

Source : Medicines Org UK

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Caelyx peguilado lipossomal 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

Baxter Healthcare Ltd

[Detalhes do contato](#)

Ingrediente ativo

cloridrato de doxorubicina

Categoria Jurídica

POM: Medicamento com receita médica

Código ATC-

L01DB01

[Encontre produtos semelhantes -](#)

[SmPC \(/emc/product/12931/smpc\)](/emc/product/12931/smpc)

[Mostrar índice](#)

Esta informação destina-se a ser utilizada por profissionais de saúde

1. Nome do medicamento

Caelyx peguilado lipossomal 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. Composição qualitativa e quantitativa

Um ml de Caelyx peguilado lipossomal contém 2 mg de cloridrato de doxorubicina em uma formulação lipossomal peguilada.

Caelyx peguilado lipossomal é cloridrato de doxorubicina encapsulado em lipossomas com metoxipoliétilenoglicol ligado à superfície (MPEG). Este processo é conhecido como peguilação e protege os lipossomas da detecção pelo sistema de fagócitos mononucleares (MPS), o que aumenta o tempo de circulação sanguínea.

Excipientes com efeito conhecido

Contém fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (de soja) – ver secção 4.3.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

A dispersão é estéril, translúcida e vermelha.

4. Dados clínicos

4.1 Indicações terapêuticas

Caelyx peguilado lipossomal é indicado:

- Como monoterapia para pacientes com câncer de mama metastático, onde há risco cardíaco aumentado.
- Para o tratamento de câncer de ovário avançado em mulheres que falharam em um regime de quimioterapia à base de platina de primeira linha.
- Em combinação com bortezomibe para o tratamento de mieloma múltiplo progressivo em pacientes que receberam pelo menos uma terapia anterior e que já foram submetidos ou não são adequados para transplante de medula óssea.
- Para o tratamento do sarcoma de Kaposi (SK) relacionado à AIDS em pacientes com contagens baixas de CD4 (< 200 linfócitos CD4/mm³) e extensa doença mucocutânea ou visceral.

Caelyx peguilado lipossomal pode ser usado como quimioterapia sistêmica de primeira linha, ou como quimioterapia de segunda linha em pacientes com AIDS-KS com doença que progrediu com, ou em pacientes intolerantes a, quimioterapia sistêmica de combinação anterior compreendendo pelo menos dois dos seguintes agentes: a alcalóide da vinca, bleomicina e doxorubicina padrão (ou outra antraciclina).

4.2 Posologia e modo de administração

Caelyx peguilado lipossomal só deve ser administrado sob a supervisão de um oncologista qualificado especializado na administração de agentes citotóxicos.

Caelyx peguilado lipossomal apresenta propriedades farmacocinéticas únicas e não deve ser usado de forma intercambiável com outras formulações de cloridrato de doxorubicina.

Posologia

Câncer de mama/câncer de ovário

Caelyx peguilado lipossomal é administrado por via intravenosa na dose de 50 mg/m² uma vez a cada 4 semanas enquanto a doença não progredir e o paciente continuar a tolerar o tratamento.

Mieloma múltiplo

Caelyx peguilado lipossomal é administrado a 30 mg/m² no dia 4 do regime de 3 semanas de bortezomibe como uma infusão de 1 hora administrada imediatamente após a infusão de bortezomibe. O regime de bortezomibe consiste em 1,3 mg/m² nos dias 1, 4, 8 e 11 a cada 3 semanas. A dose deve ser repetida enquanto os pacientes responderem satisfatoriamente e tolerarem o tratamento. A administração do dia 4 de ambos os medicamentos pode ser adiada até 48 horas, conforme necessário do ponto de vista médico. As doses de bortezomibe devem ter um intervalo de pelo menos 72 horas.

SK relacionado à AIDS

Caelyx peguilado lipossomal é administrado por via intravenosa a 20 mg/m² cada duas a três semanas. Evite intervalos inferiores a 10 dias, uma vez que a acumulação do medicamento e o aumento da toxicidade não podem ser excluídos. O tratamento dos pacientes por dois a três meses é recomendado para alcançar uma resposta terapêutica. Continue o tratamento conforme necessário para manter uma resposta terapêutica.

Para todos os pacientes

Se o doente apresentar sintomas ou sinais precoces de reação à perfusão (ver secções 4.4 e 4.8), interrompa imediatamente a perfusão, administre a pré-medicação adequada (anti-histamínico e/ou corticosteroide de ação curta) e reinicie a uma taxa mais lenta.

Diretrizes para modificação da dose lipossomal peguilada de Caelyx

Para controlar eventos adversos como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatite ou toxicidade hematológica, a dose pode ser reduzida ou atrasada. As orientações para a modificação da dose lipossomal peguilada de Caelyx secundária a esses efeitos adversos são fornecidas nas tabelas abaixo. A classificação de toxicidade nestas tabelas é baseada no National Cancer Institute

Critérios Comuns de Toxicidade (NCI-CTC).

As tabelas para EPI (Tabela 1) e estomatite (Tabela 2) fornecem o esquema seguido para modificação de dose em ensaios clínicos no tratamento de câncer de mama ou ovário (modificação do ciclo de tratamento recomendado de 4 semanas); se essas toxicidades ocorrerem em pacientes com SK relacionado à AIDS, o ciclo de tratamento recomendado de 2 a 3 semanas pode ser modificado de maneira semelhante.

A tabela de toxicidade hematológica (Tabela 3) fornece o cronograma seguido para modificação de dose em ensaios clínicos apenas no tratamento de pacientes com câncer de mama ou de ovário. A modificação da dose em pacientes com AIDS-KS é fornecida seguindo a Tabela 4.

Tabela 1. Eritrodisestesia palmar-plantar

Grau de toxicidade no momento avaliação	Semana após a dose lipossomal peguilada anterior de Caelyx		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
1º ano (eritema leve, edema ou descamação que não interfere com atividades diárias)	Refazer a menos que paciente apresentou uma toxicidade cutânea anterior de grau 3 ou 4, caso em que espere um semana adicional	Refazer a menos que paciente apresentou uma toxicidade cutânea anterior de grau 3 ou 4, caso em que espere um semana adicional	Diminuir a dose em 25%; voltar para 4 semanas intervalo
Grau 2 (eritema, descamação ou inchaço interferindo, mas não exclui o normal atividades físicas; pequenas bolhas ou ulcerações menos de 2 cm de diâmetro)	Aguarde mais uma semana	Aguarde mais uma semana	Diminuir a dose em 25%; voltar para 4 semanas intervalo
Grau 3 (formação de bolhas, ulceração ou inchaço interferindo na caminhada ou nas atividades diárias normais; não pode usar confecções)	Aguarde mais uma semana	Aguarde mais uma semana	Retirar paciente
4ª série (processo difuso ou local causando infeccioso complicações, ou um acamado estado ou hospitalização)	Aguarde mais uma semana	Aguarde mais uma semana	Retirar paciente

