0%] participantes), sépsis (131 [36,3%] participantes), hipertensão (102 [28,3%] participantes), aumento da alanina aminotransferase (85 [23,5%] participantes), anorexia (81 [22,4%] participantes), diminuição da FE

(fração de ejeção) (78 [21,6%] participantes) e hipocalemia (77 [21,3%] participantes). O perfil de segurança global de Vyxeos liposomal foi consistente com o perfil de segurança conhecido.

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 liposomal 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, citarabina e daunorrubicina código ATC: L01XY01.

Mecanismo de ação
Vyxeos liposomal 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 sinergética na LMA.

A daunorrubicina tem atividade antimitótica 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 liposomal exibem uma semivida plasmática prolongada após perfusão intravenosa, com mais de 99% da daunorrubicina e citarabina no plasma a ficarem encapsulados nos lipossomas. Vyxeos liposomal entrega uma associação sinergética de daunorrubicina e citarabina às células leucémicas durante um período de tempo prolongado. Com base nos dados em animais, os lipossomas de Vyxeos liposomal 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 liposomal são sujeitos a degradação, libertando a daunorrubicina e citarabina no ambiente intracelular, permitindo que os medicamentos exerçam a sua atividade antineoplásica sinergética.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Vyxeos liposomal em adultos para o tratamento de LMA recentemente diagnosticada foi avaliada num único estudo clínico controlado (Estudo 301) e a eficácia de Vyxeos liposomal em doentes pediátricos para o tratamento de LMA recidivante foi avaliada num único estudo clínico AAML1421.

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 liposomal *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 liposomal 100 unidades/m²/dia (equivalente a 44 mg/100 mg/m²) 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 liposomal foi reduzida para 65 unidades/m²/dia (equivalente a 29 mg/65 mg/m²) nos dias 1 e 3. No braço 7 + 3, a primeira indução foi constituída por citarabina 100 mg/m²/dia, nos dias 1 a 7, por perfusão contínua, e daunorrubicina 60 mg/m²/dia nos dias 1, 2 e 3, sendo que a citarabina da segunda indução e consolidação foi administrada nos dias 1 a 5 e a daunorrubicina nos dias 1 e 2.

Foram aleatorizados 153 doentes para Vyxeos liposomal 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 liposomal 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 liposomal 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 liposomal e de 25% (39/156) no braço de controlo.

