

# TITLE - DOXORUBICIN (LIPOSOMAL) / CAELYX MEDICATION PATIENT INFORMATION IN ROMANIAN

Source : Medicines Org UK

Disclaimer : Document presented by [www.911GlobalMeds.com](http://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 pegylated lipozomal 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Baxter Healthcare Ltd

[detalii de contact](#)

### Ingredient activ

clorhidrat de doxorubicină

### Categoria juridică

POM: Medicament numai pe bază de rețetă

### cod ATC-

L01DB01

[Găsiți produse similare -](#)

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

Afișează cuprins

Aceste informații sunt destinate utilizării de către profesioniștii din domeniul sănătății

## 1. Denumirea medicamentului

Caelyx pegylated lipozomal 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. Compoziția calitativă și cantitativă

Un ml de Caelyx lipozomal pegilat conține 2 mg clorhidrat de doxorubicină într-o formulare lipozomală pegilată.

Caelyx pegylated liposomal este clorhidrat de doxorubicină încapsulat în lipozomi cu metoxipoliētilen glicol (MPEG) legat la suprafață. Acest proces este cunoscut sub numele de pegilare și protejează lipozomii de detectarea de către sistemul fagocitar mononuclear (MPS), care crește timpul de circulație a sângelui.

### Excipienți cu efect cunoscut

Conține fosfatidilcolină de soia complet hidrogenată (din boabe de soia) – vezi pct. 4.3.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. Forma farmaceutică

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Dispersia este sterilă, translucidă și roșie.

### 4. Date clinice

#### 4.1 Indicații terapeutice

Caelyx pegylated lipozomal este indicat:

- Ca monoterapie pentru pacienții cu cancer de sân metastatic, unde există un risc cardiac crescut.
- Pentru tratamentul cancerului ovarian avansat la femeile care au eșuat la un regim de chimioterapie de primă linie pe bază de platină.
- În asociere cu bortezomib pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv la pacienții care au primit cel puțin un tratament anterior și care au suferit deja sau nu sunt potriviți pentru transplant de măduvă osoasă.
- Pentru tratamentul sarcomului Kaposi (SK) legat de SIDA la pacienții cu număr scăzut de CD4 (< 200 limfocite CD4/mm<sup>3</sup>) și boala mucocutanată sau viscerală extinsă.

Caelyx pegylated lipozomal poate fi utilizat ca chimioterapie sistemică de primă linie sau ca chimioterapie de linia a doua la pacienții cu SIDA-SK cu boală care a progresat cu sau la pacienții intoleranți la chimioterapie sistemică combinată anterioară, cuprinzând cel puțin doi dintre următorii agenți: a alcaloid vinca, bleomicina și doxorubicină standard (sau altă antraciclină).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Caelyx pegylated liposomal trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic oncolog calificat, specializat în administrarea de agenți citotoxici.

Caelyx pegylated liposomal prezintă proprietăți farmacocinetice unice și nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte formulări de clorhidrat de doxorubicină.

##### Pozologie

##### Cancer de sân/Cancer ovarian

Caelyx pegylated liposomal se administrează intravenos în doză de 50 mg/m<sup>2</sup> dată la 4 săptămâni atâta timp cât boala nu progresează și pacientul continuă să tolereze tratamentul.

##### Mielom multiplu

Caelyx lipozomal pegilat se administrează la 30 mg/m<sup>2</sup> în ziua 4 a regimului de 3 săptămâni cu bortezomib sub formă de perfuzie de 1 oră, administrată imediat după perfuzia de bortezomib. Regimul de bortezomib constă în 1,3 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 4, 8 și 11 la fiecare 3 săptămâni. Doza trebuie repetată atâta timp cât pacienții răspund satisfăcător și tolerează tratamentul. Dozarea în ziua 4 a ambelor medicamente poate fi amânată cu până la 48 de ore, dacă este necesar din punct de vedere medical. Dozele de bortezomib trebuie să fie la cel puțin 72 de ore între ele.

##### KS legat de SIDA

Caelyx pegylated liposomal se administrează intravenos la 20 mg/m<sup>2</sup> la fiecare două-trei săptămâni. Evitați intervalele mai scurte de 10 zile, deoarece acumularea medicamentului și creșterea toxicității nu pot fi excluse. Tratamentul pacienților timp de două până la trei luni este recomandat pentru a obține un răspuns terapeutic. Continuați tratamentul după cum este necesar pentru a menține un răspuns terapeutic.

##### Pentru toți pacienții

Dacă pacientul prezintă simptome timpurii sau semne de reacție la perfuzie (vezi pct. 4.4 și 4.8), întrerupeți imediat perfuzia, administrați premedicații adecvate (antihistaminice și/sau corticosteroizi cu acțiune scurtă) și reporniți cu o frecvență mai lentă.

##### Ghid pentru modificarea dozei lipozomale pegilate de Caelyx

Pentru a gestiona evenimentele adverse, cum ar fi eritrodisestezia palmo-plantară (PPE), stomatita sau toxicitatea hematologică, doza poate fi redusă sau amânată. În tabelele de mai jos sunt prezentate linii directoare pentru modificarea dozei lipozomale pegilate de Caelyx secundară acestor reacții adverse. Clasificarea toxicității din aceste tabele se bazează pe Institutul Național al Cancerului

Criteriile comune de toxicitate (NCI-CTC).

Tabelele pentru EIP (Tabelul 1) și stomatită (Tabelul 2) oferă schema urmată pentru modificarea dozei în studiile clinice în tratamentul cancerului de sân sau ovarian (modificarea ciclului de tratament recomandat de 4 săptămâni): dacă aceste toxicități apar la pacienții cu SK legat de SIDA, ciclul de tratament recomandat de 2 până la 3 săptămâni poate fi modificat într-un mod similar.

Tabelul pentru toxicitatea hematologică (Tabelul 3) oferă schema urmată pentru modificarea dozei în studiile clinice în tratamentul pacienților cu cancer de sân sau ovarian numai. Modificarea dozei la pacienții cu SIDA-KS este prezentată în tabelul 4.

<b>Tabelul 1. Eritrodisestezie palmo-plantară</b>			
	<b>Săptămâna după doza anterioară de Caelyx lipozomal pegilat</b>		
<b>Gradul de toxicitate la curent evaluare</b>	<b>Săptămâna 4</b>	<b>Săptămâna 5</b>	<b>Săptămâna 6</b>

<b>Gradul 1</b> (eritem ușor, umflare sau descumare care nu interferează cu activități zilnice)	<b>Refaceți dacă nu</b> pacientul a prezentat o toxicitate cutanată de gradul 3 sau 4 anterior, caz în care așteptați an săptămâna suplimentară	<b>Refaceți dacă nu</b> pacientul a prezentat o toxicitate cutanată de gradul 3 sau 4 anterior, caz în care așteptați an săptămâna suplimentară	<b>Scade doza cu 25%; reveni la 4 săptămâni interval</b>
<b>Clasa 2</b> (eritem, descumare sau umflare care interferează cu, dar fără a exclude normalul activități fizice; vezicule mici sau ulcerații mai puțin mai mult de 2 cm în diametru)	<b>Așteptați încă o săptămână</b>	<b>Așteptați încă o săptămână</b>	<b>Scade doza cu 25%; reveni la 4 săptămâni interval</b>
<b>Clasa 3</b> (formarea de vezicule, ulcerații sau umflături care interferează cu mersul pe jos sau cu activitățile zilnice normale; nu poate purta regulat îmbrăcăminte)	<b>Așteptați încă o săptămână</b>	<b>Așteptați încă o săptămână</b>	<b>Retrageți pacientul</b>
<b>Clasa 4</b> (proces difuz sau local provocând infecțioase complicații sau imobilizare la pat stat sau spitalizare)	<b>Așteptați încă o săptămână</b>	<b>Așteptați încă o săptămână</b>	<b>Retrageți pacientul</b>