Tabela 2. Estomatite

Grau de toxicidade em avaliação atual	Semana após a dose lipossomal peguilada anterior de Caelyx		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
1º ano (úlceras indolores, eritema ou leve dor)	Refazer a menos que paciente experimentou um estomatite anterior grau 3 ou 4, caso em que espere	Refazer a menos que paciente experimentou um estomatite anterior grau 3 ou 4, caso em que espere	Diminuir a dose em 25%; retornar ao intervalo de 4 semanas ou retirar paciente por médico avaliação

	uma semana adicional	uma semana adicional	
Grau 2 (eritema doloroso, edema ou úlceras, mas pode comer)	Aguarde mais uma semana	Aguarde mais uma semana	Diminuir a dose em 25%; retornar ao intervalo de 4 semanas ou retirar paciente por médico avaliação
Grau 3 (eritema doloroso, edema ou úlceras, mas Não pode comer)	Aguarde mais uma semana	Aguarde mais uma semana	Retirar paciente
4ª série (requer parenteral ou suporte enteral)	Aguarde mais uma semana	Aguarde mais uma semana	Retirar paciente

Tabela 3. Toxicidade hematológica (ANC ou plaquetas) - Manejo de pacientes com câncer de mama ou ovário

AVALIAR	ANC	PLAQUETAS	MODIFICAÇÃO
1º ano	1.500 - 1.900	75.000 - 150.000	Retomar o tratamento sem redução da dose.
Grau 2	1.000 - < 1.500	50.000 - < 75.000	Aguardar até CAN \geq 1.500 e plaquetas \geq 75.000; redose sem redução da dose.
Grau 3	500 - < 1.000	25.000 - < 50.000	Aguardar até CAN \geq 1.500 e plaquetas \geq 75.000; redose sem redução da dose.
4ª série	< 500	< 25.000	Aguardar até CAN \geq 1.500 e plaquetas \geq 75.000; diminuir a dose em 25% ou continuar a dose completa com suporte de fator de crescimento.

Para pacientes com mieloma múltiplo tratados com Caelyx peguilado lipossomal em combinação com bortezomibe que apresentam EPP ou estomatite, a dose de Caelyx peguilado lipossomal deve ser modificada conforme descrito nas Tabelas 1 e 2 acima, respectivamente. A Tabela 4 abaixo fornece o cronograma seguido para outras modificações de dose no ensaio clínico no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recebendo terapia combinada com Caelyx peguilado lipossomal e bortezomibe. Para informações mais detalhadas sobre a dosagem de bortezomibe e ajustes de dosagem, consulte o RCM do bortezomibe.

Tabela 4. Ajustes de dose para terapia combinada de Caelyx peguilado lipossomal + bortezomibe - pacientes com mieloma múltiplo

Status do paciente	Caelyx peguilado lipossomal	Bortezomibe
Febre \geq 38°C e ANC < 1.000/mm ³	Não administre este ciclo se antes do dia 4; se após o dia 4, reduza a próxima dose em 25%.	Reduza a próxima dose em 25%.
Em qualquer dia de administração do medicamento após o dia 1 de cada ciclo: Contagem de plaquetas < 25.000/mm ³ Hemoglobina < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Não administre este ciclo se antes do dia 4; se após o dia 4 reduzir a próxima dose em 25% nos ciclos seguintes se o bortezomibe for reduzido por toxicidade hematológica.*	Não dosar; se 2 ou mais doses não forem administradas em um ciclo, reduza a dose em 25% nos ciclos seguintes.
Toxicidade relacionada a medicamentos não hematológicos de grau 3 ou 4	Não administre até recuperar para grau < 2 e reduza a dose em 25% para todas as doses subsequentes.	Não administre até recuperar para grau < 2 e reduza a dose em 25% para todos doses subsequentes.

Dor neuropática ou neuropatia periférica	Sem ajustes de dosagem.	Consulte o RCM do bortezomibe.
--	-------------------------	--------------------------------

* para mais informações sobre a dosagem de bortezomibe e ajuste de dose, consulte o RCM do bortezomibe

Para pacientes com AIDS-KS tratados com Caelyx peguilado lipossomal, a toxicidade hematológica pode exigir redução da dose ou suspensão ou atraso da terapia. Suspender temporariamente o tratamento lipossomal peguilado com Caelyx em pacientes quando a contagem de CAN for $< 1.000/mm^3$ ou a contagem de plaquetas é $< 50.000/mm^3$. G-CSF (ou GM-CSF) pode ser administrado como terapia concomitante para apoiar o hemograma quando a contagem de CAN for $< 1.000/mm^3$ nos ciclos subsequentes.

Insuficiência hepática

A farmacocinética lipossomal peguilada de Caelyx determinada em um pequeno número de pacientes com níveis elevados de bilirrubina total não difere de pacientes com bilirrubina total normal; no entanto, até que mais experiência seja adquirida, a dosagem lipossomal peguilada de Caelyx em pacientes com função hepática comprometida deve ser reduzida com base na experiência dos programas de estudos clínicos de mama e ovário, como segue: no início da terapia, se a bilirrubina estiver entre 1,2-3,0 mg/dl, a primeira dose é reduzida em 25%. Se a bilirrubina for $> 3,0$ mg/dl, a primeira dose é reduzida em 50%. Se o paciente tolerar a primeira dose sem aumento da bilirrubina sérica ou das enzimas hepáticas, a dose para o ciclo 2 pode ser aumentada para o próximo nível de dose, ou seja, se reduzida em 25% para a primeira dose, aumentar para a dose completa para o ciclo 2; se reduzido em 50% para a primeira dose, aumente para 75% da dose total para o ciclo 2. A dosagem pode ser aumentada para a dose total para os ciclos subsequentes, se tolerada. Caelyx peguilado lipossomal pode ser administrado a pacientes com metástases hepáticas com elevação concomitante da bilirrubina e das enzimas hepáticas até 4 vezes o limite superior do intervalo normal. Antes da administração lipossomal peguilada de Caelyx, avalie a função hepática usando testes laboratoriais clínicos convencionais, como ALT/AST, fosfatase alcalina e bilirrubina.

Insuficiência renal

Uma vez que a doxorubicina é metabolizada pelo fígado e excretada na biliar, não deve ser necessária modificação da dose. Os dados farmacocinéticos da população (no intervalo da depuração da creatinina testada de 30-156 ml/min) demonstram que a depuração lipossomal peguilada de Caelyx não é influenciada pela função renal. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.

Pacientes com SK relacionados à AIDS com esplenectomia

Como não há experiência com Caelyx peguilado lipossomal em pacientes que foram submetidos à esplenectomia, o tratamento com Caelyx peguilado lipossomal não é recomendado.

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada. Caelyx peguilado lipossomal não é recomendado em pacientes com idade inferior a 18 anos.

Idoso

A análise de base populacional demonstra que a idade em todo o intervalo testado (21-75 anos) não altera significativamente a farmacocinética do Caelyx peguilado lipossomal.

Método de administração

Caelyx peguilado lipossomal é administrado por perfusão intravenosa. Para mais instruções sobre a preparação e precauções especiais de manuseamento (ver secção 6.6).

Não administre Caelyx peguilado lipossomal como injeção em bolus ou dispersão não diluída. Recomenda-se que a linha de perfusão lipossômica peguilada Caelyx seja ligada através da porta lateral de uma perfusão intravenosa de glicose a 5% (50 mg/ml) para obter uma diluição adicional e minimizar o risco de trombose e extravasamento. A perfusão pode ser administrada através de uma veia periférica. Não use com filtros em linha. Caelyx peguilado lipossomal não deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea (ver secção 6.6).