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

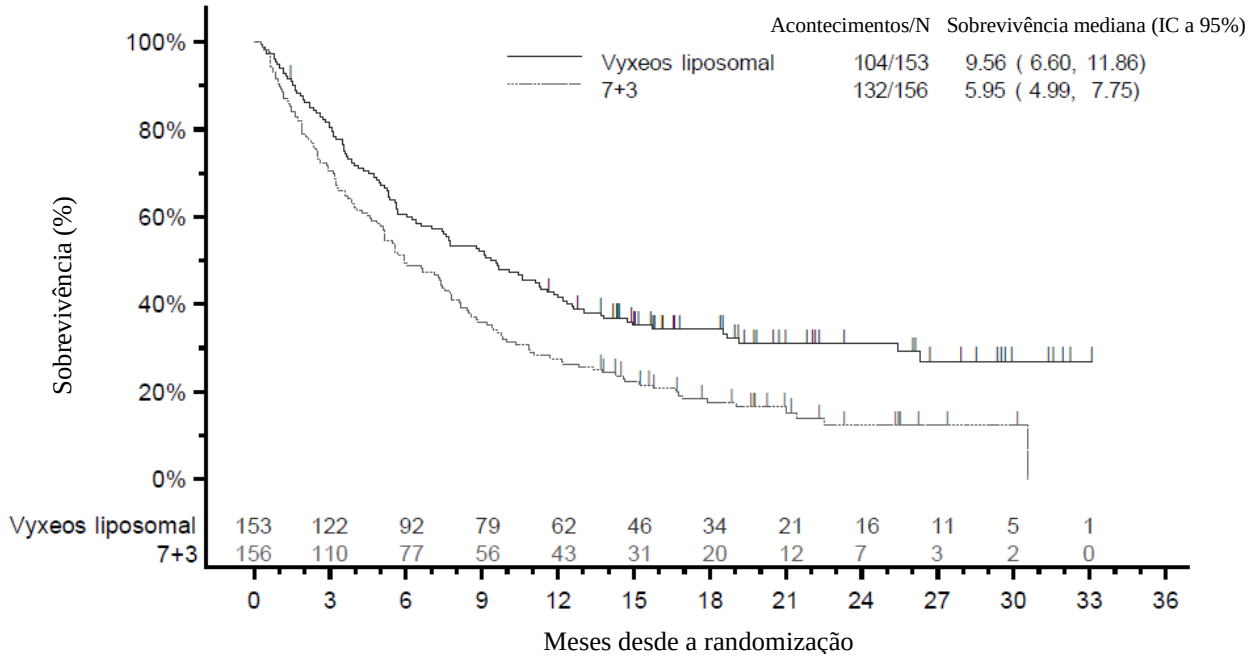

Tabela 4: Resultados de eficácia do estudo 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Sobrevivência global		
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)[a]	0,005	
Sobrevivência livre de acontecimentos		
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)[a]	0,021	
Taxa de resposta completa		
RC, n (%)	57 (37)	40 (26)
Razão de probabilidade (IC a 95%)	1,69 (1,03; 2,78)	
Valor p (bilateral)[b]	0,040	
RC + RCi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Razão de probabilidade (IC a 95%)	1,77 (1,11; 2,81)	
Valor p (bilateral)[b]	0,016	

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

[a] Valor p do teste *log-rank* estratificado por idade e subtipo de LMA

[b] Valor p do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por idade e subtipo de LMA

Seguimento de 60 meses
A taxa de sobrevivência global ao longo de 60 meses foi maior no braço de tratamento com Vyxeos liposomal (18%), em comparação com o braço de tratamento 7+3 (8%); a taxa de risco foi de 0,70; IC a 95% = 0,55; 0,91.

População pediátrica

LMA recidivante
A eficácia de Vyxeos liposomal como agente único foi avaliada num estudo de braço único, de fase 1/2 (AAML 1421), realizado para avaliar a segurança e a eficácia de Vyxeos liposomal em 38 doentes pediátricos e jovens adultos, com idades entre 1 e 21 anos, com LMA na primeira recidiva. O tratamento do estudo foi constituído por um ciclo de indução de Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m^2 administrado por via intravenosa, durante 90 minutos, nos dias 1, 3 e 5, seguido de fludarabina, citarabina e G-CSF (FLAG) no ciclo 2. A idade mediana dos doentes foi de 11 anos (intervalo entre 1 e 21 anos). Oito (21%) dos doentes tinham entre 18 e 21 anos. Os doentes que receberam > 450 mg/m^2 de equivalentes de daunorrubicina foram excluídos do estudo.

O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de resposta global (definida como RC ou RCp) após Vyxeos liposomal (Ciclo 1) seguido de FLAG (Ciclo 2). A taxa de resposta global foi de 68% (IC Clopper-Pearson a 90%; 53% a 80%). Após o ciclo 1, 16 (43%) doentes apresentaram uma resposta ao tratamento de RC + RCp, incluindo 14 (38%) doentes que obtiveram RC e, com base nos 7 participantes com dados sobre recidiva disponíveis, a duração mediana da RC foi de 284 dias.

LMA de novo
A eficácia de Vyxeos liposomal em doentes pediátricos com LMA *de novo* foi estudada num estudo aberto, aleatorizado de fase 3 (AAML 1831) que comparou a quimioterapia padrão (citarabina/daunorrubicina) mais gemtuzumab ozogamicina (GO) (Braço A) com Vyxeos liposomal mais GO (Braço B). O braço de Vyxeos liposomal incluiu 361 doentes pediátricos e jovens adultos com menos de 22 anos de idade. Com base nos resultados da análise interina planeada, a inclusão no Braço B (Vyxeos liposomal mais GO) foi descontinuada e terminada precocemente devido a futilidade. A mediana da sobrevivência livre de eventos (SLE, parâmetro de avaliação primário) não foi estimável para o Braço A e foi estimada em 30,9 meses (IC de 95%, 20,9-NC) para o Braço B. A taxa de risco estimada (IC de 95%) foi de 1,39 (1,09-1,77). Além disso, embora a mediana da SO para ambos os grupos não fosse estimável, a taxa de risco estimada (IC de 95 %) foi de 1,08 (0,78-1,48).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da daunorrubicina e citarabina, administradas como Vyxeos liposomal, foram investigadas em doentes adultos que receberam uma dose de daunorrubicina 44 mg/m² e citarabina 100 mg/m², 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_{max}) 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 liposomal, 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 ($t_{1/2}$), Vyxeos liposomal faz com que estes parâmetros farmacocinéticos convirjam.