<b>Tabelul 2. Stomatita</b>			
	<b>Săptămâna după doza anterioară de Caelyx lipozomal pegilat</b>		
<b>Grad de toxicitate la evaluare curentă</b>	<b>Săptămâna 4</b>	<b>Săptămâna 5</b>	<b>Săptămâna 6</b>
<b>Gradul 1</b> (ulcere nedureroase, eritem, sau ușor durere)	<b>Refaceți dacă nu</b> pacientul a experimentat o stomatita anterioară de gradul 3 sau 4 caz în care așteptați	<b>Refaceți dacă nu</b> pacientul a experimentat o stomatita anterioară de gradul 3 sau 4 caz în care așteptați	<b>Scade doza cu 25%; reveniți la intervalul de 4 săptămâni sau se retrage pacient pe medic evaluare</b>

	încă o săptămână	încă o săptămână	
<b>Clasa 2</b> (eritem dureros, edem, sau ulcere, dar poate manca)	Așteptați încă o săptămână	Așteptați încă o săptămână	Scade doza cu 25%; reveniți la intervalul de 4 săptămâni sau se retrage pacient pe medic evaluare
<b>Clasa 3</b> (eritem dureros, edem, sau ulcere, dar Nu pot mânca)	Așteptați încă o săptămână	Așteptați încă o săptămână	Retrageți pacientul
<b>Clasa 4</b> (necesită parenterală sau suport enteral)	Așteptați încă o săptămână	Așteptați încă o săptămână	Retrageți pacientul

**Tabel 3. Toxicitate hematologică (ANC sau trombocite) - Managementul pacienților cu cancer mamar sau ovarian**

NOTA	ANC	trombocitele	MODIFICARE
<b>Gradul 1</b>	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Reluați tratamentul fără reducerea dozei.
<b>Clasa 2</b>	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Așteptați până când ANC ≥ 1.500 și trombocitele ≥ 75.000; re-dozați fără reducerea dozei.
<b>Clasa 3</b>	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Așteptați până când ANC ≥ 1.500 și trombocitele ≥ 75.000; re-dozați fără reducerea dozei.
<b>Clasa 4</b>	< 500	< 25.000	Așteptați până când ANC ≥ 1.500 și trombocitele ≥ 75.000; reduceți doza cu 25% sau continuați doza completă cu sprijin pentru factorul de creștere.

Pentru pacienții cu mielom multiplu tratați cu Caelyx lipozomal pegilat în asociere cu bortezomib și care prezintă EPP sau stomatită, doza de Caelyx lipozomal pegilat trebuie modificată așa cum este descris în Tabelul 1 și, respectiv, 2 de mai sus. Tabelul 4 de mai jos prezintă schema urmată pentru alte modificări ale dozei în studiul clinic în tratamentul pacienților cu mielom multiplu cărora li se administrează terapie combinată cu Caelyx lipozomal pegilat și bortezomib. Pentru informații mai detaliate despre dozarea bortezomibului și ajustările dozei, consultați RCP pentru bortezomib.

**Tabel 4. Ajustări ale dozelor pentru terapia combinată cu Caelyx lipozomal pegilat + bortezomib - pacienți cu mielom multiplu**

Starea pacientului	Caelyx lipozomal pegilat	Bortezomib
Febră ≥ 38°C și ANC < 1.000/mm <sup>3</sup>	Nu dozați acest ciclu dacă înainte de ziua 4; dacă după ziua 4, reduceți doza următoare cu 25%.	Reduceți doza următoare cu 25%.
În orice zi de administrare a medicamentului după ziua 1 a fiecărui ciclu: Număr de trombocite < 25.000/mm <sup>3</sup> Hemoglobina < 8 g/dl ANC < 500/mm <sup>3</sup>	Nu dozați acest ciclu dacă înainte de ziua 4; dacă după ziua 4 reduceți doza următoare cu 25% în următoarele cicluri dacă bortezomibul este redus pentru toxicitate hematologică.*	Nu dozați; dacă nu se administrează 2 sau mai multe doze într-un ciclu, reduceți doza cu 25% în ciclurile următoare.
Toxicitate non-hematologică de gradul 3 sau 4 legată de medicamente	Nu administrați doza până la revenirea la gradul < 2 și reduceți doza cu 25% pentru toate dozele ulterioare.	Nu administrați doza până când ați revenit la gradul < 2 și reduceți doza cu 25% pentru toți dozele ulterioare.

Durere neuropatică sau neuropatie periferică	Fără ajustări ale dozei.	Consultați RCP pentru bortezomib.
--	--------------------------	-----------------------------------

\* pentru mai multe informații despre dozarea bortezomibului și ajustarea dozei, consultați RCP pentru bortezomib

Pentru pacienții cu SIDA-SK tratați cu Caelyx lipozomal pegilat, toxicitatea hematologică poate necesita reducerea dozei sau suspendarea sau întârzierea terapiei. Suspendați temporar tratamentul lipozomal pegilat cu Caelyx la pacienții când numărul ANC este < 1.000/mm<sup>3</sup>/sau numărul de trombocite este < 50.000/mm<sup>3</sup>. G-CSF (sau GM-CSF) poate fi administrat ca terapie concomitentă pentru a susține hemoleucograma atunci când numărul ANC este < 1.000/mm<sup>3</sup> în ciclurile următoare.

#### Insuficiență hepatică

Farmacocinetica lipozomală pegilată Caelyx determinată la un număr mic de pacienți cu niveluri crescute de bilirubină totală nu diferă de pacienții cu bilirubină totală normală; totuși, până când se dobândește experiență suplimentară, doza de lipozomal pegilat de Caelyx la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie redusă pe baza experienței din programele de studii clinice pentru sân și ovare, după cum urmează: la inițierea terapiei, dacă bilirubina este între 1,2-3,0 mg/dl, prima doză se reduce cu 25%. Dacă bilirubina este > 3,0 mg/dl, prima doză este redusă cu 50%. Dacă pacientul tolerează prima doză fără o creștere a bilirubinei serice sau a enzimelor hepatice, doza pentru ciclul 2 poate fi crescută la următorul nivel de doză, adică, dacă este redusă cu 25% pentru prima doză, crește la doza completă pentru ciclul 2.; dacă este redus cu 50% pentru prima doză, crește la 75% din doza completă pentru ciclul 2. Doza poate fi crescută până la doza completă pentru ciclurile ulterioare, dacă este tolerată. Caelyx pegylated lipozomal poate fi administrat la pacienții cu metastaze hepatice cu creșterea concomitentă a bilirubinei și a enzimelor hepatice de până la 4 ori limita superioară a limitei normale. Înainte de administrarea lipozomală pegilată Caelyx, evaluați funcția hepatică utilizând teste de laborator clinice convenționale, cum ar fi ALT/AST, fosfatază alcalină și bilirubină.

#### Insuficiență renală

Deoarece doxorubicina este metabolizată de ficat și excretată în bilă, nu ar trebui să fie necesară modificarea dozei. Datele farmacocinetice populaționale (în intervalul clearance-ului creatininei testat de 30-156 ml/min) demonstrează că clearance-ul lipozomal pegilat de Caelyx nu este influențat de funcția renală. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min.

#### Pacienți cu SK legat de SIDA cu splenectomie

Deoarece nu există experiență cu Caelyx pegylated lipozomal la pacienții cărora li s-au efectuat splenectomie, tratamentul cu Caelyx pegylated lipozomal nu este recomandat.

#### Populație pediatrică

Experiența la copii este limitată. Caelyx pegylated lipozomal nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

#### vârstnici

Analiza bazată pe populație demonstrează că vârsta în intervalul testat (21-75 de ani) nu modifică în mod semnificativ farmacocinetica lipozomalului pegilat Caelyx.

#### Mod de administrare

Caelyx pegylated lipozomal se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Pentru instrucțiuni suplimentare despre pregătire și precauții speciale pentru manipulare (vezi pct. 6.6).

