

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de Caelyx pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pégylée.

Caelyx pegylated liposomal, une formulation liposomale, est composé de chlorhydrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes comprenant en surface du méthoxypolyéthylène glycol (MPEG). Ce procédé est connu sous le nom de pégylation et protège les liposomes d'une détection par le système phagocytaire mononucléaire (SPM), ce qui augmente leur durée de présence dans le sang.

Excipients à effet notoire :

Contient phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja (à partir de soja), voir rubrique 4. 3. Ce médicament contient moins de 1 mmol sodium (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

La suspension est stérile, translucide et rouge.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Caelyx pegylated liposomal est indiqué :

- En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.
- Dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
- Dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues.

Caelyx pegylated liposomal peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Caelyx pegylated liposomal doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.

Caelyx pegylated liposomal présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

Posologie

Cancer du sein/Cancer de l'ovaire

Caelyx pegylated liposomal est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient.

Myélome multiple

Caelyx pegylated liposomal est administré à 30 mg/m² au 4^{ème} jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures.

SK associé au SIDA

Caelyx pegylated liposomal est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.

Pour tous les patients

Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8), interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.

Recommandations pour la modification de dose de Caelyx pegylated liposomal

Pour prendre en charge les effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose peut être réduite ou retardée. Des recommandations pour la modification de dose de Caelyx pegylated liposomal secondaire à ces effets indésirables sont fournies dans les tableaux ci-dessous. Les grades de toxicité dans ces tableaux sont définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Les tableaux pour l'EPP (Tableau 1) et la stomatite (Tableau 2) fournissent le schéma thérapeutique suivi pour la modification de dose lors des études cliniques dans le traitement du cancer du sein ou de l'ovaire (modification du cycle de traitement recommandé de 4 semaines) : si ces toxicités surviennent chez les patients ayant un SK associé au SIDA, le cycle de traitement recommandé de 2 à 3 semaines peut être modifié d'une manière similaire.

Le tableau de la toxicité hématologique (Tableau 3) fournit le schéma thérapeutique suivi pour la modification de dose lors des études cliniques uniquement dans le traitement du cancer du sein ou de l'ovaire. La modification de dose chez les patients ayant un SK-SIDA est présentée dans la rubrique 4.8.

Tableau 1. Erythrodysesthésie palmo-plantaire

	Semaine après la précédente dose de Caelyx pegylated liposomal		
Grade de la toxicité lors de l'évaluation	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6

Grade 1 (érythème modéré, gonflement, ou desquamation n'interférant pas avec les activités quotidiennes)	Réadministrer sauf quand le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Réadministrer sauf quand le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines
Grade 2 (érythème, desquamation, ou gonflement, interférant avec, mais sans empêcher les activités physiques normales ; petites ampoules ou ulcérations de moins de 2 cm de diamètre)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines
Grade 3 (ampoule, ulcération, ou gonflement interférant avec la marche ou les activités quotidiennes normales ; ne peut pas porter des vêtements habituels)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient
Grade 4 (processus diffus ou local entraînant des complications infectieuses, ou un alitement ou une hospitalisation)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient

Tableau 2. Stomatite

Grade de la toxicité lors de l'évaluation	Semaine après la précédente dose de Celyx pegylated liposomal		
	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Grade 1 (ulcères non douloureux, érythème, ou douleur faible)	Réadministrer sauf quand le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Réadministrer sauf quand le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines ou exclure le patient selon l'évaluation du médecin

Grade 2 (érythème douloureux, œdème, ou ulcères, mais peut manger)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines ou exclure le patient selon l'évaluation du médecin
Grade 3 (érythème douloureux, œdème, ou ulcères, mais ne peut pas manger)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient
Grade 4 (nécessite une alimentation parentérale ou entérale)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient

Tableau 3. Toxicité hématologique (PN ou plaquettes) – prise en charge des patients avec cancer du sein ou de l’ovaire

GRADE	PN	PLAQUETTES	MODIFICATION
Grade 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Poursuivre le traitement sans diminution de dose.
Grade 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Attendre jusqu’à PN ≥ 1 500 et plaquettes ≥ 75 000 ; réadministrer sans diminution de dose.
Grade 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Attendre jusqu’à PN ≥ 1 500 et plaquettes ≥ 75 000 ; réadministrer sans diminution de dose.
Grade 4	< 500	< 25 000	Attendre jusqu’à PN ≥ 1 500 et plaquettes ≥ 75 000 ; diminuer la dose de 25 % ou continuer la dose complète avec un apport en facteur de croissance.

Pour les patients atteints de myélome multiple traités par Caelyx pegylated liposomal en association avec le bortézomib qui présentent une EPP ou une stomatite, la dose de Caelyx pegylated liposomal doit être modifiée comme décrit dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessus, respectivement. Le tableau 4 ci-dessous fournit le schéma thérapeutique suivi pour les autres modifications de dose lors des études cliniques dans le traitement du myélome multiple chez les patients recevant Caelyx pegylated liposomal en association avec le bortézomib. Pour plus de détails sur le mode d'administration et les ajustements de dose du bortézomib, voir le RCP du bortézomib.

Tableau 4. Ajustements de dose pour le traitement par l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib - patients avec myélome multiple

Etat du patient	Caelyx pegylated liposomal	Bortézomib
Fièvre ≥ 38°C et Taux de PN < 1 000/mm ³	Ne pas administrer dans ce cycle si avant J4 ; si après J4, réduire la prochaine dose de 25 %.	Réduire la prochaine dose de 25 %.