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 m² a 59 mg/134 mg por m² (0,03 a 1,3 vezes a dose 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 liposomal, 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 liposomal são bases livres encapsuladas em lipossomas. Os perfis plasmáticos de concentração-tempo obtidos em 13 a 26 doentes, que receberam Vyxeos liposomal 100 unidades/m² (equivalente a 44 mg/m² de daunorrubicina e 100 mg/m² de citarabina) nos dias 1, 3 e 5, demonstraram que a AUC_{last} 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 liposomal, indicam que a maioria da daunorrubicina total e citarabina na circulação está aprisionada no interior dos lipossomas de Vyxeos liposomal, onde estão inacessíveis às enzimas metabolizadoras do medicamento.

Eliminação
Vyxeos liposomal 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
Numa análise farmacocinética da população, não foram observados efeitos clinicamente significativos nos parâmetros de depuração e volume de daunorrubicina e citarabina em função da idade (1 a 81 anos), sexo, raça, peso corporal, índice de massa corporal e contagem de glóbulos brancos.

População pediátrica
As exposições médias, normalizadas em função da dose, da daunorrubicina e da citarabina totais observadas em doentes pediátricos após 59 mg/135 mg/m^2 foram comparáveis às exposições após 44 mg/100 mg/m^2 em adultos.

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

Compromisso renal
Com base num estudo dedicado à avaliação do impacto do compromisso renal moderado a grave na farmacocinética de Vyxeos liposomal e na análise farmacocinética da população, usando dados de estudos clínicos em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado, não foi observada qualquer diferença significativa na depuração da daunorrubicina ou citarabina em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave preexistente comparativamente aos doentes com função renal normal no início do estudo. Os potenciais efeitos da doença renal em fase terminal controlada com diálise

sobre as farmacocinéticas da daunorrubicina e da citarabina, administradas como Vyxeos liposomal, são desconhecidos (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
As farmacocinéticas da daunorrubicina e da citarabina totais não foram alteradas em doentes com bilirrubina ≤ a 50 µmol/l. A farmacocinética em doentes com bilirrubina superior a 50 µmol/l é desconhecida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade da dose repetida de Vyxeos liposomal foi testada em estudos de toxicidade da perfusão intravenosa de dois ciclos com períodos de recuperação de 28 dias, em ratos e cães. Ocorreram efeitos adversos de Vyxeos liposomal em todos os níveis posológicos (margens de segurança baixas ou nulas com base nas exposições sistémicas) e foram geralmente consistentes com os documentados para a daunorrubicina e/ou citarabina não-lipossomal, incluindo principalmente observações gastrointestinais e hematológicas. Apesar dos parâmetros do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiovascular estarem incluídos nestes estudos, dada a morbidade e mortalidade observadas, não existe informação suficiente para realizar uma avaliação integrada da farmacologia de segurança de Vyxeos liposomal.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com Vyxeos liposomal. No entanto, estão disponíveis estudos sobre os agentes individualmente.

Genotoxicidade
A citarabina, ou o seu metabolito ativo Ara-C, foi mutagénica (ensaio de mutagenicidade bacteriana) e clastogénica *in vitro* (aberrações cromossómicas e trocas de cromatídeos irmãos [SCE] em leucócitos humanos) e *in vivo* (aberrações cromossómicas e teste SCE em roedores). A citarabina causou a transformação de células embrionárias do hamster e das células H43 do rato *in vitro* e foi clastogénica para as células meióticas. A daunorrubicina foi mutagénica (ensaio de mutagenicidade bacteriana, ensaio com células de hamster V79) e clastogénica *in vitro* (linfoblastos humanos CCRF-CEM) e *in vivo* (teste SCE na medula óssea de murganhos).