Do not administer Caelyx pegylated liposomal as a bolus injection or undiluted dispersion. It is recommended that the Caelyx pegylated liposomal infusion line be connected through the side port of an intravenous infusion of 5% (50 mg/ml) glucose to achieve further dilution and minimise the risk of thrombosis and extravasation. The infusion may be given through a peripheral vein. Do not use with in-line filters. Caelyx pegylated liposomal must not be given by the intramuscular or subcutaneous route (see section 6.6).

For doses < 90 mg: dilute Caelyx pegylated liposomal in 250 ml 5% (50 mg/ml) glucose solution for infusion.

For doses ≥ 90 mg: dilute Caelyx pegylated liposomal in 500 ml 5% (50 mg/ml) glucose solution for infusion.

#### Breast cancer/Ovarian cancer/Multiple myeloma

Pentru a minimiza riscul de reacții la perfuzie, doza inițială este administrată cu o viteză care nu depășește 1 mg/minut. Dacă nu se observă nicio reacție la perfuzie, perfuziile ulterioare lipozomale pegilate de Caelyx pot fi administrate pe o perioadă de 60 de minute.

La acei pacienți care prezintă o reacție la perfuzie, metoda de perfuzie trebuie modificată după cum urmează:

5% din doza totală trebuie perfuzată lent în primele 15 minute. Dacă este tolerat fără reacție, viteza de perfuzie poate fi dublată în următoarele 15 minute. Dacă este tolerată, perfuzia poate fi apoi finalizată în următoarea oră pentru un timp total de perfuzie de 90 de minute.

#### KS legat de SIDA

Doza de Caelyx lipozomal pegilat se diluează în 250 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5% (50 mg/ml) și se administrează prin perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, arahide sau soia, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Caelyx pegylated liposomal nu trebuie utilizat pentru tratarea SIDA-SK care poate fi tratată eficient cu terapie locală sau alfa-interferon sistemic.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Având în vedere diferența dintre profilurile farmacocinetice și schemele de dozare, Caelyx pegylated liposomal nu trebuie utilizat în mod interschimbabil cu alte formulări de clorhidrat de doxorubicină.

#### Toxicitate cardiacă

Se recomandă ca toți pacienții cărora li se administrează Caelyx lipozomal pegilat să fie supuși în mod frecvent monitorizării ECG. Modificările ECG tranzitorii, cum ar fi aplatizarea undei T, deprimarea segmentului ST și aritmiile benigne, nu sunt considerate indicații obligatorii pentru suspendarea terapiei lipozomale pegilate Caelyx. Cu toate acestea, reducerea complexului QRS este considerată mai indicatoare a toxicității cardiace. Dacă apare această modificare, trebuie luat în considerare cel mai definitiv test pentru leziunea miocardică cu antracilină, adică biopsia endomiocardică.

Metode mai specifice pentru evaluarea și monitorizarea funcțiilor cardiace în comparație cu ECG sunt măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng prin ecocardiografie sau, de preferință, prin Angiografie Multigated (MUGA). Aceste metode trebuie aplicate de rutină înainte de inițierea terapiei lipozomale pegilate Caelyx și repetate periodic în timpul tratamentului. Evaluarea funcției ventriculare stângi este considerată obligatorie înainte de fiecare administrare suplimentară de Caelyx pegylated lipozomal care depășește o doză cumulativă de antracilină pe viață de 450 mg/m<sup>2</sup>.

Testele și metodele de evaluare menționate mai sus referitoare la monitorizarea performanței cardiace în timpul terapiei cu antraciline vor fi utilizate în următoarea ordine: monitorizare ECG, măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng, biopsie endomiocardică. Dacă rezultatul unui test indică o posibilă leziune cardiacă asociată cu terapia lipozomală pegilată Caelyx, beneficiul continuării terapiei trebuie cântărit cu atenție în raport cu riscul de leziune miocardică.

La pacienții cu boală cardiacă care necesită tratament, administrați Caelyx lipozomal pegilat numai atunci când beneficiul depășește riscul pentru pacient.

Fiți precauți la pacienții cu insuficiență cardiacă cărora li se administrează Caelyx lipozomal pegilat.

Ori de câte ori se suspectează cardiomiopatie, adică fracția de ejeție a ventriculului stâng a scăzut substanțial în raport cu valorile pre-tratament și/sau fracția de ejeție a ventriculului stâng este mai mică decât o valoare relevantă din punct de vedere prognostic (de exemplu, < 45%), poate fi luată în considerare biopsia endomiocardică și beneficiul continuării terapiei trebuie evaluat cu atenție în raport cu riscul de dezvoltare a leziuni cardiace ireversibile.

Insuficiența cardiacă congestivă datorată cardiomiopatiei poate apărea brusc, fără modificări prelabile ECG și poate fi întâlnită și la câteva săptămâni după întreruperea terapiei.

Trebuie avută prudență la pacienții care au primit alte antraciline. Doza totală de clorhidrat de doxorubicină trebuie să ia în considerare, de asemenea, orice terapie anterioară (sau concomitentă) cu compuși cardiotoxici, cum ar fi alte antraciline/antrachinone sau, de exemplu, 5-fluorouracil. Toxicitatea cardiacă poate apărea și la doze cumulate de antracilină mai mici de 450 mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu iradiere mediastinală anterioară sau la cei care primesc terapie concomitentă cu ciclofosamidă.

Profilul de siguranță cardiacă pentru schema de dozare recomandată atât pentru cancerul de sân, cât și pentru cancerul ovarian (50 mg/m<sup>2</sup>) este similar cu 20 mg/m<sup>2</sup> profil la pacienții cu SIDA-KS (vezi pct. 4.8).

#### Mielosupresie

Mulți pacienți tratați cu Caelyx lipozomal pegilat prezintă mielosupresie inițială din cauza unor factori precum boala HIV preexistentă sau a numeroase medicamente concomitente sau anterioare sau tumori care implică măduva osoasă. În studiul pivot la pacientele cu cancer ovarian tratate la o doză de 50 mg/m<sup>2</sup>, mielosupresia a fost în general ușoară până la moderată, reversibilă și nu a fost asociată cu episoade de infecție neutropenică sau sepsis. Mai mult, într-un studiu clinic controlat cu Caelyx pegilat lipozomal versus topotecan, incidența sepsisului legat de tratament a fost substanțial mai mică la pacientele cu cancer ovarian tratate cu Caelyx pegylated lipozomal, comparativ cu grupul de tratament cu topotecan. O incidență scăzută similară a mielosupresiei a fost observată la pacienții cu cancer de sân metastatic cărora li sa administrat Caelyx lipozomal pegilat într-un studiu clinic de primă linie. Spre deosebire de experiența la pacientele cu cancer de sân sau cancer ovarian, mielosupresia pare a fi evenimentul advers care limitează doza la pacienții cu SIDA-KS (vezi pct. 4.8). Din cauza potențialului de suprimare a măduvei osoase,

Mielosupresia severă persistentă, poate duce la suprainfecție sau hemoragie.

În studiile clinice controlate la pacienții cu SIDA-SK împotriva unui regim de bleomicină/vincristină, infecțiile oportuniste au fost aparent mai frecvente în timpul tratamentului cu Caelyx pegylated lipozomal. Pacienții și medicii trebuie să fie conștienți de această incidență mai mare și să ia măsurile necesare.

### Tumori hematologice secundare

Ca și în cazul altor agenți antineoplazici care dăunează ADN, au fost raportate leucemii mioide acute secundare și mielodisplazii la pacienții care au primit tratament combinat cu doxorubicină. Prin urmare, orice pacient tratat cu doxorubicină trebuie ținut sub supraveghere hematologică.