Para doses < 90 mg: diluir Caelyx peguilado lipossomal em 250 ml de solução de glicose a 5% (50 mg/ml) para perfusão.

Para doses ≥ 90 mg: diluir Caelyx peguilado lipossomal em 500 ml de solução de glicose a 5% (50 mg/ml) para perfusão.

Câncer de mama/câncer de ovário/mieloma múltiplo

Para minimizar o risco de reações à infusão, a dose inicial é administrada a uma taxa não superior a 1 mg/minuto. Se nenhuma reação à infusão for observada, as infusões lipossomais peguiladas de Caelyx subsequentes podem ser administradas durante um período de 60 minutos.

Nos pacientes que apresentam reação à infusão, o método de infusão deve ser modificado da seguinte forma:

5% da dose total deve ser infundida lentamente durante os primeiros 15 minutos. Se tolerado sem reação, a velocidade de infusão pode então ser dobrada nos próximos 15 minutos. Se tolerado, a infusão pode ser completada na próxima hora para um tempo total de infusão de 90 minutos.

SK relacionado à AIDS

A dose de Caelyx peguilado lipossomal é diluída em 250 ml de solução de glicose a 5% (50 mg/ml) para perfusão e administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa, amendoim ou soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Caelyx peguilado lipossomal não deve ser usado para tratar AIDS-KS que pode ser tratado eficazmente com terapia local ou alfa-interferon sistêmico.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

Dada a diferença nos perfis farmacocinéticos e esquemas de dosagem, Caelyx peguilado lipossomal não deve ser usado de forma intercambiável com outras formulações de cloridrato de doxorubicina.

Toxicidade cardíaca

Recomenda-se que todos os pacientes que estejam recebendo Caelyx peguilado lipossomal sejam rotineiramente monitorados com ECG. Alterações transitórias do ECG, como achatamento da onda T, depressão do segmento ST e arritmias benignas, não são consideradas indicações obrigatórias para a suspensão da terapia lipossômica peguilada com Caelyx. No entanto, a redução do complexo QRS é considerada mais indicativa de toxicidade cardíaca. Se essa alteração ocorrer, o teste mais definitivo para lesão miocárdica por antraciclina, ou seja, biópsia endomiocárdica, deve ser considerado.

Métodos mais específicos para avaliação e monitoramento das funções cardíacas em comparação ao ECG são a medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por ecocardiografia ou preferencialmente por Angiografia Multigada (MUGA). Esses métodos devem ser aplicados rotineiramente antes do início da terapia lipossomal peguilada com Caelyx e repetidos periodicamente durante o tratamento. A avaliação da função ventricular esquerda é considerada obrigatória antes de cada administração adicional de Caelyx peguilado lipossomal que exceda uma dose cumulativa de antraciclina vitalícia de 450 mg/m².

Os testes e métodos de avaliação mencionados acima relativos à monitorização do desempenho cardíaco durante a terapia com antraciclina devem ser empregados na seguinte ordem: monitorização do ECG, medição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, biópsia endomiocárdica. Se o resultado de um teste indicar possível lesão cardíaca associada à terapia lipossômica peguilada com Caelyx, o benefício da continuação da terapia deve ser cuidadosamente ponderado em relação ao risco de lesão miocárdica.

Em doentes com doença cardíaca que necessitem de tratamento, administrar Caelyx peguilado lipossomal apenas quando o benefício superar o risco para o doente.

Tenha cuidado em pacientes com função cardíaca comprometida que recebem Caelyx peguilado lipossomal.

Sempre que houver suspeita de cardiomiopatia, ou seja, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuiu substancialmente em relação aos valores pré-tratamento e/ou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo é menor do que um valor prognóstico relevante (por exemplo, < 45%), a biópsia endomiocárdica pode ser considerada e a benefício da terapia continuada deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de desenvolver dano cardíaco irreversível.

A insuficiência cardíaca congestiva devido à cardiomiopatia pode ocorrer subitamente, sem alterações prévias no ECG e também pode ocorrer várias semanas após a descontinuação da terapia.

Deve-se ter cuidado em pacientes que receberam outras antraciclina. A dose total de cloridrato de doxorubicina também deve levar em consideração qualquer terapia anterior (ou concomitante) com compostos cardiotoxicos, como outras antraciclina/antraquinonas ou, por exemplo, 5-fluorouracil. A toxicidade cardíaca também pode ocorrer em doses cumulativas de antraciclina inferiores a 450 mg/m² em pacientes com irradiação mediastinal prévia ou naqueles recebendo terapia concomitante com ciclofosfamida.

O perfil de segurança cardíaca para o esquema posológico recomendado para câncer de mama e de ovário (50 mg/m²) é semelhante a 20 mg/m² perfil em doentes com AIDS-KS (ver secção 4.8).

Mielossupressão

Muitos pacientes tratados com Caelyx peguilado lipossomal apresentam mielossupressão basal devido a fatores como a doença por HIV preexistente ou vários medicamentos concomitantes ou anteriores, ou tumores envolvendo a medula óssea. No estudo principal em pacientes com câncer de ovário tratadas com uma dose de 50 mg/m², a mielossupressão foi geralmente leve a moderada, reversível e não foi associada a episódios de infecção neutropênica ou sepse. Além disso, em um ensaio clínico controlado de Caelyx peguilado lipossomal vs. topotecano, a incidência de sepse relacionada ao tratamento foi substancialmente menor nas pacientes com câncer de ovário tratadas com Caelyx peguilado lipossomal em comparação com o grupo de tratamento com topotecano. Uma incidência semelhante baixa de mielossupressão foi observada em pacientes com câncer de mama metastático recebendo Caelyx peguilado lipossomal em um ensaio clínico de primeira linha. Em contraste com a experiência em doentes com cancro da mama ou cancro do ovário, a mielossupressão parece ser o evento adverso limitante da dose em doentes com SK-SIDA (ver secção 4.8). Devido ao potencial de supressão da medula óssea,

Mielossupressão grave persistente, pode resultar em superinfecção ou hemorragia.

Em estudos clínicos controlados em doentes com SK-SIDA contra um regime de bleomicina/vincristina, as infecções oportunistas foram aparentemente mais frequentes durante o tratamento com Caelyx peguilado lipossomal. Pacientes e médicos devem estar cientes dessa maior incidência e tomar as medidas apropriadas.

Doenças hematológicas secundárias

Assim como com outros agentes antineoplásicos que danificam o DNA, leucemias mieloides agudas secundárias e mielodisplasias foram relatadas em pacientes que receberam tratamento combinado com doxorubicina. Portanto, qualquer paciente tratado com doxorubicina deve ser mantido sob supervisão hematológica.

Neoplasias bucais secundárias

Casos muito raros de câncer oral secundário foram relatados em pacientes com exposição prolongada (mais de um ano) ao Caelyx peguilado lipossomal ou naqueles que receberam uma dose cumulativa de Caelyx peguilado lipossomal superior a 720 mg/m². Os casos de cancro oral secundário foram diagnosticados tanto durante o tratamento com Caelyx peguilado lipossomal, como até 6 anos após a última dose. Os pacientes devem ser examinados em intervalos regulares quanto à presença de ulceração oral ou qualquer desconforto oral que possa ser indicativo de câncer oral secundário.