Carcinogenicidade
Não foram identificados estudos com a citarabina. Os dados publicados para Ara-C, o metabolito ativo da citarabina, não forneceram evidências de carcinogenicidade. Os dados publicados para a daunorrubicina sugerem possível tumorigenicidade em ratos após uma única dose de 5 ou 10 mg/kg (0,68 a 1,4 vezes a dose humana recomendada [DHR] de acordo com mg/m^2). O *Working Group* da Agência Internacional para a Investigação do Cancro (IARC) (IARC 2000) classificou a daunorrubicina no Grupo 2B (possivelmente carcinogénicos para humanos).

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento
A citarabina foi embriotóxica em murganhos e teratogénica em murganhos e ratos quando administrada durante a organogénese. A citarabina também causou alterações na cabeça do espermatozoide em murganhos e comprometeu a espermatogénese em ratos. 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. A daunorrubicina foi embriotóxica e causou malformações fetais quando administrada durante o período de organogénese em ratos. A daunorrubicina causou atrofia testicular e aplasia total de espermatócitos nos túbulos seminíferos em cães.

Avaliação do risco ambiental (ARA)
A avaliação do risco ambiental demonstrou que não é esperado que Vyxeos liposomal 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 pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis fechados
4 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.

O período de conservação combinado máximo para o medicamento reconstituído no frasco para injetáveis e para o medicamento reconstituído diluído num saco de perfusão é de até 4 horas entre 2 °C a 8 °C.

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 liposomal é um medicamento citotóxico. Devem ser seguidos os procedimentos aplicáveis de manuseamento especial e eliminação. O medicamento destina-se apenas a uma utilização única.

Instruções de preparação:

- Determine a dose e número de frascos para injetáveis de Vyxeos liposomal com base na ASC de cada doente, como descrito na secção 4.2.
- Retire o número apropriado de frascos para injetáveis de Vyxeos liposomal do frigorífico e aguarde que estes atinjam a temperatura ambiente (15 ºC a 30 ºC) 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 ºC a 8 ºC) até 4 horas.
- Após a conservação do medicamento reconstituído no frasco para injetáveis até 4 horas entre 2 ºC e 8 ºC numa posição vertical, o medicamento reconstituído deve ser diluído imediatamente para obter uma solução para perfusão e utilizado durante o período de perfusão de 90 minutos.
    - O medicamento reconstituído no frasco para injetáveis e o medicamento reconstituído que foi diluído para obter uma solução para perfusão são estáveis durante um período de conservação combinado máximo de até 4 horas quando conservados entre 2 ºC e 8 ºC. O período de estabilidade de 4 horas do medicamento reconstituído no frasco para injetáveis não permite um período de estabilidade adicional de 4 horas após a diluição da dose adequada do frasco para injetáveis reconstituído para obter a solução para perfusão.
    - O período de estabilidade de 4 horas quando o medicamento reconstituído diluído no saco de perfusão é conservado entre 2 ºC e 8 ºC não inclui o tempo necessário para a reconstituição, nem o período de perfusão de 90 minutos.
    - Após o período de estabilidade até 4 horas, deve proceder-se imediatamente à perfusão da solução para perfusão diluída durante o período de perfusão de 90 minutos.
- O cálculo do volume de Vyxeos liposomal reconstituído requer a utilização da seguinte fórmula: [volume necessário (ml) = dose de daunorrubicina (mg/m²) x ASC do doente (m²)/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 asseticamente o volume calculado de Vyxeos liposomal 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 liposomal como perfusão, com outros medicamentos.