### Neoplasme bucale secundare

Au fost raportate cazuri foarte rare de cancer oral secundar la pacienții cu expunere pe termen lung (mai mult de un an) la Caelyx pegylated lipozomal sau la cei cărora li sa administrat o doză cumulativă de Caelyx pegylated lipozomal mai mare de 720 mg/m<sup>2</sup>. Cazuri de cancer bucal secundar au fost diagnosticate atât în timpul tratamentului cu Caelyx pegylated lipozomal, cât și până la 6 ani de la ultima doză. Pacienții trebuie examinați la intervale regulate pentru prezența ulcerății bucale sau a oricărui disconfort oral care poate indica un cancer oral secundar.

### Reacții asociate perfuziei

Reacții la perfuzie grave și uneori care pun viața în pericol, care sunt caracterizate prin reacții asemănătoare alergice sau anafilactoide, cu simptome care includ astm, înroșirea feței, erupții cutanate urticariene, dureri în piept, febră, hipertensiune arterială, tahicardie, prurit, transpirație, dificultăți de respirație, facial În câteva minute de la începerea perfuziei cu Caelyx pegylated lipozomal, pot apărea edem, frisoane, dureri de spate, senzație de senzație în piept și gât și/sau hipotensiune arterială. Foarte rar, s-au observat și convulsii în legătură cu reacțiile la perfuzie. Oprirea temporară a perfuziei rezolvă de obicei aceste simptome fără terapie suplimentară. Cu toate acestea, medicamentele pentru tratarea acestor simptome (de exemplu, antihistaminice, corticosteroizi, adrenalină și anticonvulsivante), precum și echipamente de urgență ar trebui să fie disponibile pentru utilizare imediată. La majoritatea pacienților tratamentul poate fi reluat după ce toate simptomele s-au rezolvat, fără recidivă. Reacțiile la perfuzie reapar rar după primul ciclu de tratament. Pentru a minimiza riscul de reacții la perfuzie, doza inițială trebuie administrată cu o viteză de cel mult 1 mg/minut (vezi pct. 4.2).

### Sindromul eritrodisesteziei plantare palmare (PPE)

EIP se caracterizează prin erupții cutanate dureroase, cu înroșire maculară. La pacienții care se confruntă cu acest eveniment, acesta este în general observat după două sau trei cicluri de tratament. Îmbunătățirea apare de obicei în 1-2 săptămâni și, în unele cazuri, poate dura până la 4 săptămâni sau mai mult pentru rezolvarea completă. Pentru profilaxia și tratamentul PPE au fost utilizați piridoxina în doză de 50-150 mg pe zi și corticosteroizii, cu toate acestea, aceste terapii nu au fost evaluate în studiile de fază III. Alte strategii de prevenire și tratare a EIP includ menținerea mâinilor și picioarelor la rece, prin expunerea lor la apă rece (imuiere, băi sau înot), evitarea căldurii excesive/apa fierbinte și menținerea lor nelimitată (fără șosete, mănuși sau pantofi strânși). montaj). EIP pare a fi legat în primul rând de schema de dozare și poate fi redus prin extinderea intervalului de dozare cu 1-2 săptămâni (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, această reacție poate fi severă și debilitantă la unii pacienți și poate necesita întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

### Extravazare

Deși necroza locală după extravazare a fost raportată foarte rar, Caelyx pegylated lipozomal este considerat a fi iritant. Studiile la animale indică faptul că administrarea clorhidratului de doxorubicină ca formulare lipozomală reduce potențialul de leziune prin extravazare. Dacă apar semne sau simptome de extravazare (de exemplu, usturime, eritem) încetează

infuzia imediat și reporniți în alta venă. Aplicarea gheții peste locul extravazării timp de aproximativ 30 de minute poate fi utilă pentru atenuarea reacției locale. Caelyx pegylated liposomal nu trebuie administrat pe cale intramusculară sau subcutanată.

#### Pacienți diabetici

Vă rugăm să rețineți că fiecare flacon de Caelyx pegylated lipozomal conține zaharoză și doza se administrează în soluție perfuzabilă de glucoză 5% (50 mg/ml).

#### Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză și este practic „fără sodiu”.

Pentru evenimentele adverse frecvente care au necesitat modificarea dozei sau întreruperea tratamentului, vezi pct. 4.8.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii oficiale de interacțiune cu medicamentele cu Caelyx lipozomal pegilat, deși s-au efectuat studii de fază II combinate cu agenți de chimioterapie convenționale la pacienți cu afecțiuni maligne ginecologice. Fiți precauți în utilizarea concomitentă a medicamentelor despre care se știe că interacționează cu clorhidratul standard de doxorubicină. Caelyx pegylated lipozomal, ca și alte preparate clorhidrat de doxorubicină, poate potența toxicitatea altor terapii anticancer. În timpul studiilor clinice la pacienții cu tumori solide (inclusiv cancer de sân și ovarian) care au primit concomitent ciclofosamidă sau taxani, nu au fost observate noi toxicități aditive. La pacienții cu SIDA, Exacerbarea cistitei hemoragice induse de ciclofosamidă și creșterea hepatotoxicității 6-mercaptopurinei au fost raportate cu clorhidratul standard de doxorubicină. Trebuie avută prudență atunci când se administrează în același timp orice alți agenți citotoxici, în special agenți mielotoxici.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Clorhidratul de doxorubicină este suspectat că cauzează malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Prin urmare, Caelyx pegylated liposomal nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

#### Femei cu potențial fertil

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timp ce ele sau partenerul lor de sex masculin primesc Caelyx pegylated lipozomal și în cele șase luni de la întreruperea tratamentului cu Caelyx pegylated lipozomal (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea

Nu se știe dacă Caelyx pegylated lipozomal se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente, inclusiv antracilinele, sunt excretate în laptele uman și din cauza potențialului de reacții adverse grave la sugarii care alăptează, mamele trebuie să întrerupă alăptarea înainte de a începe tratamentul cu Caelyx lipozomal pegilat. Experții în sănătate recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze copiii sub nicio circumstanță pentru a evita transmiterea HIV.

#### Fertilitate

Efectul clorhidratului de doxorubicină asupra fertilității umane nu a fost evaluat (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Caelyx pegylated lipozomal nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în studiile clinice până în prezent, amețelile și somnolența au fost asociate rar (< 5%) cu administrarea de Caelyx pegylated liposomal. Pacienții care suferă de aceste efecte trebuie să evite conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 20\%$ ) au fost neutropenia, greața, leucopenia, anemia și oboseala.



Reacțiile adverse severe (reacții adverse de gradul 3/4 care au apărut la  $\geq 2\%$  dintre pacienți) au fost neutropenie, PPE, leucopenie, limfopenie, anemie, trombocitopenie, stomatită, oboseală, diaree, vărsături, greață, piremonie și pneumonie. Reacțiile adverse severe raportate mai puțin frecvent au inclus pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, dureri abdominale, infecție cu citomegalovirus inclusiv corioretinită cu citomegalovirus, astenie, stop cardiac, insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, embolie pulmonară, tromboflebită, tromboză venoasă, reacție anafilactică, reacție epictoafilactică, anafilactică și sindromul Stevens-Johnson.