Quel que soit le jour d'administration du traitement après le 1 ^{er} jour (J1) de chaque cycle : Plaquettes < 25 000/mm ³ Hémoglobine < 8 g/dl PN < 500/mm ³	Ne pas administrer dans ce cycle si avant J4 ; si après J4, réduire la prochaine dose de 25 % dans les cycles suivants si le bortézomib est réduit pour toxicité hématologique.*	Ne pas administrer ; si 2 doses ou plus sont omises dans un cycle, réduire la dose de 25 % dans les cycles suivants.
Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 liée au traitement	Ne pas administrer jusqu'au retour à un grade < 2 et réduire la dose de 25 % pour toutes les administrations suivantes.	Ne pas administrer jusqu'au retour à un grade < 2 et réduire la dose de 25 % pour toutes les administrations suivantes.
Douleur neuropathique ou neuropathie périphérique	Ne pas ajuster la dose.	Voir le RCP du bortézomib.

* pour plus d'informations sur l'administration et les ajustements de dose du bortézomib, voir le RCP du bortézomib

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal déterminés chez un faible nombre de patients avec des taux de bilirubine totale élevés ne diffèrent pas de ceux des patients avec une bilirubine totale normale ; cependant, tant que plus d'expérience n'a pas été recueillie, la posologie de Caelyx pegylated liposomal chez des patients ayant une fonction hépatique altérée doit être diminuée, basé sur l'expérience des études cliniques dans le cancer du sein et de l'ovaire : à l'initiation du traitement, si la bilirubine est entre 1,2 – 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 25 %. Si la bilirubine est > 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 50 %. Si le patient tolère la première dose sans augmentation de la bilirubine sérique ou des enzymes hépatiques, la dose du cycle 2 peut être augmentée au niveau de dose suivant, c'est-à-dire, si elle était réduite de 25 % pour la première dose, augmenter à une dose complète pour le cycle 2 ; si elle était réduite de 50 % pour la première dose, augmenter à 75 % de la dose complète pour le cycle 2. La posologie peut être augmentée à la dose complète pour les cycles suivants si elle est tolérée. Caelyx pegylated liposomal peut être administré chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation associée de la bilirubine et des enzymes hépatiques jusqu'à 4 x la limite supérieure normale. Avant l'administration de Caelyx pegylated liposomal, évaluer la fonction hépatique en utilisant des tests de laboratoire cliniques conventionnels tels que ASAT/ALAT, phosphatase alcaline, et bilirubine.

Insuffisance rénale

La doxorubicine étant métabolisée par le foie et excrétée dans la bile, aucune modification de la posologie ne devrait être nécessaire. Les données pharmacocinétiques de population (clairance de la créatinine testée sur l'intervalle de 30 – 156 ml/min) démontrent que la clairance de Caelyx pegylated liposomal n'est pas influencée par la fonction rénale. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Patients splénectomisés avec un SK associé au SIDA

En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx pegylated liposomal n'est pas recommandé.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées

L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21 – 75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal.

Mode d'administration

Caelyx pegylated liposomal est administré par perfusion intraveineuse. Pour toute instruction supplémentaire concernant la préparation et les précautions particulières lors de la manipulation, voir rubrique 6.6.

Ne jamais administrer Caelyx pegylated liposomal sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6).

Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx pegylated liposomal dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx pegylated liposomal dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Cancer du sein/Cancer de l'ovaire/Myélome multiple

Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx pegylated liposomal peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.

Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante :

5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de 90 minutes.

SK associé au SIDA

La dose de Caelyx pegylated liposomal est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'arachide ou soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être utilisé pour traiter le SK associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou systémique par l'interféron alpha.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte tenu des différences entre le profil pharmacocinétique et les schémas de doses, Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être remplacé par d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.

Toxicité cardiaque

Il est recommandé que tous les patients traités par Caelyx pegylated liposomal soient soumis à une surveillance de l'ECG de façon régulière et fréquente. Des modifications transitoires de l'ECG telles un aplatissement de l'onde T, un sous-décalage du segment S-T et des arythmies bénignes, ne justifient pas l'interruption du traitement par Caelyx pegylated liposomal. En revanche, une réduction du complexe QRS est considérée comme plus significative d'une cardiotoxicité. Dans ce cas, le test de référence des atteintes myocardiques par les anthracyclines, c'est-à-dire la biopsie endomyocardique, doit être envisagé.

De manière plus spécifique que par l'ECG, la fonction cardiaque peut être évaluée et surveillée par la mesure de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche par échographie ou, de préférence, par angiographie multiplane (MUGA). Ces tests doivent être pratiqués régulièrement avant le début du traitement par Caelyx pegylated liposomal et répétés périodiquement pendant le traitement.

L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est requise avant chaque nouvelle administration de Caelyx pegylated liposomal lorsque la dose cumulée individuelle d'anthracycline excède 450 mg/m².

Les tests et méthodes de surveillance de la fonction cardiaque mentionnés ci-dessus relatifs au suivi d'un traitement par les anthracyclines doivent être utilisés dans l'ordre suivant : ECG, mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, biopsie endomyocardique. Si l'un de ces tests révèle une atteinte cardiaque possible par Caelyx pegylated liposomal, il convient de mettre soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque d'une atteinte myocardique.