- Administre Vyxeos liposomal 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 perifericamente. É possível utilizar um filtro de membrana em linha para a perfusão intravenosa de Vyxeos liposomal, desde que o diâmetro mínimo dos poros do filtro seja maior ou igual a 15 µm.
- 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 antimitóticas, que pode induzir possíveis efeitos reprodutores. 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
Data da última renovação: 05 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2026

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

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
daunorrubicina /citarabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: distearoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilglicerol, colesterol, gluconato de cobre, trolamina e sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis
2 frascos para injetáveis
5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar numa posição vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. 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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
daunorrubicina/citarabina
Via intravenosa após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
daunorrubicina e citarabina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vyxeos liposomal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Vyxeos liposomal
3. Como lhe é administrado Vyxeos liposomal
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vyxeos liposomal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vyxeos liposomal e para que é utilizado

O que é Vyxeos liposomal
Vyxeos liposomal pertence a um grupo de medicamentos chamados 'antineoplásicos' usados no cancro. Contém duas substâncias ativas chamadas 'daunorrubicina' e 'citarabina', sob a forma de partículas minúsculas conhecidas por 'lipossomas'.
Estas substâncias ativas atuam de formas diferentes para matar as células cancerígenas, ao impedi-las de crescerem e se dividirem. O facto de estarem concentradas em lipossomas prolonga a sua ação no organismo e ajuda-as a entrar e a matar as células cancerígenas.

Para que é utilizado Vyxeos liposomal
Vyxeos liposomal é utilizado para tratar doentes com leucemia mieloide aguda recentemente diagnosticada (um cancro dos glóbulos brancos). É administrado quando a leucemia foi causada por tratamentos anteriores (conhecida como leucemia mieloide aguda relacionada com a terapêutica) ou quando existem certas alterações mielodisplásicas na medula óssea (conhecida como leucemia mieloide aguda com 'alterações relacionadas com a mielodisplasia').

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Vyxeos liposomal

Não lhe pode ser administrado Vyxeos liposomal
- se tem alergia às substâncias ativas (daunorrubicina ou citarabina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
O seu médico irá vigiá-lo durante o tratamento. Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Vyxeos liposomal:
- se tiver um número baixo de plaquetas, glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos no seu sangue (fará uma análise ao sangue antes de iniciar o tratamento). Se isto se aplicar a si:
  - o seu médico também lhe dará um medicamento para ajudar a impedir que tenha uma infeção;
  - o seu médico também realizará testes durante o tratamento para detetar infeções.
- se já teve um problema de coração ou ataque cardíaco, ou se tomou anteriormente uns medicamentos para o cancro chamados 'antraciclinas'. Se isto se aplica a si, o seu médico examinará o seu coração antes de começar e durante o tratamento.

- se pensa estar grávida. Deve usar um método contracetivo eficaz para não engravidar (você e o seu parceiro) durante o tratamento e até 6 meses depois da sua última dose.
- se tem quaisquer reações alérgicas (hipersensibilidade). O seu médico pode pausar ou interromper o tratamento ou reduzir a velocidade da perfusão, se ocorrer alguma hipersensibilidade.
- se teve problemas de rins ou de fígado. O seu médico vigiá-lo-á durante o tratamento.
- se alguma vez teve uma doença conhecida como a doença de Wilson ou outras doenças relacionadas com o cobre, uma vez que Vyxeos liposomal contém um componente conhecido como "gluconato de cobre".
- se for receber uma vacina.

O seu médico vigiá-lo-á no que toca ao seu estado de saúde geral durante o tratamento e também pode administrar-lhe outros medicamentos para apoiar o seu tratamento, quer antes quer com Vyxeos liposomal. Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Vyxeos liposomal.

Crianças e adolescentes
Vyxeos liposomal não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Vyxeos liposomal
Informe o seu médico ou enfermeiro, se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Isto deve-se ao fato de Vyxeos liposomal poder afetar a forma como outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar a forma como Vyxeos liposomal atua.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
- medicamentos para o cancro que podem afetar o seu coração, como a doxorrubicina;
- medicamentos que podem afetar o seu fígado.

Gravidez e amamentação
Não deve utilizar Vyxeos liposomal durante a gravidez, uma vez que pode ser nocivo para o bebé. Use um método contracetivo eficaz durante e por um período de 6 meses após o tratamento. Informe imediatamente o seu médico, se engravidar durante o tratamento.