Reações associadas à infusão

Reações à infusão graves e às vezes com risco de vida, caracterizadas por reações do tipo alérgico ou do tipo anafilactóide, com sintomas que incluem asma, rubor, erupção cutânea urticariforme, dor no peito, febre, hipertensão, taquicardia, prurido, sudorese, falta de ar, edema, calafrios, dor nas costas, aperto no peito e garganta e/ou hipotensão podem ocorrer minutos após o início da infusão de Caelyx peguilado lipossomal. Muito raramente, também foram observadas convulsões relacionadas a reações à infusão. A interrupção temporária da infusão geralmente resolve esses sintomas sem terapia adicional. No entanto, medicamentos para tratar esses sintomas (por exemplo, anti-histamínicos, corticosteróides, adrenalina e anticonvulsivantes), bem como equipamentos de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato. Na maioria dos pacientes, o tratamento pode ser retomado após a resolução de todos os sintomas, sem recorrência. As reações à infusão raramente se repetem após o primeiro ciclo de tratamento. Para minimizar o risco de reações à perfusão, a dose inicial deve ser administrada a uma velocidade não superior a 1 mg/minuto (ver secção 4.2).

Síndrome da eritrodisestesia palmar plantar (EPP)

A EPP é caracterizada por erupções cutâneas dolorosas e com vermelhidão macular. Em pacientes que experimentam este evento, geralmente é observado após dois ou três ciclos de tratamento. A melhora geralmente ocorre em 1-2 semanas e, em alguns casos, pode levar até 4 semanas ou mais para resolução completa. Piridoxina na dose de 50-150 mg por dia e corticosteróides têm sido usados para a profilaxia e tratamento de EPP, porém, essas terapias não foram avaliadas em estudos de fase III. Outras estratégias para prevenir e tratar os EPI incluem manter as mãos e os pés frescos, expondo-os a água fria (imersões, banhos ou natação), evitando calor excessivo/água quente e mantendo-os sem restrições (sem meias, luvas ou sapatos apertados apropriado). A EPP parece estar principalmente relacionada com o esquema posológico e pode ser reduzida estendendo-se o intervalo entre as doses de 1 a 2 semanas (ver secção 4.2). No entanto, esta reação pode ser grave e debilitante em alguns doentes e pode requerer a descontinuação do tratamento (ver secção 4.8).

Extravasamento

Embora necrose local após extravasamento tenha sido relatada muito raramente, Caelyx peguilado lipossomal é considerado irritante. Estudos em animais indicam que a administração de cloridrato de doxorubicina como formulação lipossomal reduz o potencial de lesão por extravasamento. Se ocorrerem quaisquer sinais ou sintomas de extravasamento (p.

a infusão imediatamente e reiniciar em outra veia. A aplicação de gelo sobre o local do extravasamento por aproximadamente 30 minutos pode ser útil para aliviar a reação local. Caelyx peguilado lipossomal não deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea.

Pacientes diabéticos

Observe que cada frasco de Caelyx peguilado lipossomal contém sacarose e a dose é administrada em solução de glicose a 5% (50 mg/ml) para perfusão.

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose e é essencialmente "isento de sódio".

Para eventos adversos comuns que exigiram modificação da dose ou descontinuação, ver seção 4.8.

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com Caelyx peguilado lipossomal, embora tenham sido realizados estudos de combinação de fase II com agentes quimioterápicos convencionais em pacientes com malignidades ginecológicas. Tenha cuidado no uso concomitante de medicamentos conhecidos por interagir com o cloridrato de doxorubicina padrão. Caelyx peguilado lipossomal, como outras preparações de cloridrato de doxorubicina, pode potencializar a toxicidade de outras terapias anticâncer. Durante os ensaios clínicos em doentes com tumores sólidos (incluindo cancro da mama e do ovário) que receberam concomitantemente ciclofosfamida ou taxanos, não foram observadas novas toxicidades aditivas. Em pacientes com AIDS, exacerbação de cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida e aumento da hepatotoxicidade de 6-mercaptopurina foram relatados com cloridrato de doxorubicina padrão. Deve-se ter cuidado ao administrar quaisquer outros agentes citotóxicos, especialmente agentes mielotóxicos, ao mesmo tempo.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Suspeita-se que o cloridrato de doxorubicina cause defeitos congênitos graves quando administrado durante a gravidez. Portanto, Caelyx peguilado lipossomal não deve ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto elas ou o seu parceiro masculino estiverem a receber Caelyx peguilado lipossomal e nos seis meses após a descontinuação da terapêutica com Caelyx peguilado lipossomal (ver seção 5.3).

Amamentação

Não se sabe se Caelyx peguilado lipossomal é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos, incluindo antraciclina, são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes, as mães devem interromper a amamentação antes de iniciar o tratamento lipossomal peguilado com Caelyx. Especialistas em saúde recomendam que as mulheres infectadas pelo HIV não amamentem seus filhos sob nenhuma circunstância para evitar a transmissão do HIV.

Fertilidade

O efeito do cloridrato de doxorubicina na fertilidade humana não foi avaliado (ver seção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Caelyx peguilado lipossomal tem influência nula ou desprezível na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, em estudos clínicos até à data, tonturas e sonolência foram raramente associadas (< 5%) à administração de Caelyx peguilado lipossomal. Os doentes que sofrem destes efeitos devem evitar conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram neutropenia, náusea, leucopenia, anemia e fadiga.

As reações adversas graves (reações adversas de Grau 3/4 que ocorreram em $\geq 2\%$ dos doentes) foram neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, fadiga, diarreia, vômitos, náuseas, pirexia, dispneia e pneumonia. Reações adversas graves relatadas com menos frequência incluíram pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, dor abdominal, infecção por citomegalovírus, incluindo coriorretinite por citomegalovírus, astenia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebite, trombose venosa, reação anafilática, reação anafilatóide, necrólise epidérmica tóxica, e síndrome de Stevens-Johnson.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 5 resume as reações adversas medicamentosas que ocorreram em pacientes que receberam Caelyx peguilado lipossomal em 4.231 pacientes para o tratamento de câncer de mama, câncer de ovário, mieloma múltiplo e SK relacionado à AIDS. As reações adversas pós-comercialização também estão incluídas, conforme indicado por "b". As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, quando relevante, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Reações adversas em pacientes tratados com Caelyx peguilado lipossomal		
Classe de Sistema de Órgãos	Frequência Todos os Graus	Reação adversa à droga
Infecções e infestações	Comum	Sepse
		Pneumonia
		Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infecção por citomegalovírus, incluindo coriorretinite por citomegalovírus
		Infecção do complexo <i>Mycobacterium avium</i>
		Candidíase
		Herpes zoster
		Infecção do trato urinário
		Infecção
		Infecção do trato respiratório superior
		Candidíase oral
		Foliculite
		Faringite
		Nasofaringite
		Incomum
Infecção oportunista (incluindo <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Estafilococo</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculose</i>) ^{uma}		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Não conhecido	Leucemia mielóide aguda ^b
		Síndrome mielodisplásica ^b