Chez les patients ayant une pathologie cardiaque nécessitant un traitement, n'administrer Caelyx pegylated liposomal que lorsque le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque encouru.

Prendre des précautions chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque et traités par Caelyx pegylated liposomal.

Lorsqu'une cardiomyopathie est suspectée, c'est-à-dire que la fraction d'éjection ventriculaire gauche a diminué de façon substantielle par rapport aux valeurs de pré-traitement, et/ou que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est plus basse que la valeur pronostique attendue (par exemple < 45 %), une biopsie endomyocardique est à envisager et il convient de mettre soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque de provoquer une lésion cardiaque irréversible.

Une insuffisance cardiaque congestive due à une cardiomyopathie peut survenir brutalement, sans modification préalable de l'ECG, et peut aussi s'observer plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Des précautions doivent être prises chez les patients ayant déjà reçu d'autres anthracyclines. La dose totale de chlorhydrate de doxorubicine doit également prendre en compte tout traitement préalable (ou concomitant) par des composés cardiotoxiques tels que d'autres anthracyclines/anthraquinones ou par exemple le 5-fluorouracile. La toxicité cardiaque peut également survenir pour des doses cumulées d'anthracycline inférieures à 450 mg/m² chez les patients avec une irradiation médiastinale préalable ou chez ceux recevant un traitement concomitant par cyclophosphamide.

Le profil de tolérance cardiaque du dosage recommandé dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m²) est similaire au profil du dosage de 20 mg/m² chez les patients ayant un SK-SIDA (voir rubrique 4.8).

Myélosuppression

De nombreux patients traités par Caelyx pegylated liposomal présentent une myélosuppression avant traitement due à des facteurs tels que leur infection préexistante par le VIH ou les nombreux traitements associés ou préalables, ou des tumeurs impliquant la moelle osseuse. Dans une étude clinique pivot chez des patients avec un cancer ovarien traité avec une dose de 50 mg/m², la myélosuppression était généralement faible à modérée, réversible, et n'était pas associée à des épisodes d'infection neutropénique ou de septicémie. De plus, dans une étude clinique contrôlée de Caelyx pegylated liposomal vs. topotécan, l'incidence de la septicémie liée au traitement était substantiellement plus faible chez les patients avec cancer ovarien traités par Caelyx pegylated liposomal comparée au groupe de traitement topotécan. De même chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique recevant Caelyx pegylated liposomal en première ligne, une faible incidence de myélosuppression a été observée. Contrairement à l'expérience chez les patients avec cancer du sein ou de l'ovaire, la myélosuppression semble être l'effet indésirable dose-limitant chez les patients avec SK-SIDA (voir rubrique 4.8). En raison du risque potentiel de myélosuppression, des numérations formule sanguine/plaquettes doivent être pratiquées fréquemment pendant la durée du traitement par Caelyx pegylated liposomal et, au minimum, avant chaque administration de Caelyx pegylated liposomal.

Une myélosuppression sévère et persistante peut entraîner une surinfection ou des hémorragies.

D'après les études cliniques contrôlées chez les patients avec SK-SIDA versus l'association bléomycine/vincristine, il semble que les infections opportunistes soient plus fréquentes lors du traitement par Caelyx pegylated liposomal. Patients et médecins doivent être informés de cette plus grande incidence et prendre les mesures nécessaires.

Hémopathies malignes secondaires

Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique.

Tumeurs secondaires de la cavité buccale

De très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez les patients exposés à Caelyx pegylated liposomal durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de Caelyx pegylated liposomal supérieure à 720 mg/m². Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été diagnostiqués à la fois en cours de traitement par Caelyx pegylated liposomal et jusqu'à 6 ans après la dernière dose. Les patients doivent être examinés à intervalles réguliers à la recherche d'ulcération de la cavité buccale ou de toute gêne buccale qui pourrait indiquer un cancer secondaire de la cavité buccale.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions sérieuses et engageant parfois le pronostic vital liées à la perfusion, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactoïde, avec des symptômes tels que asthme, bouffée de chaleur, rash urticarien, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème de la face, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension pouvant survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de Caelyx pegylated liposomal. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées (voir rubrique 4.8). Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel résout habituellement ces symptômes. Cependant, les médicaments traitant ces symptômes (par exemple anti-histaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants), ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Chez la plupart des patients le traitement peut être poursuivi après la disparition de tous les symptômes, sans réapparition. Les réactions liées à la perfusion réapparaissent rarement après le premier cycle de traitement. Afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse inférieure ou égale à 1 mg/minute (voir rubrique 4.2).