Não deve amamentar durante o tratamento com Vyxeos liposomal, uma vez que pode ser prejudicial para o bebé.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Contraceção masculina
Use um método contracetivo eficaz durante e por um período de 6 meses após o tratamento com Vyxeos liposomal.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Pode sentir sonolência ou tonturas depois da administração de Vyxeos liposomal. Se tal acontecer, não conduza nem utilize máquinas ou ferramentas.

3. Como lhe é administrado Vyxeos liposomal

Vyxeos liposomal tem de lhe ser administrado por um médico ou enfermeiro com experiência em tratar LMA.
- É administrado como um gotejamento (perfusão) numa veia.
- A perfusão é administrada durante hora e meia (90 minutos).

O seu médico ou enfermeiro determinará a sua dose de medicamento com base no seu peso e altura. O seu tratamento será feito por 'ciclos'. Cada ciclo é administrado como uma perfusão separada e pode ser administrado com um intervalo de semanas.

Receberá o primeiro ciclo de tratamento, e o seu médico decidirá se receberá mais ciclos de tratamento consoante a sua resposta ao tratamento e efeitos indesejáveis que tenha. O seu médico avaliará como responde ao tratamento depois de cada ciclo.

- Durante o primeiro ciclo – fará uma perfusão nos dias 1, 3 e 5.
- Nos ciclos seguintes – fará uma perfusão nos dias 1 e 3. Isto pode ser repetido, se for necessário.

Enquanto estiver a receber tratamento com Vyxeos liposomal, o seu médico realizará análises ao sangue regulares para avaliar a forma como responde ao tratamento e para confirmar que é bem tolerado. O seu médico também vigiará o seu coração, visto que Vyxeos liposomal pode afetá-lo.

Se lhe for administrado demasiado Vyxeos liposomal
Este medicamento ser-lhe-á administrado num hospital por um médico ou enfermeiro. É improvável que lhe seja administrada uma dose excessiva. Porém, informe o seu médico ou enfermeiro, se tiver dúvidas.

Se faltar a uma consulta
Contacte o seu médico ou enfermeiro o mais rápido possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves que podem afetar mais de 1 em 10 pessoas (muito frequentes)
Vyxeos liposomal pode reduzir o número de glóbulos brancos, que combatem a infeção, e também as células sanguíneas que ajudam o sangue a coagular (plaquetas), dando origem a problemas relacionados com hemorragias, como hemorragias nasais e hematomas. Vyxeos liposomal também pode causar problemas de coração e danos no músculo cardíaco.

Por conseguinte, **tem de informar imediatamente o seu médico**, se tiver:
- febre, calafrios, dor de garganta, tosse, feridas na boca ou quaisquer outros sintomas de infeção
- hemorragia ou nódoas negras sem lesão
- dor no peito ou nas pernas
- sensação de falta de ar.

Informe imediatamente o seu médico, se sentir algum dos efeitos acima mencionados.

Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- uma descida no número de plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular) o que pode causar hematomas ou sangramentos
- febre, muitas vezes com outros sinais de infeção, devido à contagem muito baixa de glóbulos brancos (neutropenia febril)
- batimento cardíaco lento, rápido ou irregular, dor no peito (o que pode ser sinal de uma infeção)
- problemas de visão, visão enevoada

- dor ou inchado do tecido que reveste o sistema digestivo (mucosite), ou dor no abdómen (barriga), prisão de ventre, perda de apetite, diarreia, náuseas (enjoos) ou vómitos
- vermelhidão da pele, erupções na pele, dores musculares, cefaleia, dor nos ossos, dor nas articulações, cansaço, inchaço generalizado, incluindo inchaço dos braços e das pernas
- dor de cabeça, tonturas, confusão, dificuldade em dormir, ansiedade
- falência dos rins
- falta de ar, tosse, líquido nos pulmões
- comichão
- hemorragia
- subida da tensão arterial ou descida na tensão arterial
- arrepios, temperatura corporal baixa ou alta
- sudação excessiva.

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- uma descida no número de glóbulos vermelhos (anemia), levando ao cansaço e à fraqueza
- falência do fígado e alterações nas análises sanguíneas, devido à morte massiva de células tumorais (síndrome de lise tumoral)
- espasmos no estômago ou flatulência (gases) excessiva
- suores excessivos à noite
- queda de cabelo.