		Neoplasia oral
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum	Leucopenia
		Neutropenia
		Linfopenia
		Anemia (incluindo hipocrômica)
	Comum	Trombocitopenia
		Neutropenia febril
	Incomum	Pancitopenia
		Trombocitose
Cru	Insuficiência da medula óssea	
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Hipersensibilidade
		Reação anafilática
	Cru	Reação anafilactóide
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum	Diminuição do apetite
	Comum	Caquexia
		Desidratação
		Hipocalemia
		Hiponatremia
		Hipocalcemia
	Incomum	Hipercalemia
Hipomagnesemia		
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Estado de confusão
		Ansiedade
		Depressão
		Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Neuropatia periférica
		Neuropatia sensorial periférica
		Neuralgia
		Parestesia
		Hipoestesia
		Disgeusia
		Dor de cabeça
		Letargia
Tontura		

	Incomum	Polineuropatia
		Convulsão
		Síncope
		Disestesia
		Sonolência
Distúrbios oculares	Comum	Conjuntivite
	Incomum	Visão turva
		Lacrimação aumentada
Cru	Retinite	
Distúrbios cardíacos ^{Suma}	Comum	Taquicardia
	Incomum	Palpitações
		Paragem cardíaca
		Insuficiência cardíaca
		Insuficiência Cardíaca Congestiva
		Cardiomiopatia
	Cardiotoxicidade	
	Cru	Arritmia ventricular
		Bloco de ramificação do pacote à direita
		Distúrbio de condução
Bloqueio atrioventricular		
Cianose		
Distúrbios vasculares	Comum	Hipertensão
		Hipotensão
		Lavagem
	Incomum	Embolia pulmonar
		Necrose no local da infusão (incluindo necrose dos tecidos moles e necrose da pele)
		Flebite
	Cru	Hipotensão ortostática
		Tromboflebite
respiratório, torácico e	Comum	Trombose venosa
		Vasodilatação
		Dispneia

distúrbios do mediastino

		Dispneia de esforço
		Epistaxe
		Tosse
	Incomum	Asma
		Desconforto no peito
	Cru	Aperto da garganta
Problemas gastrointestinais	Muito comum	Estomatite
		Náusea
		Vômito
		Diarréia
		Constipação
	Comum	Gastrite
		estomatite aftosa
		Ulceração na boca
		Dispepsia
		Disfagia
		Esofagite
		Dor abdominal
		Dor abdominal superior
		Dor oral
	Boca seca	
	Incomum	Flatulência
		Gengivite
	Cru	Glossite
		Ulceração labial
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Muito comum	Síndrome da eritrodisestesia palmar plantar ^{uma}
		Erupção cutânea (incluindo eritematosa, maculopapular e papular)
		Alopecia
	Comum	Esfoliação da pele
		Bolha
	Pele seca	
	Eritema	

		prurido
		Hiperidrose
		Hiperpigmentação da pele
	Incomum	Dermatite
		Dermatite esfoliativa
		Acne
		Úlcera de pele
		Dermatite alérgica
		Urticária
		Descoloração da pele
		Petéquias
		Distúrbio de pigmentação
		Distúrbio das unhas
	Cru	Necrólise epidérmica tóxica
		Eritema multiforme
		Dermatite bolhosa
		Queratose liquenóide
	Não conhecido	Síndrome de Stevens-Johnsonb
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Dor musculoesquelética (incluindo dor torácica musculoesquelética, dor nas costas, dor nas extremidades)
	Comum	Espasmos musculares
		Mialgia
		Artralgia
		Dor no osso
	Incomum	Fraqueza muscular
Distúrbios renais e urinários	Comum	Disúria
Distúrbios reprodutivos	Incomum	Dor no peito
	Cru	Infecção vaginal
		Eritema escrotal
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Pirexia
		Fadiga
	Comum	Reação relacionada à infusão
		Dor
		Dor no peito

		Doença semelhante à gripe
		Arrepios
		Inflamação da mucosa
		Astenia
		Mal-estar
		Edema
		Edema periférico
	Incomum	Extravasamento do site de administração
		Reação no local da injeção
		Edema facial
	Cru	Hipertermia
Investigações	Comum	Distúrbio da membrana mucosa
	Incomum	Peso reduzido
	Cru	Fração de ejeção diminuída
		Teste de função hepática anormal (incluindo aumento da bilirrubina no sangue, aumento da alanina aminotransferase e aumento da aspartato aminotransferase aumentou)
		Creatinina sanguínea aumentada
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	Incomum	Fenômeno de recordação de radiação ^{uma}

^{uma}Ver Descrição das reações adversas selecionadas

^bReação adversa pós-comercialização

Descrição das reações adversas selecionadas

Eritrodisestesia palmar plantar

O efeito indesejável mais comum relatado em ensaios clínicos de mama/ovário foi a eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). A incidência geral de EPP relatada foi de 41,3% e 51,1% nos ensaios clínicos de ovário e mama, respectivamente. Esses efeitos foram principalmente leves, com casos graves (grau 3) relatados em 16,3% e 19,6% dos pacientes. A incidência relatada de casos com risco de vida (grau 4) foi < 1%. EPI raramente resultou em descontinuação permanente do tratamento (1,9% e 10,8%). EPP foi relatado em 16% dos pacientes com mieloma múltiplo tratados com a terapia combinada de Caelyx peguilado lipossomal mais bortezomibe. EPP de grau 3 foi relatado em 5% dos pacientes. Nenhum EPI grau 4 foi relatado. A taxa de PPE foi substancialmente menor na população AIDS-KS (1,3% todos os graus, 0,4% grau 3 PPE, sem grau 4 PPE). Consulte a seção 4.4.

Infecções oportunistas

Os efeitos indesejáveis respiratórios ocorreram frequentemente em estudos clínicos de Caelyx peguilado lipossomal e podem estar relacionados com infecções oportunistas (IOs) na população com SIDA. Infecções oportunistas são observadas em pacientes com SK após administração de Caelyx peguilado lipossomal, e são frequentemente observadas em pacientes com infecção induzida por HIV.

imunodeficiência. As OIs observadas com mais frequência em estudos clínicos foram candidíase, citomegalovírus, herpes simples, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e complexo *mycobacterium avium*.

Toxicidade cardíaca

Uma incidência aumentada de insuficiência cardíaca congestiva está associada à terapia com doxorrubicina em doses cumulativas ao longo da vida > 450 mg/m² ou em doses mais baixas para pacientes com fatores de risco cardíaco. Biópsias endomiocárdicas em nove de dez pacientes com AIDS-KS que receberam doses cumulativas de Caelyx peguilado lipossomal superiores a 460 mg/m² não indicam evidência de cardiomiopatia induzida por antraciclina. A dose recomendada de Caelyx peguilado lipossomal para pacientes com AIDS-KS é de 20 mg/m² cada duas a três semanas. A dose cumulativa na qual a cardiotoxicidade se tornaria uma preocupação para esses pacientes com AIDS-KS (> 400 mg/m²) exigiria mais de 20 ciclos de terapia lipossômica peguilada Caelyx durante 40 a 60 semanas.