Patients diabétiques

A noter que chaque flacon de Caelyx pegylated liposomal contient du saccharose et est administré dans du glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Pour les événements indésirables fréquents ayant nécessité une modification des doses ou un arrêt de l'administration, voir rubrique 4.8.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Caelyx pegylated liposomal, bien que des études de phase II en association avec des agents de chimiothérapie conventionnels ont été conduites chez des patients avec des tumeurs gynécologiques. Prendre des précautions lors de l'utilisation concomitante de médicaments connus pour leur interaction avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Caelyx pegylated liposomal, comme d'autres spécialités à base de chlorhydrate de doxorubicine, peut potentialiser la toxicité d'autres médicaments anticancéreux. Pendant les études cliniques chez les patients avec tumeur solide (comprenant les sous-groupes cancer du sein et de l'ovaire) qui ont reçu simultanément du cyclophosphamide ou des taxanes, aucune nouvelle toxicité additive n'a été notée. Chez les patients avec SIDA, une aggravation des cystites hémorragiques induites par le cyclophosphamide et une augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine ont été rapportées avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Toute association avec d'autres

agents cytotoxiques, en particulier les agents myélotoxiques, doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le chlorhydrate de doxorubicine est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse si elles, ou leur partenaire, sont traitées par Caelyx pegylated liposomal et dans les six mois suivant la fin du traitement par Caelyx pegylated liposomal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne dispose pas de données sur l'excrétion de Caelyx pegylated liposomal dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, comprenant les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la potentialité d'effets indésirables sérieux chez l'enfant allaité, les femmes doivent donc interrompre l'allaitement avant de débiter le traitement par Caelyx pegylated liposomal. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.

Fertilité

L'effet du chlorhydrate de doxorubicine sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Caelyx pegylated liposomal n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors des études cliniques effectuées à ce jour, étourdissements et somnolence ont quelquefois été associés à la prise de Caelyx pegylated liposomal (< 5 %). Les patients présentant ces troubles doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques réalisées dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m² toutes les 4 semaines), l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP). L'incidence globale d'EPP rapportée était de 44,0 %-46,1 %. Ces effets étaient généralement légers, les cas sévères (grade 3) sont rapportés dans 17 %-19,5 % des cas. L'incidence des cas affectant le pronostic vital (grade 4) était inférieure à 1 %. Les EPP ont peu fréquemment conduit à un arrêt définitif du traitement (3,7 %-7,0 %). L'EPP est caractérisée par une éruption cutanée douloureuse maculo-érythémateuse. Cet effet apparaît généralement après deux ou trois cycles de traitement. Une amélioration survient habituellement en une à deux semaines, et dans certains cas, la disparition complète des symptômes peut prendre jusqu'à 4 semaines voire plus. De la pyridoxine à la dose de 50-150 mg par jour associée à des corticoïdes a été utilisée pour la prophylaxie et le traitement de l'EPP, toutefois ce traitement n'a pas été évalué pendant les études de phase III. Afin de prévenir et traiter l'EPP, les patients peuvent effectuer des bains d'eau froide (applications, bains ou natation), ceci afin de maintenir au froid les pieds et les mains en évitant l'exposition à la chaleur et l'eau chaude. Toute compression des extrémités doit être évitée (pas de chaussettes, de gants ou de chaussures trop serrées). L'EPP semble principalement liée au schéma thérapeutique et peut être réduite en espaçant l'intervalle de dose de 1 à 2 semaines supplémentaires (voir rubrique 4.2). Cependant, chez certains patients cette réaction peut être sévère et invalidante et nécessiter l'arrêt du traitement. Les autres effets les plus fréquemment rapportés dans les sous-groupes cancer du sein ou de l'ovaire étaient stomatites/mucites et nausées, alors que dans le sous-groupe SK-SIDA (20 mg/m² toutes les 2 semaines) il s'agissait de myélosuppressions (surtout leucopénies) (voir SK-SIDA). Une

EPP a été rapportée chez 16 % des patients atteints de myélome multiple traités par l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib. Une EPP de grade 3 a été rapportée chez 5 % des patients. Aucune EPP de grade 4 n'a été rapportée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus pendant le traitement et imputés à celui-ci) sous l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib étaient les suivants : nausées (40 %), diarrhée (35 %), neutropénie (33 %), thrombopénie (29 %), vomissements (28 %), fatigue (27 %) et constipation (22 %).

Cancer du sein

Lors d'une étude clinique de phase III (I97-328), 509 patients avec un cancer du sein avancé n'ayant pas reçu de chimiothérapie préalable pour leur maladie métastatique, ont été traités par Caelyx pegylated liposomal (n=254) à la dose de 50 mg/m² toutes les 4 semaines ou par doxorubicine (n=255) à la dose de 60 mg/m² toutes les 3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents ont été plus souvent rapportés dans le sous-groupe doxorubicine que dans le sous-groupe Caelyx pegylated liposomal : nausée (53 % vs. 37 % ; grade 3/4 5 % vs. 3 %), vomissement (31 % vs. 19 % ; grade 3/4 4 % vs. < 1 %), alopecie quelle que soit la sévérité (66 % vs. 20 %), alopecie significative (54 % vs. 7 %) et neutropénie (10 % vs. 4 % ; grade 3/4 8 % vs. 2 %).

Mucites (23 % vs. 13 % ; grade 3/4 4 % vs. 2 %) et stomatites (22 % vs. 15 % ; grade 3/4 5 % vs. 2 %) ont été rapportées plus fréquemment avec Caelyx pegylated liposomal qu'avec doxorubicine. La durée moyenne de l'effet indésirable sévère (grade 3/4) le plus fréquent dans les deux groupes était inférieure ou égale à 30 jours. Voir Tableau 5 pour la liste complète des effets indésirables rapportés chez les patients traités par Caelyx pegylated liposomal.

L'incidence des effets hématologiques mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) était < 1,0 % et une septicémie était rapportée chez 1 % des patients. Un apport en facteur de croissance ou une transfusion a été nécessaire chez respectivement 5,1 % et 5,5 % des patients (voir rubrique 4.2).