#### Lista tabelată a reacțiilor adverse

Tabelul 5 rezumă reacțiile adverse la medicament care au apărut la pacienții cărora li sa administrat Caelyx pegylated lipozomal la 4231 de pacienți pentru tratamentul cancerului de sân, cancerului ovarian, mielomului multiplu și SK legat de SIDA. Sunt incluse și reacțiile adverse după punerea pe piață, așa cum este indicat de „b”. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  până la  $< 1/1.000$ ). ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ) și necunoscute (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, acolo unde este relevant, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabelul 5: Reacții adverse la pacienții tratați cu Caelyx lipozomal pegilat</b>		
<b>Clasa de aparate și organe</b>	<b>Frecvență Toate gradele</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>
Infecții și infestări	Uzual	Septicemie
		Pneumonie
		pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infecția cu citomegalovirus, inclusiv corioretinita cu citomegalovirus
		Infecția cu complexul <i>Mycobacterium avium</i>
		Candidoza
		Herpes zoster
		Infecții ale tractului urinar
		Infecție
		Infecția tractului respirator superior
		Candidoza orală
		Foliculita
		Faringită
	Nazofaringita	
Mai puțin frecvente		Herpes simplex
		Infecție fungică
	Rar	Infecție oportunistă (inclusiv <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Stafilococ</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculoză</i> ) <sup>a</sup>
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Necunoscut	Leucemie mieloidă acută <sup>b</sup>
		Sindrom mielodisplazic <sup>b</sup>

		Neoplasm bucal
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	Foarte comun	leucopenie
		Neutropenie
		Limfopenia
		Anemie (inclusiv hipocromă)
	Uzual	Trombocitopenie
		Neutropenie febrilă
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie
	Trombocitoza	
Rar	Insuficiența măduvei osoase	
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
		Reacție anafilactică
	Rar	Reacție anafilactoidă
Tulburări de metabolism și nutriție	Foarte comun	Scăderea apetitului
		Uzual
		Deshidratare
		Hipokaliemie
		Hiponatremie
		Hipocalcemie
	Mai puțin frecvente	Hiperpotasemie
	Hipomagnezemie	
Tulburari psihiatrice	Uzual	Stare de confuzie
		Anxietate
		Depresie
	Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	Uzual	Neuropatia periferică
		Neuropatia senzorială periferică
		Nevralgie
		Parestezie
		Hipoestezia
		disgeuzie
		Durere de cap
		Letargie
Amețeală		

	Mai puțin frecvente	Polineuropatia Convulsie Sincopă Disestezie Somnolență
Tulburări oculare	Uzual	Conjunctivită
	Mai puțin frecvente	Vederea încețoșată Lacrimația a crescut
	Rar	Retinită
Tulburări cardiace	Uzual	tahicardie
	Mai puțin frecvente	Palpitații
		Stop cardiac
		Infarct
		Insuficiență cardiacă congestivă
		Cardiomiopatie
	Cardiotoxicitate	
	Rar	Aritmie ventriculară
Bloc de ramuri de pachet la dreapta		
Tulburare de conducere		
Bloc atrioventricular		
		Cianoză
Tulburări vasculare	Uzual	Hipertensiune
		Hipotensiune
		Flushing
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară
		Necroza locului de perfuzie (inclusiv necroza țesuturilor moi și necroza pielii)
		Flebită
Rar	Tromboflebita	
	Tromboza venoasa	
	Vasodilatația	
Respirator, toracic și	Uzual	Dispnee

## tulburări mediastinale

		Dispneea de efort
		Epistaxis
		Tuse
	Mai puțin frecvente	Astm
		Disconfort toracic
	Rar	Strângerea gâtului
Tulburări gastrointestinale	Foarte comun	Stomatita
		Greață
		Vărsături
		Diaree
		Constipație
	Uzual	Gastrită
		Stomatită aftoasă
		Ulcerația bucală
		Dispepsie
		Disfagie
		Esofagita
		Durere abdominală
		Dureri abdominale superioare
		Dureri bucale
	Gură uscată	
	Mai puțin frecvente	flatulență
Gingivita		
Rar	Glosita	
	Ulcerația buzelor	
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat	Foarte comun	Sindromul eritrodisesteziei plantare palmarea
		Erupție cutanată (inclusiv eritematoasă, maculo-papulară și papulară)
		Alopecie
	Uzual	Exfolierea pielii
		Blister
	Piele uscata	
	Eritem	

		Prurit
		Hiperhidroza
		Hiperpigmentarea pielii
	Mai puțin frecvente	Dermatită
		Dermatita exfoliativa
		Acnee
		Ulcer cutanat
		Dermatită alergică
		Urticarie
		Decolorarea pielii
		Petechie
		Tulburare de pigmentare
		Tulburarea unghiilor
	Rar	Necroliza epidermică toxică
		Eritem multiform
		Dermatită buloasă
		Keratoza lichenoidă
	Necunoscut	sindromul Stevens-Johnson <sup>b</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte comun	Dureri musculo-scheletale (inclusiv dureri musculo-scheletale în piept, dureri de spate, dureri la nivelul extremităților)
	Uzual	Spasme musculare
		mialgie
		Artralgie
		Dureri osoase
	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și urinare	Uzual	disurie
Tulburări de reproducere	Mai puțin frecvente	Dureri de sâni
	Rar	Infecție vaginală
		Eritem scrotal
Tulburări generale și condițiile locului de administrare	Foarte comun	Pirexie
		Oboseală
	Uzual	Reacție legată de perfuzie
		Durere
		Dureri în piept

		Boală asemănătoare gripei
		Frisoane
		Inflamația mucoasei
		Astenie
		Starea de rău
		Edem
		Edem periferic
	Mai puțin frecvente	Extravazarea locului de administrare
		Reacție la locul injectării
		Edem facial
		Hipertermie
	Rar	Tulburare a membranei mucoase
Investigatii	Uzual	Greutatea a scăzut
	Mai puțin frecvente	Fracția de ejecție a scăzut
	Rar	Testul funcției hepatice anormale (incluzând creșterea bilirubinei din sânge, creșterea alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferaza crescut)
		Creatinina din sânge a crescut
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale	Mai puțin frecvente	Fenomenul de reamintire a radiațiilor <sup>a</sup>

#### A Vedeți Descrierea reacțiilor adverse selectate

<sup>b</sup>Reacție adversă după punerea pe piață

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Eritrodisestezia plantară palmară*

Cea mai frecventă reacție adversă raportată în studiile clinice pe sân/ovarian a fost eritrodisestezia palmo-plantară (PPE). Incidența globală a PPE raportată a fost de 41,3% și, respectiv, 51,1% în studiile clinice pe ovare și, respectiv, pe sân. Aceste efecte au fost în cea mai mare parte ușoare, cu cazuri severe (gradul 3) raportate la 16,3% și 19,6% dintre pacienți. Incidența raportată a cazurilor care pun viața în pericol (gradul 4) a fost < 1%. EIP a condus rar la întreruperea definitivă a tratamentului (1,9% și 10,8%). PPE a fost raportată la 16% dintre pacienții cu mielom multiplu tratați cu Caelyx pegylated liposomal plus terapie combinată cu bortezomib. EIP de gradul 3 a fost raportat la 5% dintre pacienți. Nu a fost raportat niciun EIP de gradul 4. Rata EIP a fost substanțial mai mică în populația SIDA-KS (1,3% toate gradele, 0,4% EIP gradul 3, fără EIP gradul 4). Vezi secțiunea 4.4.

##### *Infecții oportuniste*

Reacțiile respiratorii nedorite au apărut frecvent în studiile clinice cu Caelyx pegylated lipozomal și pot fi legate de infecții oportuniste (IO) la populația cu SIDA. Infecțiile oportuniste sunt observate la pacienții cu SK după administrarea cu Caelyx pegylated lipozomal și sunt observate frecvent la pacienții cu HIV indus.

imunodeficiență. Cele mai frecvent observate IO în studiile clinice au fost candidoza, citomegalovirusul, herpesul simplex, pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* și complexul *mycobacterium avium*.

#### Toxicitate cardiacă

O incidență crescută a insuficienței cardiace congestive este asociată cu terapia cu doxorubicină la doze cumulate de-a lungul vieții > 450 mg/m<sup>2</sup> sau la doze mai mici pentru pacienții cu factori de risc cardiac. Biopsii endomiocardice la nouă din zece pacienți cu SIDA-KS care au primit doze cumulate de lipozomal pegilat Caelyx mai mare de 460 mg/m<sup>2</sup> nu indică nicio dovadă de cardiomiopatie indusă de antraciline. Doza recomandată de Caelyx lipozomal pegilat pentru pacienții cu SIDA-KS este de 20 mg/m<sup>2</sup> la fiecare două-trei săptămâni. Doza cumulată la care cardiotoxicitatea ar deveni o preocupare pentru acești pacienți cu SIDA-KS (> 400 mg/m<sup>2</sup>) ar necesita mai mult de 20 de cure de terapie lipozomală pegilată Caelyx timp de 40 până la 60 de săptămâni.