Além disso, biópsias endomiocárdicas foram realizadas em 8 pacientes com tumores sólidos com doses cumulativas de antraciclina de 509 mg/m²-1.680 mg/m². A gama de pontuações de cardiotoxicidade de Billingham foi de graus 0-1,5. Essas pontuações de classificação são consistentes com nenhuma ou leve toxicidade cardíaca.

No ensaio principal de fase III versus doxorrubicina, 58/509 (11,4%) indivíduos randomizados (10 tratados com Caelyx peguilado lipossomal na dose de 50 mg/m²/a cada 4 semanas versus 48 tratados com doxorrubicina na dose de 60 mg/m²/a cada 3 semanas) preencheram os critérios definidos pelo protocolo para toxicidade cardíaca durante o tratamento e/ou acompanhamento. A toxicidade cardíaca foi definida como uma diminuição de 20 pontos ou mais da linha de base se a FEVE em repouso permanesse na faixa normal ou uma diminuição de 10 pontos ou mais se a FEVE se tornasse anormal (inferior ao limite inferior para normal). Nenhum dos 10 indivíduos lipossomais peguilados com Caelyx que apresentaram toxicidade cardíaca pelos critérios de FEVE desenvolveu sinais e sintomas de ICC. Em contraste, 10 dos 48 indivíduos com doxorrubicina que apresentaram toxicidade cardíaca pelos critérios de FEVE também desenvolveram sinais e sintomas de ICC.

Em pacientes com tumores sólidos, incluindo um subgrupo de pacientes com câncer de mama e ovário, tratados com uma dose de 50 mg/m²/ciclo com doses cumulativas de antraciclina ao longo da vida até 1.532 mg/m², a incidência de disfunção cardíaca clinicamente significativa foi baixa. Dos 418 pacientes tratados com Caelyx peguilado lipossomal 50 mg/m²/ciclo, e tendo uma medida inicial da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e pelo menos uma medida de acompanhamento avaliada por MUGA, 88 pacientes tiveram uma dose cumulativa de antraciclina > 400 mg/m², um nível de exposição associado a um risco aumentado de toxicidade cardiovascular com a doxorrubicina convencional. Apenas 13 desses 88 pacientes (15%) tiveram pelo menos uma alteração clinicamente significativa em sua FEVE, definida como um valor de FEVE inferior a 45% ou uma diminuição de pelo menos 20 pontos da linha de base. Além disso, apenas 1 paciente (dose cumulativa de antraciclina de 944 mg/m²), descontinuou o tratamento do estudo devido a sintomas clínicos de insuficiência cardíaca congestiva.

Fenômeno de recordação de radiação

A recuperação da reação cutânea devido a radioterapia anterior ocorreu raramente com a administração lipossomal peguilada de Caelyx.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pode-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do Website do Yellow Card Scheme: www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

4.9 Sobredosagem

A superdosagem aguda com cloridrato de doxorrubicina piora os efeitos tóxicos da mucosite, leucopenia e trombocitopenia. O tratamento da sobredosagem aguda do doente com mielossupressão grave consiste em hospitalização, antibióticos, transfusões de plaquetas e granulócitos e tratamento sintomático da mucosite.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes citotóxicos (antraciclina e substâncias relacionadas), código ATC: L01DB01.

Mecanismo de ação

O ingrediente ativo do Caelyx peguilado lipossomal é o cloridrato de doxorrubicina, um antibiótico antraciclina citotóxico obtido a partir de *Streptomyces peucetius* var. *césio*. O mecanismo exato da atividade antitumoral da doxorrubicina não é conhecido. Acredita-se geralmente que a inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas é responsável pela maioria dos efeitos citotóxicos. Este é provavelmente o resultado da intercalação da antraciclina entre pares de bases adjacentes da dupla hélice do DNA, impedindo assim o seu desenrolamento para a replicação.

Eficácia e segurança clínica

Um estudo randomizado de fase III de Caelyx peguilado lipossomal versus doxorrubicina em pacientes com câncer de mama metastático foi concluído em 509 pacientes. O objetivo especificado pelo protocolo de demonstrar a não inferioridade entre Caelyx peguilado lipossomal e doxorrubicina foi atendido, a razão de risco (HR) para sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 1,00 (IC 95% para HR=0,82-1,22). A FC de tratamento para PFS quando ajustada para variáveis prognósticas foi consistente com PFS para a população ITT.

A análise primária de toxicidade cardíaca mostrou que o risco de desenvolver um evento cardíaco em função da dose cumulativa de antraciclina foi significativamente menor com Caelyx peguilado lipossomal do que com doxorrubicina (HR=3,16, $p < 0,001$). Em doses cumulativas superiores a 450 mg/m² não houve eventos cardíacos com Caelyx peguilado lipossomal.

Um estudo comparativo de fase III de Caelyx peguilado lipossomal versus topotecano em pacientes com câncer de ovário epitelial após o fracasso da quimioterapia de primeira linha à base de platina foi concluído em 474 pacientes. Houve um benefício na sobrevida global (OS) para pacientes tratados com lipossomas peguilados com Caelyx em relação aos pacientes tratados com topotecano, conforme indicado por uma razão de risco (HR) de 1,216 (IC 95%: 1,000; 1,478), $p=0,050$. As taxas de sobrevivência em 1, 2 e 3 anos foram de 56,3%, 34,7% e 20,2%, respectivamente, no Caelyx peguilado lipossomal, em comparação com 54,0%, 23,6% e 13,2% no topotecano.

Para o subgrupo de pacientes com doença sensível à platina a diferença foi maior: HR de 1,432 (IC 95%: 1,066; 1,923), $p=0,017$. As taxas de sobrevivência em 1, 2 e 3 anos foram de 74,1%, 51,2% e 28,4%, respectivamente, no Caelyx peguilado lipossomal, em comparação com 66,2%, 31,0% e 17,5% no topotecano.

Os tratamentos foram semelhantes no subgrupo de pacientes com doença refratária à platina: HR de 1,069 (IC 95%: 0,823; 1,387), $p=0,618$. As taxas de sobrevivência em 1, 2 e 3 anos foram de 41,5%, 21,1% e 13,8%, respectivamente, no Caelyx peguilado lipossomal, em comparação com 43,2%, 17,2% e 9,5% no topotecano.