Des anomalies biologiques de la fonction hépatique cliniquement significatives (grade 3 et 4) avec élévation de la bilirubine totale, ASAT et ALAT ont été rapportées chez respectivement 2,4 %, 1,6 % et < 1 % des patients du groupe Caelyx pegylated liposomal. Aucune élévation de la créatinine sérique cliniquement significative n'a été rapportée.

Tableau 5. Effets indésirables liés au traitement et rapportés dans les études cliniques dans le cancer du sein (50 mg/m² toutes les 4 semaines) (patients traités par Caelyx pegylated liposomal) par sévérité, classe de systèmes d'organes et termes préférentiels MedDRA
Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

El par localisation corporelle	Cancer du sein Toutes sévérités n=254 (≥ 5 %)	Cancer du sein Grades 3/4 n=254 (≥ 5 %)	Cancer du sein n=404 (1-5 %) Non précédemment rapportés dans les études cliniques
Infections et infestations			
Fréquent	Pharyngite		Folliculite, infection fongique, bouton de fièvre (non herpétique), infection du tractus respiratoire supérieur
Peu fréquent		Pharyngite	
Affections hématologiques et du système lymphatique			

Fréquent	Leucopénie, anémie, neutropénie, thrombopénie	Leucopénie, anémie	Thrombocythémie
Peu fréquent		Neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Anorexie		
Fréquent		Anorexie	
Affections du système nerveux			
Fréquent	Paresthésie	Paresthésie	Neuropathie périphérique
Peu fréquent	Somnolence		
Affections oculaires			
Fréquent			Larmoiement, vision trouble
Affections cardiaques			
Fréquent			Arythmie ventriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Fréquent			Epistaxis
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Nausée, stomatite, vomissement		
Fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, ulcération buccale	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, stomatite	Douleur buccale
Peu fréquent		Ulcération buccale, constipation, vomissement	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	EPP*, alopecie, rash	EPP*	
Fréquent	Peau sèche, décoloration de la peau, pigmentation anormale, érythème	Rash	Eruption bulleuse, dermatite, rash érythémateux, anomalies des ongles, peau squameuse
Peu fréquent		Pigmentation anormale, érythème	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Fréquent			Crampes musculaires au niveau des jambes, douleur osseuse, douleur musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein			
Fréquent			Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			

Très fréquent	Asthénie, fatigue, mucite		
Fréquent	Faiblesse, fièvre, douleur	Asthénie, mucite	Œdème, œdème des membres inférieurs
Peu fréquent		Fatigue, faiblesse, douleur	

* érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome mains pieds).

Cancer de l’ovaire

512 patientes avec un cancer de l’ovaire (sous-groupe parmi 876 patients ayant une tumeur solide) ont été traitées avec Caelyx pegylated liposomal à la dose de 50 mg/m² au cours des études cliniques. Voir Tableau 6 pour les effets indésirables rapportés chez les patients traités par Caelyx pegylated liposomal.

Tableau 6. Effets indésirables liés au traitement et rapportés dans les études cliniques dans le cancer de l’ovaire (50 mg/m² toutes les 4 semaines) (patients traités par Caelyx pegylated liposomal) par sévérité, classe de systèmes d’organes et termes préférentiels MedDRA

Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

EI par localisation corporelle	Cancer de l’ovaire Toutes sévérités n=512 (≥ 5 %)	Cancer de l’ovaire Grades 3/4 n=512 (≥ 5 %)	Cancer de l’ovaire n=512 (1-5 %)
Infections et infestations			
Fréquent	Pharyngite		Infection, candidose orale, zona, infection du tractus urinaire
Peu fréquent		Pharyngite	
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Leucopénie, anémie, neutropénie, thrombopénie	Neutropénie	
Fréquent		Leucopénie, anémie, thrombopénie	Anémie hypochrome
Affections du système immunitaire			
Fréquent			Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Anorexie		
Fréquent			Déshydratation, cachexie
Peu fréquent		Anorexie	
Affections psychiatriques			
Fréquent			Anxiété, dépression, insomnie
Affections du système nerveux			

Fréquent	Paresthésie, somnolence		Céphalée, étourdissement, neuropathie, hypertonie
Peu fréquent		Paresthésie, somnolence	
Affections oculaires			
Fréquent			Conjonctivite
Affections cardiaques			
Fréquent			Trouble cardio-vasculaire
Affections vasculaires			
Fréquent			Vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Fréquent			Dyspnée, augmentation de la toux
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement		
Fréquent	Douleur abdominale, dyspepsie, ulcération buccale	Nausée, stomatite, vomissement, douleur abdominale, diarrhée	Ulcération buccale, œsophagite, nausée et vomissement, gastrite, dysphagie, bouche sèche, flatulence, gingivite, altération du goût
Peu fréquent		Constipation, dyspepsie, ulcération buccale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	EPP*, alopecie, rash	EPP*	
Fréquent	Peau sèche, décoloration de la peau	Alopecie, rash	Rash vésiculo-bulleux, prurit, dermatite exfoliative, trouble cutané, rash maculo-papuleux, sueurs, acné, ulcération cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Fréquent			Douleur dorsale, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires			
Fréquent			Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein			
Fréquent			Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			

Très fréquent	Asthénie, lésion des muqueuses		
Fréquent	Fièvre, douleur	Asthénie, lésion des muqueuses, douleur	Frissons, douleur thoracique, malaise, œdème périphérique
Peu fréquent		Fièvre	
Investigations			
Fréquent			Perte de poids

* érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome mains pieds).