Efeitos indesejáveis **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- dormência e erupção cutânea nas mãos e nos pés (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar).

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vyxeos liposomal

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.
- Conservar numa posição vertical.
- Após a reconstituição, os frascos para injetáveis devem ser conservados no frigorífico (2 °C a 8 °C), até 4 horas, numa posição vertical.
- Após a diluição, a solução em sacos de perfusão deve ser conservada no frigorífico (2 °C a 8 °C), até 4 horas. O período de conservação combinado máximo, para o medicamento reconstituído no frasco para injetáveis conservado numa posição vertical e para o medicamento reconstituído após a diluição num saco de perfusão, não deve exceder 4 horas. O período de perfusão de 90 minutos é adicional ao período de conservação de até 4 horas.
- Não utilize este medicamento se verificar quaisquer partículas na solução diluída.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vyxeos liposomal
- As substâncias ativas são daunorrubicina e citarabina. Cada frasco para injetáveis de 50 ml 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.
- Os outros componentes são distearoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilglicerol, colesterol, gluconato de cobre, trolamina e sacarose.

Qual o aspeto de Vyxeos liposomal e conteúdo da embalagem
Vyxeos liposomal é um pó púrpura para concentrado para solução para perfusão, fornecido num frasco para injetáveis de vidro.

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irlanda
Tel.: +353 1 968 1631
Email: medinfo-int@jazzpharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em 06/2023.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Vyxeos liposomal é um medicamento citotóxico. Devem ser seguidos os procedimentos aplicáveis de manuseamento especial e eliminação. O medicamento destina-se apenas a utilização única. Não contém quaisquer conservantes. Não guarde restos da preparação para uma administração posterior.

Instruções de preparação
- Determine a dose e número de frascos para injetáveis de Vyxeos liposomal com base na ASC de cada doente, como descrito na secção 4.2.
- Retire o número apropriado de frascos para injetáveis de Vyxeos liposomal do frigorífico e aguarde que estes atinjam a temperatura ambiente (15 ºC a 30 ºC) 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 repousar 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 no frigorífico (2 ºC a 8 ºC) até 4 horas.
- Após a conservação do medicamento reconstituído no frasco para injetáveis até 4 horas entre 2 ºC e 8 ºC numa posição vertical, o medicamento reconstituído deve ser diluído imediatamente para obter uma solução para perfusão e utilizado durante o período de perfusão de 90 minutos.
    - O medicamento reconstituído no frasco para injetáveis e o medicamento reconstituído que foi diluído para obter uma solução para perfusão são estáveis durante um período de conservação combinado máximo de até 4 horas quando conservados entre 2 ºC e 8 ºC. O período de estabilidade de 4 horas do medicamento reconstituído no frasco para injetáveis não permite um período de estabilidade adicional de 4 horas após a diluição da dose adequada do frasco para injetáveis reconstituído para obter a solução para perfusão.
    - O período de estabilidade de 4 horas quando o medicamento reconstituído diluído no saco de perfusão é conservado entre 2 ºC e 8 ºC não inclui o tempo necessário para a reconstituição, nem o período de perfusão de 90 minutos.
    - Após o período de estabilidade até 4 horas, deve proceder-se imediatamente à perfusão da solução para perfusão diluída durante o período de perfusão de 90 minutos.
- O cálculo do volume de Vyxeos liposomal reconstituído requer a utilização da seguinte fórmula: [volume necessário (ml) = dose de daunorrubicina (mg/m²) x ASC do doente (m²)/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 asseticamente o volume calculado de Vyxeos liposomal 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.

<u>Instruções de administração</u>
- Não misture, ou administre Vyxeos liposomal como uma perfusão com, outros medicamentos.
- Administre Vyxeos liposomal 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 perifericamente. É possível utilizar um filtro de membrana em linha para a perfusão intravenosa de Vyxeos liposomal, desde que o diâmetro mínimo dos poros do filtro seja maior ou igual a 15 µm.
- Lave a via após a administração com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

<u>Eliminação</u>
Este medicamento pode constituir um potencial risco para o ambiente, devido às atividades citotóxicas e antimitóticas, que pode induzir possíveis efeitos reprodutores. 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.