În plus, au fost efectuate biopsii endomiocardice la 8 pacienți cu tumoră solidă cu doze cumulate de antracilină de 509 mg/m<sup>2</sup>-1.680 mg/m<sup>2</sup>. Intervalul scorurilor de cardiotoxicitate Billingham a fost de 0-1,5. Aceste scoruri de gradare sunt în concordanță cu toxicitatea cardiacă nulă sau ușoară.

În studiul pivot de fază III versus doxorubicină, 58/509 (11,4%) subiecți randomizați (10 tratați cu Caelyx lipozomal pegilat la o doză de 50 mg/m<sup>2</sup> și/la fiecare 4 săptămâni față de 48 tratați cu doxorubicină în doză de 60 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni) a îndeplinit criteriile definite de protocol pentru toxicitatea cardiacă în timpul tratamentului și/sau urmăririi. Toxicitatea cardiacă a fost definită ca o scădere de 20 de puncte sau mai mare față de valoarea inițială dacă FEVS în repaus a rămas în intervalul normal sau o scădere de 10 puncte sau mai mare dacă FEVS a devenit anormală (mai puțin decât limita inferioară a normalului). Niciunul dintre cei 10 subiecți cu lipozomi pegilați Caelyx care au avut toxicitate cardiacă conform criteriilor FEVS nu a dezvoltat semne și simptome de ICC. În schimb, 10 din 48 de subiecți cu doxorubicină care au avut toxicitate cardiacă conform criteriilor LVEF au dezvoltat, de asemenea, semne și simptome de ICC.

La pacienții cu tumori solide, inclusiv un subgrup de pacienți cu cancer mamar și ovarian, tratați în doză de 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclu cu doze cumulate de antracilină pe durata de viață până la 1.532 mg/m<sup>2</sup>, incidența disfuncției cardiace semnificative clinic a fost scăzută. Din cei 418 pacienți tratați cu Caelyx lipozomal pegilat 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclu și având o măsurare inițială a fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) și cel puțin o măsurătoare de urmărire evaluată prin scanare MUGA, 88 de pacienți au avut o doză cumulativă de antracilină > 400 mg/m<sup>2</sup>, un nivel de expunere asociat cu un risc crescut de toxicitate cardiovasculară cu doxorubicină convențională. Doar 13 dintre acești 88 de pacienți (15%) au avut cel puțin o modificare semnificativă clinic a FEVS, definită ca o valoare a FEVS mai mică de 45% sau o scădere de cel puțin 20 de puncte față de valoarea inițială. În plus, doar 1 pacient (doză cumulată de antracilină de 944 mg/m<sup>2</sup>), a întrerupt tratamentul din studiu din cauza simptomelor clinice de insuficiență cardiacă congestivă.

#### Fenomenul de reamintire a radiatiilor

Reamintirea reacțiilor cutanate din cauza radioterapiei anterioare a avut loc mai puțin frecvent în cazul administrării lipozomale pegilate de Caelyx.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul site-ului web al sistemului Yellow Card: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) sau căutați MHRA Yellow Card în Google Play sau Apple App Store.

### **4.9 Supradozaj**

Supradozajul acut cu clorhidrat de doxorubicină agravează efectele toxice ale mucozitei, leucopeniei și trombocitopeniei. Tratamentul supradozajului acut al pacientului cu mielosupresie severă constă în spitalizare, antibiotice, transfuzii de trombocite și granulocite și tratamentul simptomatic al mucozitei.

---

## **5. Proprietăți farmacologice**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți citotoxici (antraciline și substanțe înrudite), codul ATC: L01DB01.

#### Mecanism de acțiune

Ingredientul activ al lipozomalului pegilat Caelyx este clorhidratul de doxorubicină, un antibiotic citotoxic antracilină obținut din *Streptomyces peuceletius* var. *caesius*. Nu se cunoaște mecanismul exact al activității antitumorale a doxorubicinei. În general, se crede că inhibarea sintezei ADN-ului, ARN-ului și proteinelor este responsabilă pentru majoritatea efectelor citotoxice. Acesta este probabil rezultatul intercalării antracilinei între perechile de baze adiacente ale dublei helix ADN, prevenind astfel derularea lor pentru replicare.

### Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu randomizat de fază III cu Caelyx pegilat lipozomal versus doxorubicină la pacienții cu cancer de sân metastatic a fost finalizat la 509 pacienți. Obiectivul specificat de protocol de a demonstra non-inferioritatea între Caelyx lipozomal pegilat și doxorubicină a fost îndeplinit, raportul de risc (HR) pentru supraviețuirea fără progresie (PFS) a fost 1,00 (IC 95% pentru HR=0,82-1,22). HR de tratament pentru PFS atunci când a fost ajustată pentru variabilele de prognostic a fost în concordanță cu PFS pentru populația ITT.

Analiza primară a toxicității cardiace a arătat că riscul de a dezvolta un eveniment cardiac în funcție de doză cumulativă de antraciclina a fost semnificativ mai mic cu Caelyx pegylated liposomal decât cu doxorubicină (HR=3,16,  $p < 0,001$ ). La doze cumulate mai mari de 450 mg/m<sup>2</sup> nu au existat evenimente cardiace cu Caelyx lipozomal pegilat.

Un studiu comparativ de fază III al lipozomalului pegilat Caelyx versus topotecan la pacientele cu cancer ovarian epitelial după eșecul chimioterapiei de primă linie pe bază de platină a fost finalizat la 474 de paciente. A existat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea globală (SG) pentru pacienții tratați cu lipozomi pegilați Caelyx față de pacienții tratați cu topotecan, așa cum este indicat de un hazard ratio (HR) de 1,216 (IC 95%: 1,000; 1,478),  $p=0,050$ . Ratele de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani au fost de 56,3%, 34,7% și, respectiv, 20,2% la Caelyx pegylated liposomal, comparativ cu 54,0%, 23,6% și 13,2% la topotecan.

Pentru subgrupul de pacienți cu boală sensibilă la platină diferența a fost mai mare: HR de 1,432 (IC 95%: 1,066; 1,923),  $p=0,017$ . Ratele de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani au fost de 74,1%, 51,2% și, respectiv, 28,4% la Caelyx pegylated liposomal, comparativ cu 66,2%, 31,0% și 17,5% la topotecan.

Tratamentele au fost similare în subgrupul de pacienți cu boală refractară la platină: HR de 1,069 (IC 95%: 0,823; 1,387),  $p=0,618$ . Ratele de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani au fost de 41,5%, 21,1% și, respectiv, 13,8% la Caelyx pegylated liposomal, comparativ cu 43,2%, 17,2% și 9,5% la topotecan.