La myélosuppression était généralement légère ou modérée et gérable. La septicémie liée à la leucopénie a été rarement observée (< 1 %). Le recours à un facteur de croissance a été rarement nécessaire (< 5 %) et le recours à la transfusion a été nécessaire chez approximativement 15 % des patients (voir rubrique 4.2).

Dans un sous-groupe de 410 patientes avec un cancer de l’ovaire, les anomalies de laboratoire cliniquement significatives pendant les études cliniques avec Caelyx pegylated liposomal comprenaient des augmentations de la bilirubine totale (habituellement chez les patientes avec des métastases hépatiques) (5 %) et des taux de créatinine sérique (5 %). Les augmentations des ASAT étaient rapportées moins fréquemment (< 1 %).

Patients ayant une tumeur solide : dans une large cohorte de 929 patients ayant des tumeurs solides (comprenant le cancer du sein et le cancer de l’ovaire) majoritairement traités à la dose de 50 mg/m² toutes les 4 semaines, le profil de tolérance et l’incidence des effets indésirables sont comparables à ceux des patients traités dans les études pivot dans le cancer du sein et le cancer de l’ovaire.

Myélome multiple

Dans un essai clinique de phase III, sur 646 patients atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur, 318 patients ont été traités par l'association de Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m², en perfusion intraveineuse d'une heure administrée le 4^{ème} jour après le bortézomib qui est administré à 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11, toutes les trois semaines ou par le bortézomib en monothérapie. Voir le Tableau 7 pour les événements indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients traités par l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib.

Neutropénie, thrombopénie, et anémie étaient les événements hématologiques les plus fréquemment rapportés avec l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib et avec le bortézomib en monothérapie. L'incidence des neutropénies de grade 3 et 4 était plus élevée dans le groupe recevant l'association thérapeutique que dans le groupe recevant la monothérapie (28 % vs. 14 %). L'incidence des thrombopénies de grade 3 et 4 était plus élevée dans le groupe recevant l'association thérapeutique que dans le groupe recevant la monothérapie (22 % vs. 14 %). L'incidence de l'anémie était similaire dans les deux groupes (7 % vs. 5 %).

La stomatite a été rapportée plus fréquemment dans le groupe recevant l'association thérapeutique (16 %) que dans le groupe recevant la monothérapie (3 %), et la plupart des cas avaient une sévérité de grade 2 ou moindre. Une stomatite de grade 3 a été rapportée chez 2 % des patients dans le groupe recevant l'association thérapeutique. Aucune stomatite de grade 4 n'a été rapportée.

Des nausées et des vomissements ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant l'association thérapeutique (40 % et 28 %) que dans le groupe recevant la monothérapie (32 % et 15 %) et avaient principalement une sévérité de grade 1 et 2.

L'arrêt de l'administration d'un ou des deux agents, pour cause d'événements indésirables a concerné 38 % des patients. Les événements indésirables fréquents ayant conduit à l'arrêt de l'administration du bortézomib et de Caelyx pegylated liposomal comprenaient : EPP, névralgie, neuropathie

périphérique, neuropathie sensitive périphérique, thrombopénie, baisse de la fraction d'éjection, et fatigue.

Tableau 7. Effets indésirables liés au traitement rapportés lors des essais cliniques dans le myélome multiple (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² en association avec le bortézomib toutes les 3 semaines) par sévérité, classe de systèmes d'organes et termes préférentiels MedDRA

Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

EI par localisation corporelle	Toutes sévérités n=318 (≥ 5 %)	Grades 3/4** n=318 (≥ 5 %)	Toutes sévérités n=318 (1-5 %)
Infections et infestations			
Fréquent	Herpes simplex, zona	Zona	Pneumonie, rhino-pharyngite, infection du tractus respiratoire supérieur, candidose orale
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Anémie, neutropénie, thrombopénie	Neutropénie, thrombopénie	
Fréquent	Leucopénie	Anémie, leucopénie	Neutropénie fébrile, lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Anorexie		
Fréquent	Diminution de l'appétit	Anorexie	Déshydratation, hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypocalcémie
Peu fréquent		Diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques			
Fréquent	Insomnie		Anxiété

Affections du système nerveux			
Très fréquent	Neuropathie périphérique sensitive, névralgie, céphalées		
Fréquent	Neuropathie périphérique, neuropathie, paresthésie, polyneuropathie, étourdissements, dysgueusie	Névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie	Léthargie, hypoesthésie, syncope, dysesthésie
Peu fréquent		Céphalées, neuropathie périphérique sensitive, paresthésie, étourdissements	
Affections oculaires			
Fréquent			Conjonctivite
Affections vasculaires			
Fréquent			Hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, hypertension, phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Fréquent	Dyspnée		Toux, épistaxis, dyspnée d'effort
Peu fréquent		Dyspnée	
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Nausées, diarrhée, vomissement, constipation, stomatite		
Fréquent	Douleur abdominale, dyspepsie	Nausées, diarrhée, vomissement, stomatite	Douleur abdominale haute, ulcération buccale, bouche sèche, dysphagie, stomatite aphteuse
Peu fréquent		Constipation, douleur abdominale, dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	EPP*, rash		
Fréquent	Peau sèche	EPP*	Prurit, éruption papuleuse, dermatite allergique, érythème, hyperpigmentation cutanée, pétéchie, alopecie, éruption médicamenteuse
Peu fréquent		Rash	

Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Fréquent	Douleur aux extrémités		Arthralgies, myalgies, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique thoracique
Affections des organes de reproduction et du sein			
Fréquent			Erythème du scrotum
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Asthénie, fatigue, fièvre		Œdème périphérique, frissons, syndrome pseudo-grippal, malaise, hyperthermie
Fréquent		Asthénie, fatigue	
Peu fréquent		Fièvre	
Investigations			
Fréquent	Perte de poids		Augmentation des taux d'ASAT (aspartate aminotransférase), baisse de la fraction d'éjection, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation des taux d'ALAT (alanine aminotransférase)

* Erythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome mains pieds).