Um estudo de fase III randomizado, de grupos paralelos, aberto, multicêntrico, comparando a segurança e eficácia da terapia combinada de Caelyx peguilado lipossomal mais bortezomibe com monoterapia com bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos 1 terapia anterior e que não progrediram enquanto recebendo terapia à base de antraciclina, foi realizado em 646 pacientes. Houve uma melhora significativa no desfecho primário de tempo até a progressão (TTP) para pacientes tratados com terapia combinada de Caelyx peguilado lipossomal mais bortezomibe em comparação com pacientes tratados com monoterapia com bortezomibe, conforme indicado por uma redução de risco (RR) de 35% (95% IC: 21-47%), $p < 0,0001$, com base em 407 eventos de PTT. O TTP mediano foi de 6,9 meses para os pacientes em monoterapia com bortezomibe em comparação com 8,9 meses para os pacientes em terapia combinada com Caelyx peguilado lipossomal mais bortezomibe. Uma análise provisória definida por protocolo (com base em 249 eventos TTP) desencadeou o término precoce do estudo para eficácia. Esta análise interina mostrou uma redução do risco de PTT de 45% (IC 95%: 29-57%), $p < 0,0001$. O PTT mediano foi de 6,5 meses para os pacientes em monoterapia com bortezomibe em comparação com 9,3 meses para os pacientes em terapia combinada com Caelyx peguilado lipossomal mais bortezomibe. Esses resultados, embora não maduros, constituíram a análise final definida pelo protocolo. A análise final para a sobrevida global (OS) realizada após um acompanhamento médio de 8,6 anos não mostrou diferença significativa na OS entre os dois braços de tratamento. A SG mediana foi de 30,8 meses (IC 95%; 25,2-36,5 meses) para os pacientes em monoterapia com bortezomibe e 33,0 meses (IC 95%; 28,9-37).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Caelyx peguilado lipossomal é uma formulação lipossomal peguilada de longa circulação de cloridrato de doxorrubicina. Os lipossomas peguilados contêm segmentos enxertados na superfície do polímero hidrofílico metoxipolietilenoglicol (MPEG). Esses grupos MPEG lineares se estendem da superfície do lipossoma criando um revestimento protetor que reduz as interações entre a membrana da bicamada lipídica e os componentes do plasma. Isso permite que os lipossomas lipossomais peguilados Caelyx circulem por períodos prolongados na corrente sanguínea. Os lipossomas peguilados são suficientemente pequenos (diâmetro médio de aproximadamente 100 nm) para passar intacto (extravasado) através dos vasos sanguíneos defeituosos que suprem os tumores. Evidências de penetração de lipossomas peguilados de vasos sanguíneos e sua entrada e acúmulo em tumores foram observadas em camundongos com tumores de carcinoma de cólon C-26 e em camundongos transgênicos com lesões semelhantes a KS. Os lipossomas peguilados também têm uma matriz lipídica de baixa permeabilidade e um sistema tampão aquoso interno que se combina para manter o cloridrato de doxorrubicina encapsulado durante o tempo de residência do lipossoma em circulação.

A farmacocinética plasmática de Caelyx peguilado lipossomal em humanos difere significativamente daquelas relatadas na literatura para preparações padrão de cloridrato de doxorrubicina. Em doses mais baixas (10 mg/m²-20 mg/m²) Caelyx peguilado lipossomal apresentou farmacocinética linear. Acima da faixa de dose de 10 mg/m²-60 mg/m² Caelyx peguilado lipossomal apresentou farmacocinética não linear. O cloridrato de doxorrubicina padrão exibe uma distribuição tecidual extensa (volume de distribuição: 700 a 1.100 l/m²) e uma depuração de eliminação rápida (24 a 73 l/h/m²). Em contraste, a farmacocinética

O perfil de Caelyx peguilado lipossomal indica que Caelyx peguilado lipossomal está confinado principalmente ao volume de fluido vascular e que a depuração de doxorubicina do sangue depende do transportador lipossômico. A doxorubicina torna-se disponível após os lipossomas serem extravasados e entram no compartimento do tecido.

Em doses equivalentes, a concentração plasmática e os valores de AUC de Caelyx peguilado lipossomal que representam principalmente cloridrato de doxorubicina lipossomal peguilado (contendo 90% a 95% da doxorubicina medida) são significativamente mais altos do que aqueles alcançados com preparações padrão de cloridrato de doxorubicina.

Caelyx peguilado lipossomal não deve ser usado de forma intercambiável com outras formulações de cloridrato de doxorubicina.

Farmacocinética populacional

A farmacocinética do Caelyx peguilado lipossomal foi avaliada em 120 pacientes de 10 ensaios clínicos diferentes usando a abordagem farmacocinética populacional. A farmacocinética de Caelyx peguilado lipossomal no intervalo de dose de 10 mg/m² a 60 mg/m² foi melhor descrito por um modelo não linear de dois compartimentos com entrada de ordem zero e eliminação de Michaelis-Menten. A depuração intrínseca média de Caelyx peguilado lipossomal foi de 0,030 l/h/m² (intervalo de 0,008 a 0,152 l/h/m²) e o volume médio de distribuição central foi de 1,93 l/m² (intervalo 0,96-3,85 l/m²) aproximando o volume plasmático. A meia-vida aparente variou de 24 a 231 horas, com média de 73,9 horas.

Pacientes com câncer de mama

A farmacocinética de Caelyx peguilado lipossomal determinada em 18 pacientes com carcinoma de mama foi semelhante à farmacocinética determinada na população maior de 120 pacientes com vários tipos de câncer. A depuração intrínseca média foi de 0,016 l/h/m² (intervalo 0,008-0,027 l/h/m²), o volume médio de distribuição central foi de 1,46 l/m² (faixa 1,10-1,64 l/m²). A meia-vida aparente média foi de 71,5 horas (intervalo de 45,2-98,5 horas).

Pacientes com câncer de ovário

A farmacocinética de Caelyx peguilado lipossomal determinada em 11 pacientes com carcinoma ovariano foi semelhante à farmacocinética determinada na população maior de 120 pacientes com vários tipos de câncer. A depuração intrínseca média foi de 0,021 l/h/m² (intervalo 0,009-0,041 l/h/m²), o volume médio de distribuição central foi de 1,95 l/m² (faixa 1,67-2,40 l/m²). A meia-vida aparente média foi de 75,0 horas (intervalo de 36,1-125 horas).

Pacientes com SK relacionados à AIDS

A farmacocinética plasmática de Caelyx peguilado lipossomal foi avaliada em 23 pacientes com SK que receberam doses únicas de 20 mg/m² administrado por infusão de 30 minutos. Os parâmetros farmacocinéticos de Caelyx peguilado lipossomal (representando principalmente cloridrato de doxorubicina peguilado lipossomal e baixos níveis de cloridrato de doxorubicina não encapsulado) observados após a administração de 20 mg/m² doses são apresentadas na Tabela 6.

Parâmetro	Significa _± erro padrão
	20 mg/m ² (n=23)
Concentração plasmática máxima* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Depuração plasmática (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volume de distribuição (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ meia-vida (horas)	5,2 ± 1,4
λ ₂ meia-vida (horas)	55,0 ± 4,8

* Medido no final de uma infusão de 30 minutos

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de dose repetida realizados em animais, o perfil de toxicidade de Caelyx peguilado lipossomal parece muito semelhante ao relatado em humanos que recebem infusões de longo prazo de cloridrato de doxorubicina padrão. Com Caelyx peguilado lipossomal, a encapsulação de cloridrato de doxorubicina em lipossomas peguilados resulta em efeitos com uma força diferente, como se segue.

Cardiotoxicidade

Estudos em coelhos demonstraram que a cardiotoxicidade do Caelyx peguilado lipossomal é reduzida em comparação com as preparações convencionais de cloridrato de doxorubicina.

Toxicidade dérmica

Em estudos realizados após a administração repetida de Caelyx peguilado lipossomal a ratos e cães, foram observadas inflamações dérmicas graves e formações de úlceras em dosagens clinicamente relevantes. No estudo em cães, a ocorrência e a gravidade dessas lesões foram reduzidas diminuindo a dose ou prolongando os intervalos entre as doses. Lesões dérmicas semelhantes, que são descritas como eritrodisestesia palmo-plantar também foram observadas em pacientes após infusão intravenosa de longa duração (ver seção 4.8).