Un studiu de fază III, randomizat, cu grupuri paralele, deschis, multicentric, care compară siguranța și eficacitatea terapiei combinate Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib cu bortezomib în monoterapie la pacienții cu mielom multiplu care au primit cel puțin un tratament anterior și care nu au progresat în timp ce care au primit terapie pe bază de antraciline, a fost efectuat la 646 de pacienți. A existat o îmbunătățire semnificativă a obiectivului primar al timpului până la progresie (TTP) pentru pacienții tratați cu terapie combinată cu Caelyx pegylated lipozomal plus bortezomib, comparativ cu pacienții tratați cu bortezomib în monoterapie, așa cum este indicat de o reducere a riscului (RR) de 35% (95% CI: 21-47%),  $p < 0,0001$ , bazat pe 407 evenimente TTP. Mediana TTP a fost de 6,9 luni pentru pacienții cu bortezomib în monoterapie, comparativ cu 8,9 luni pentru pacienții tratați cu lipozomi pegilați Caelyx plus bortezomib. O analiză intermediară definită de protocol (pe baza a 249 de evenimente TTP) a declanșat terminarea timpurie a studiului pentru eficacitate. Această analiză intermediară a arătat o reducere a riscului TTP de 45% (95% CI: 29-57%),  $p < 0,0001$ . Mediana TTP a fost de 6,5 luni pentru pacienții cu bortezomib în monoterapie, comparativ cu 9,3 luni pentru pacienții tratați cu lipozomi pegilați Caelyx plus bortezomib. Aceste rezultate, deși nu sunt mature, au constituit analiza finală definită de protocol. Analiza finală pentru supraviețuirea globală (SG) efectuată după o urmărire mediană de 8,6 ani nu a arătat nicio diferență semnificativă în OS între cele două brațe de tratament. OS mediană a fost de 30,8 luni (IC 95%; 25,2-36,5 luni) pentru pacienții cu bortezomib în monoterapie și 33,0 luni (IC 95%; 28,9-37).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Caelyx pegylated liposomal este o formulare lipozomală pegilată cu circulație lungă de clorhidrat de doxorubicină. Lipozomii pegilați conțin segmente grefate la suprafață ale polimerului hidrofili metoxipoli(etilen) glicol (MPEG). Aceste grupuri MPEG liniare se extind de la suprafața lipozomilor creând o acoperire protectoare care reduce interacțiunile dintre membrana dublu strat lipidic și componentele plasmatică. Acest lucru permite lipozomilor lipozomali pegilați Caelyx să circule pentru perioade prelungite în fluxul sanguin. Lipozomii pegilați sunt suficient de mici (diametrul mediu de aproximativ 100 nm) pentru a trece intacti (extravazați) prin vasele de sânge defecte care alimentează tumorile. Dovezi de penetrare a lipozomilor pegilați din vasele de sânge și intrarea și acumularea lor în tumori au fost observate la șoareci cu tumori de carcinom de colon C-26 și la șoareci transgenici cu leziuni asemănătoare KS. Lipozomii pegilați au, de asemenea, o matrice lipidică cu permeabilitate scăzută și un sistem tampon intern apos care se combină pentru a menține clorhidratul de doxorubicină încapsulată în timpul perioadei de rezidență a lipozomilor în circulație.

Farmacocinetica plasmatică a lipozomalului pegilat Caelyx la om diferă semnificativ de cele raportate în literatură pentru preparatele standard de clorhidrat de doxorubicină. La doze mai mici (10 mg/m<sup>2</sup>-20 mg/m<sup>2</sup>) Caelyx pegylated lipozomal a prezentat o farmacocinetică liniară. Peste intervalul de doze de 10 mg/m<sup>2</sup>-60 mg/m<sup>2</sup> Caelyx pegylated lipozomal a prezentat o farmacocinetică neliniară. Clorhidratul standard de doxorubicină prezintă o distribuție tisulară extinsă (volum de distribuție: 700 până la 1.100 l/m<sup>2</sup>) și un clearance de eliminare rapidă (24 până la 73 l/h/m<sup>2</sup>). În schimb, farmacocinetica



Profilul Caelyx pegylated lipozomal indică faptul că Caelyx pegylated lipozomal este limitat în mare parte la volumul lichidului vascular și că clearance-ul doxorubinei din sânge depinde de purtătorul lipozomal. Doxorubicina devine disponibilă după ce lipozomii sunt extravazați și intră în compartimentul tisular.

La doze echivalente, concentrația plasmatică și valorile ASC ale lipozomalului pegilat Caelyx care reprezintă în principal clorhidrat de doxorubicină lipozomal pegilat (conținând 90% până la 95% din doxorubicină măsurată) sunt semnificativ mai mari decât cele obținute cu preparatele standard de clorhidrat de doxorubicină.

Caelyx pegylated lipozomal nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte formulări de clorhidrat de doxorubicină.

#### Farmacocinetica populației

Farmacocinetica lipozomalului pegilat Caelyx a fost evaluată la 120 de pacienți din 10 studii clinice diferite folosind abordarea farmacocinetică populațională. Farmacocinetica lipozomalului pegilat Caelyx în intervalul de doze de 10 mg/m<sup>2</sup> până la 60 mg/m<sup>2</sup> a fost cel mai bine descris de un model nelinier cu două compartimente cu intrare de ordin zero și eliminare Michaelis-Menten. Clearance-ul intrinsec mediu al lipozomalului pegilat Caelyx a fost de 0,030 l/h/m<sup>2</sup> (interval de la 0,008 la 0,152 l/h/m<sup>2</sup>) iar volumul mediu de distribuție central a fost de 1,93 l/m<sup>2</sup> (interval 0,96-3,85 l/m<sup>2</sup>) aproximând volumul plasmatic. Timpul de înjumătățire aparent a variat între 24 și 231 de ore, cu o medie de 73,9 ore.

#### Pacienții cu cancer de sân

Farmacocinetica lipozomalului pegilat Caelyx determinată la 18 paciente cu carcinom mamar a fost similară cu farmacocinetica determinată la populația mai mare de 120 de pacienți cu diferite tipuri de cancer. Clearance-ul intrinsec mediu a fost de 0,016 l/h/m<sup>2</sup> (interval 0,008-0,027 l/h/m<sup>2</sup>), volumul mediu de distribuție central a fost de 1,46 l/m<sup>2</sup> (interval 1,10-1,64 l/m<sup>2</sup>). Timpul mediu de înjumătățire aparent a fost de 71,5 ore (interval 45,2-98,5 ore).

#### Pacienții cu cancer ovarian

Farmacocinetica lipozomalului pegilat Caelyx determinată la 11 paciente cu carcinom ovarian a fost similară cu farmacocinetica determinată la populația mai mare de 120 de pacienți cu diferite tipuri de cancer. Clearance-ul intrinsec mediu a fost de 0,021 l/h/m<sup>2</sup> (interval 0,009-0,041 l/h/m<sup>2</sup>), volumul mediu de distribuție central a fost de 1,95 l/m<sup>2</sup> (interval 1,67-2,40 l/m<sup>2</sup>). Timpul mediu de înjumătățire aparent a fost de 75,0 ore (interval 36,1-125 ore).

#### Pacienți cu SK legat de SIDA

Farmacocinetica plasmatică a lipozomalului pegilat Caelyx a fost evaluată la 23 de pacienți cu SK care au primit doze unice de 20 mg/m<sup>2</sup> administrat prin perfuzie de 30 de minute. Parametrii farmacocinetici ai lipozomalului pegilat Caelyx (reprezentând în principal clorhidrat de doxorubicină lipozomal pegilat și niveluri scăzute de clorhidrat de doxorubicină neîncapsulată) observați după doza de 20 mg/m<sup>2</sup> dozele sunt prezentate în tabelul 6.

<b>Tabelul 6. Parametrii farmacocinetici la pacienții cu SIDA-SK tratați cu lipozomi pegilați cu Caelyx</b>	
	Rău± eroare standard
Parametru	20 mg/m <sup>2</sup> (n=23)
Concentrația plasmatică maximă* (μg/ml)	8,34 ± 0,49
Clearance-ul plasmatic (l/h/m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Volumul de distribuție (l/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
ASC (μg/ml h)	590,00 ± 58,7
λ <sub>1</sub> timpul de înjumătățire (ore)	5,2 ± 1,4
λ <sub>2</sub> timpul de înjumătățire (ore)	55,0 ± 4,8
* Măsurat la sfârșitul unei perfuzii de 30 de minute	

#### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile cu doze repetate efectuate la animale, profilul de toxicitate al Caelyx pegylated lipozomal pare foarte similar cu cel raportat la oameni cărora li se administrează perfuzii pe termen lung cu clorhidrat de doxorubicină standard. Cu Caelyx pegylated lipozomal, încapsularea clorhidratului de doxorubicină în lipozomi pegilați are ca rezultat faptul că aceste efecte au o putere diferită, după cum urmează.