** Les événements indésirables de grade 3/4 sont basés sur les termes d'événement indésirable de toutes sévérités avec une fréquence globale $\geq 5\%$ (voir la liste des événements indésirables dans la première colonne).

SK associé au SIDA

Les études cliniques chez des patients avec SK-SIDA traités à la dose de 20 mg/m² de Caelyx pegylated liposomal, montrent que l'effet indésirable le plus fréquemment observé considéré comme lié à Caelyx pegylated liposomal est la myélosuppression survenant très fréquemment (chez environ la moitié des patients).

La leucopénie est l'effet indésirable le plus souvent observé avec Caelyx pegylated liposomal, dans cette population ; neutropénie, anémie et thrombopénie ont été observées. Ces effets peuvent survenir dès le début du traitement. La toxicité hématologique peut imposer une réduction des doses ou l'arrêt ou le report du traitement. Interrompre temporairement le traitement par Caelyx pegylated liposomal chez les patients dont le taux de polynucléaires neutrophiles est $< 1\ 000/\text{mm}^3$ et/ou le taux des plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$. Des facteurs de croissance G-CSF (ou GM-CSF) peuvent être prescrits comme traitement complémentaire pour améliorer la numération lorsque le taux des polynucléaires neutrophiles est $< 1\ 000/\text{mm}^3$ lors des cycles suivants. La toxicité hématologique des patients avec cancer ovarien est moins sévère que celle du groupe SK-SIDA (voir ci-dessus la rubrique pour les patients avec cancer ovarien).

Des effets indésirables respiratoires ont été fréquemment observés au cours des études cliniques avec Caelyx pegylated liposomal et peuvent être liés à des infections opportunistes (IO) chez les patients atteints du SIDA. Les infections opportunistes sont observées dans le sarcome de Kaposi après administration de Caelyx pegylated liposomal et sont couramment observées chez la plupart des patients atteints d'une immunodéficience liée au VIH. Les IO les plus souvent observées dans les

études cliniques furent les candidoses, les infections à cytomégalo virus, à *herpes simplex*, les pneumopathies à *Pneumocystis carinii* et les infections à *Mycobacterium avium complex*.

Tableau 8. Effets indésirables observés chez les patients avec SK associé au SIDA selon les catégories de fréquence CIOMS III
Très fréquent ($\geq 1/10$); Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Infections et infestations	
fréquent	candidose orale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
très fréquent	neutropénie, anémie, leucopénie
fréquent	thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquent	anorexie
Affections psychiatriques	
peu fréquent	confusion
Affections du système nerveux	
fréquent	sensations vertigineuses
peu fréquent	paresthésie
Affections oculaires	
fréquent	rétinite
Affections vasculaires	
fréquent	vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
fréquent	dyspnée
Affections gastro-intestinales	
très fréquent	nausées
fréquent	diarrhée, stomatite, vomissement, ulcération buccale, douleur abdominale, glossite, constipation, nausées et vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
fréquent	alopécie, rash
peu fréquent	érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
fréquent	asthénie, fièvre, réactions aiguës liées à la perfusion
Investigations	
fréquent	perte de poids

Les autres effets indésirables moins souvent observés (< 5 %) comprenaient des réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques. Depuis la mise sur marché, une éruption bulleuse a été rarement rapportée au sein de cette population.

Des tests anormaux de la fonction hépatique cliniquement significatifs telles qu'augmentations des phosphatases alcalines, des ASAT et de la bilirubine sans doute liées à la maladie sous-jacente et non au Caelyx pegylated liposomal, sont fréquemment survenues ($\geq 5\%$). Une baisse de l'hémoglobine et du taux des plaquettes a été moins souvent observée (< 5 %). Une septicémie liée à la leucopénie est rarement observée (< 1 %). Quelques-unes de ces anomalies peuvent avoir été liées à l'infection sous-jacente par le VIH et non au Caelyx pegylated liposomal.