Resposta anafilactóide

Durante os estudos toxicológicos de dose repetida em cães, foi observada uma resposta aguda caracterizada por hipotensão, membranas mucosas pálidas, salivação, emese e períodos de hiperatividade seguidos de hipoatividade e letargia após a administração de lipossomas peguilados (placebo). Uma resposta semelhante, mas menos grave, também foi observada em cães tratados com Caelyx peguilado lipossomal e doxorubicina padrão.

A resposta hipotensiva foi reduzida em magnitude pelo pré-tratamento com anti-histamínicos. No entanto, a resposta não foi fatal e os cães recuperaram rapidamente após a descontinuação do tratamento.

Toxicidade local

Estudos de tolerância subcutânea indicam que Caelyx peguilado lipossomal, em comparação com o cloridrato de doxorubicina padrão, causa irritação local ou dano ao tecido mais leve após um possível extravasamento.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Embora não tenham sido realizados estudos com Caelyx peguilado lipossomal, o cloridrato de doxorubicina, o ingrediente farmacologicamente ativo do Caelyx peguilado lipossomal, é mutagênico e carcinogênico. Os lipossomas placebo peguilados não são mutagênicos nem genotóxicos.

Toxicidade reprodutiva

Caelyx peguilado lipossomal resultou em atrofia ovariana e testicular leve a moderada em camundongos após uma dose única de 36 mg/kg. Pesos testiculares diminuídos e hipospermia estavam presentes em ratos após doses repetidas $\geq 0,25$ mg/kg/dia e degeneração difusa dos túbulos seminíferos e uma diminuição acentuada na espermatogênese foram observadas em cães após doses repetidas de 1 mg/kg/dia (ver seção 4.6).

Nefrotoxicidade

Um estudo demonstrou que Caelyx peguilado lipossomal em uma dose intravenosa única de mais de duas vezes a dose clínica produz toxicidade renal em macacos. Foi observada toxicidade renal com doses únicas ainda mais baixas de cloridrato de doxorubicina em ratos e coelhos. Uma vez que uma avaliação da base de dados de segurança pós-comercialização de Caelyx peguilado lipossomal em pacientes não sugeriu um risco de nefrotoxicidade significativo de Caelyx peguilado lipossomal, esses achados em macacos podem não ter relevância para a avaliação de risco do paciente.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

α -(2-[1,2-diestearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- ω -metoxipoli(oxietileno)-40 sal de sódio (MPEG-DSPE)

Fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (HSPC)

colesterol

sulfato de amônia

sacarose

histidina

água para injeções

ácido clorídrico (para ajuste de pH)

hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

20 meses.

Após diluição:

- A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 24 horas entre 2°C e 8°C.

- Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições antes do uso são de responsabilidade do usuário e não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C.

- Os frascos parcialmente usados devem ser descartados.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congele.

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver seção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro tipo I, cada um com uma rolha de bromobutilo cinzenta siliconizada e um selo de alumínio, com um volume administrável de 10 ml (20 mg) ou 25 ml (50 mg).

Caelyx peguilado lipossomal é fornecido como embalagem única ou embalagens de dez frascos para injetáveis.

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não use material que mostre evidência de precipitação ou qualquer outro material particulado.

Deve-se ter cuidado ao manusear a dispersão lipossomal peguilada de Caelyx. O uso de luvas é obrigatório. Se Caelyx peguilado lipossomal entrar em contato com a pele ou mucosa, lave imediata e abundantemente com água e sabão. Caelyx peguilado lipossomal deve ser manuseado e eliminado de forma consistente com a de outros medicamentos anticancerígenos de acordo com os requisitos locais.

Determine a dose de Caelyx peguilado lipossomal a ser administrada (com base na dose recomendada e na área de superfície corporal do paciente). Pegue o volume apropriado de Caelyx peguilado lipossomal em uma seringa estéril. A técnica asséptica deve ser rigorosamente observada, uma vez que nenhum conservante ou agente bacteriostático está presente no Caelyx peguilado lipossomal. A dose apropriada de Caelyx peguilado lipossomal deve ser diluída em solução de glicose a 5% (50 mg/ml) para perfusão antes da administração. Para doses < 90 mg, diluir Caelyx peguilado lipossomal em 250 ml, e para doses ≥ 90 mg, diluir Caelyx peguilado lipossomal em 500 ml. Isso pode ser infundido em 60 ou 90 minutos, conforme detalhado em 4.2.

O uso de qualquer diluente que não seja a solução de glicose a 5% (50 mg/ml) para perfusão, ou a presença de qualquer agente bacteriostático, como álcool benzílico, pode causar precipitação de Caelyx peguilado lipossomal.

Recomenda-se que a linha de infusão lipossomal peguilada Caelyx seja conectada através da porta lateral de uma infusão intravenosa de 5% (50 mg/ml) de glicose. A infusão pode ser administrada através de uma veia periférica. Não use com filtros em linha.

7. Titular da autorização de comercialização

Baxter Healthcare Limited

Caminho de Caxton

Thetford

Norfolk

IP24 3SE

Reino Unido

8. Número(s) de autorização de comercialização

PLGB 00116/0255


9. Data da primeira autorização/renovação da autorização

Data da primeira autorização: 21 de junho de 1996

Data da última renovação: 19 de maio de 2006

10. Data de revisão do texto

09 de agosto de 2021

- [Relatório Side Eect \(/emc/report-an-adverse-event\)](/emc/report-an-adverse-event)
 - [Medicamentos Relacionados](#)
 - [Mesmos ingredientes ativos \(/emc/search?q=%22doxorubicina%20cloridrato%22\)](/emc/search?q=%22doxorubicina%20cloridrato%22)
 - [Mesma empresa \(/emc/empresa/65\)](/emc/empresa/65)
 - [marca páginas](#)
-  [E-mail](#)

Última atualização em emc: 27 de setembro de 2021

- [Ver alterações](#)
- [Imprimir \(/emc/product/12931/smpc/print\)](/emc/product/12931/smpc/print)

Dados de contato da empresa

Baxter Healthcare Ltd

**Endereço**

Caxton Way, Thetford, Norfolk, IP24 3SE, Reino Unido

Fax

+ 44 (0)1635 206071

E-mail de Informações Médicas[medinfo_uki@baxter.com \(mailto: medinfo_uki@baxter.com \)](mailto:medinfo_uki@baxter.com)**WWW**[http://www.baxterhealthcare.co.uk \(http://www.baxterhealthcare.co.uk\)](http://www.baxterhealthcare.co.uk)**Linha Direta de Informações Médicas**

+ 44 (0)1635 206345

Fax de informações médicas

+ 44 (0)1635 206071

Entre em contato conosco (/emc/contact-

us) Links (/emc/links)

Acessibilidade (/emc/acessibilidade)

Política legal e de privacidade (/emc/privacy-policy-and-legal)

Configurações de cookies

Glossário (/emc/glossário)

Mapa do site (/emc/site-map)



Datapharm (<http://www.datapharm.com>)