### Cardiotoxicitate

Studiile la iepuri au arătat că cardiotoxicitatea lipozomalului pegilat Caelyx este redusă în comparație cu preparatele convenționale cu clorhidrat de doxorubicină.

### Toxicitate cutanată

În studiile efectuate după administrarea repetată de Caelyx pegylated lipozomal la șobolani și câini, s-au observat inflamații dermice grave și formațiuni de ulcer la doze relevante clinic. În studiul la câini, apariția și severitatea acestor leziuni au fost reduse prin scăderea dozei sau prelungirea intervalelor dintre doze. Leziuni dermice similare, care sunt descrise ca eritrodisestezie palmo-plantară, au fost observate, de asemenea, la pacienți după perfuzie intravenoasă pe termen lung (vezi pct. 4.8).

### Răspuns anafilactoid

În timpul studiilor de toxicologie cu doze repetate la câini, s-a observat un răspuns acut caracterizat prin hipotensiune arterială, membrane mucoase palide, salivație, vărsături și perioade de hiperactivitate urmate de hipoactivitate și letargie după administrarea de lipozomi pegilați (placebo). Un răspuns similar, dar mai puțin sever, a fost observat și la câinii tratați cu Caelyx lipozomal pegilat și doxorubicină standard.

Răspunsul hipotensiv a fost redus în amploare prin pretratament cu antihistaminice. Cu toate acestea, răspunsul nu a pus viața în pericol și câinii și-au revenit rapid după întreruperea tratamentului.

### Toxicitate locală

Studiile de toleranță subcutanată indică faptul că lipozomalul pegilat Caelyx, spre deosebire de clorhidratul standard de doxorubicină, provoacă iritații locale mai ușoare sau leziuni ale țesutului după o posibilă extravazare.

### Mutagenicitate și carcinogenitate

Deși nu au fost efectuate studii cu Caelyx pegylated liposomal, clorhidratul de doxorubicină, ingredientul activ farmacologic al Caelyx pegylated liposomal, este mutagen și cancerigen. Lipozomii placebo pegilați nu sunt nici mutageni, nici genotoxici.

### Toxicitate reproductivă

Caelyx lipozomal pegilat a dus la atrofi ovariană și testiculară ușoară până la moderată la șoareci după o doză unică de 36 mg/kg. Scăderea greutatei testiculare și hipospermie au fost prezente la șobolani după doze repetate  $\geq 0,25$  mg/kg/zi și s-au observat degenerarea difuză a tubilor seminiferi și o scădere marcată a spermatogenezei la câini după doze repetate de 1 mg/kg/zi (vezi pct. 4.6).

### Nefrotoxicitate

Un studiu a arătat că Caelyx lipozomal pegilat la o singură doză intravenoasă de peste două ori doza clinică produce toxicitate renală la maimuțe. Toxicitatea renală a fost observată cu doze unice și mai mici de doxorubicină HCl la șobolani și iepuri. Deoarece o evaluare a bazei de date după punerea pe piață pentru siguranța Caelyx pegylated lipozomal la pacienți nu a sugerat o responsabilitate semnificativă a nefrotoxicității a Caelyx pegylated lipozomal, aceste constatări la maimuțe pot să nu aibă relevanță pentru evaluarea riscului pacientului.

---

## 6. Date farmaceutice

### 6.1 Lista excipienților

$\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metoxipoli(oxietilen)-40 sare de sodiu (MPEG-DSPE)

fosfatidilcolina de soia complet hidrogenată (HSPC)

colesterolul

sulfat de amoniu

zaharoza

histidină

apa pentru preparate injectabile

acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

## 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

20 de luni.

După diluare:

- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2°C până la 8°C.

- Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C până la 8°C.

- Flacoanele parțial utilizate trebuie aruncate.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Nu înghețați.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă de tip I, fiecare cu un dop de bromobutil gri siliconat și un sigiliu din aluminiu, cu un volum livrabil de 10 ml (20 mg) sau 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated lipozomal este furnizat ca un singur pachet sau pachete cu zece flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte manipulări

Nu utilizați materiale care prezintă semne de precipitare sau orice alte particule.

Trebuie avută prudență la manipularea dispersiei lipozomale pegilate Caelyx. Este necesară folosirea mănușilor. Dacă Caelyx pegylated liposomal intră în contact cu pielea sau mucoasa, spălați imediat și bine cu apă și săpun. Caelyx pegylated liposomal trebuie manipulat și eliminat într-un mod compatibil cu cel al altor medicamente anticanceroase, în conformitate cu cerințele locale.

Determinați doza de Caelyx pegylated lipozomal care trebuie administrată (pe baza dozei recomandate și a suprafeței corporale a pacientului). Luați volumul corespunzător de Caelyx pegylated lipozomal într-o seringă sterilă. Tehnica aseptică trebuie respectată cu strictețe, deoarece în Caelyx lipozomalul pegilat nu este prezent niciun conservant sau agent bacteriostatic. Înainte de administrare, doza adecvată de Caelyx lipozomal pegilat trebuie diluată în soluție de glucoză 5% (50 mg/ml) pentru perfuzie. Pentru doze < 90 mg, se diluează Caelyx pegylated lipozomal în 250 ml, iar pentru doze ≥ 90 mg, se diluează Caelyx pegylated lipozomal în 500 ml. Acesta poate fi infuzat timp de 60 sau 90 de minute, așa cum este detaliat în 4.2.

Utilizarea oricărui alt diluant decât soluția de glucoză 5% (50 mg/ml) pentru perfuzie sau prezența oricărui agent bacteriostatic, cum ar fi alcoolul benzilic, poate provoca precipitarea lipozomalului pegilat Caelyx.

Se recomandă ca linia de perfuzie lipozomală pegilată Caelyx să fie conectată prin portul lateral al unei perfuzii intravenoase de glucoză 5% (50 mg/ml). Perfuzia poate fi administrată printr-o venă periferică. Nu utilizați cu filtre în linie.

---

## 7. Deținătorul autorizației de introducere pe piață

Baxter Healthcare Limited

Calea Caxton

Thetford

Norfolk

IP24 3SE

Regatul Unit

**8. Numărul(e) autorizației de introducere pe piață**

PLGB 00116/0255


**9. Data primei autorizații/reînnoire a autorizației**

Date of first authorisation: 21 June 1996

Date of latest renewal: 19 May 2006

**10. Date of revision of the text**

09 August 2021

- [Report Side Eect \(/emc/report-an-adverse-event\)](/emc/report-an-adverse-event)
- [Related Medicines](#)
  - [Same active ingredients \(/emc/search?q=%22doxorubicin%20hydrochloride%22\)](/emc/search?q=%22doxorubicin%20hydrochloride%22)
  - [Same company \(/emc/company/65\)](/emc/company/65)
- [Bookmark](#)
-  [Email](#)

Last updated on emc: 27 Sep 2021

- [View changes](#)
- [Print \(/emc/product/12931/smpc/print\)](/emc/product/12931/smpc/print)

**Company contact details**

Baxter Healthcare Ltd

**Address**

Caxton Way, Thetford, Norfolk, IP24 3SE, UK

**Fax**

+ 44 (0)1635 206071

**Medical Information e-mail**[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)**Medical Information Direct Line**

+ 44 (0)1635 206345

**Fax cu informații medicale**

+ 44 (0)1635 206071

Contactați-ne (/emc/contact-us)

Linkuri (/emc/links)

Accesibilitate (/emc/accessibility)

Politica legală și de confidențialitate (/emc/privacy-policy-and-legal)

Setări cookie

Glosar (/emc/glossary) Harta

site-ului (/emc/site-map)



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