Tous les patients

Sur 929 patients avec tumeurs solides, 100 (10,8 %) ont eu pendant le traitement avec Caelyx pegylated liposomal une réaction associée à la perfusion définie suivant la terminologie de Costart :

réaction allergique, réaction anaphylactoïde, asthme, œdème de la face, hypotension, vasodilatation, urticaire, douleur dorsale, douleur thoracique, frissons, fièvre, hypertension, tachycardie, dyspepsie, nausées, étourdissements, dyspnée, pharyngite, rash, prurit, sueurs, réaction au point d'injection et interaction médicamenteuse. L'arrêt définitif du traitement est survenu de façon peu fréquente chez 2 % des patients. Un taux similaire de réactions à la perfusion (12,4 %) et d'arrêt définitif du traitement (1,5 %) a été observé au cours des études pivots sur le cancer du sein. Chez les patients avec myélome multiple recevant l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib, le taux de réactions associées à la perfusion était de 3 %. Chez les patients avec SK-SIDA, les réactions associées à la perfusion étaient caractérisées par bouffée de chaleur, raccourcissement du souffle, œdème facial, céphalée, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension et peuvent être attendues avec un taux de 5 % à 10 %. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées. Chez tous les patients, ces réactions liées à la perfusion surviennent principalement au cours de la première perfusion. L'interruption temporaire de la perfusion résout habituellement ces symptômes sans traitement supplémentaire. Chez pratiquement tous les patients, le traitement par Caelyx pegylated liposomal peut être poursuivi une fois que tous les symptômes sont résolus sans récurrence. Les réactions à la perfusion réapparaissent rarement après le premier cycle de traitement avec Caelyx pegylated liposomal (voir rubrique 4.2).

Chez les patients traités par Caelyx pegylated liposomal, une myélosuppression associée à une anémie, une thrombopénie, une leucopénie et rarement une neutropénie fébrile ont été rapportées.

Une stomatite a été observée chez des patients recevant des perfusions continues de chlorhydrate de doxorubicine conventionnel et a été fréquemment rapportée chez les patients traités par Caelyx pegylated liposomal. Cet effet n'interfère pas dans la poursuite du traitement et ne requiert généralement pas de modifications posologiques sauf s'il entrave l'alimentation du patient. Dans ce cas, l'intervalle des cures peut être prolongé d'1-2 semaines, ou la dose réduite (voir rubrique 4.2).

Une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive est associée au traitement à base de doxorubicine pour des doses cumulées individuelles $> 450 \text{ mg/m}^2$ ou à des doses plus faibles chez des patients ayant un facteur de risque cardiaque. Des biopsies endomyocardiques chez neuf sur dix patients avec SK-SIDA recevant des doses cumulées de Caelyx pegylated liposomal supérieures à 460 mg/m^2 n'indiquent pas de cardiomyopathie induite par l'anthracycline. La dose recommandée de Caelyx pegylated liposomal pour le sarcome de Kaposi associé au SIDA est de 20 mg/m^2 toutes les deux à trois semaines. La dose cumulée pour laquelle on pourrait craindre une cardiotoxicité chez ces patients SK-SIDA ($> 400 \text{ mg/m}^2$) correspond à plus de 20 cycles de Caelyx pegylated liposomal pendant 40 à 60 semaines.

De plus, des biopsies endomyocardiques ont été effectuées chez 8 patients avec tumeur solide avec des doses d'anthracycline cumulées de 509 mg/m^2 - $1 680 \text{ mg/m}^2$. La fourchette des scores de cardiotoxicité de Billingham était de grade 0-1,5. Ces niveaux de score sont cohérents avec une absence de cardiotoxicité ou une cardiotoxicité faible.

Dans l'étude pivot de phase III *versus* doxorubicine, 58/509 (11,4 %) patients randomisés (10 traités par Caelyx pegylated liposomal à la dose de 50 mg/m^2 toutes les 4 semaines contre 48 traités par la doxorubicine à la dose de 60 mg/m^2 toutes les 3 semaines) ont bien présenté les critères définissant la cardiotoxicité pendant le traitement et/ou pendant le suivi. La cardiotoxicité était définie soit par une baisse de 20 points ou plus par rapport à la valeur de base si la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au repos demeurait dans les limites normales, soit par une baisse de 10 points ou plus si la mesure de la FEVG devenait anormale (plus faible que la limite inférieure normale). Aucun des 10 patients traités par Caelyx pegylated liposomal présentant une cardiotoxicité basée sur les critères FEVG tels que définis ci-dessus n'a développé de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Par contre, 10 des 48 patients traités par doxorubicine présentant une cardiotoxicité basée sur ces mêmes critères ont développé des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

Chez les patients avec tumeurs solides, dont le sous-groupe de patients avec cancer du sein et de l'ovaire, traités à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{cycle}$ avec des doses cumulées individuelles

d'anthracycline allant jusqu'à 1 532 mg/m², l'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif était faible. Parmi les 418 patients traités avec Caelyx pegylated liposomal à la dose de 50 mg/m²/cycle, et ayant eu une mesure de base de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et au moins une mesure de suivi évaluées par une scintigraphie myocardique, 88 patients avaient une dose cumulée d'anthracycline > 400 mg/m², un niveau d'exposition associé à un risque augmenté de toxicité cardiovasculaire avec une formulation conventionnelle de doxorubicine. Seuls 13 des 88 patients (15 %) présentaient au moins un changement cliniquement significatif de leur FEVG, défini par une valeur de FEVG inférieure à 45 % ou une diminution d'au moins 20 points par rapport à la valeur de base. De plus, 1 seul patient (dose cumulée individuelle d'anthracycline de 944 mg/m²), a arrêté le traitement à l'étude en raison de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive.

Dans une analyse groupée portant sur 4231 patients traités par Caelyx pegylated liposomal pour un cancer du sein, un cancer de l'ovaire, un myélome multiple ou un sarcome de Kaposi lié au SIDA, ont été signalés avec une incidence « peu fréquent » : une arythmie ventriculaire, des palpitations, une insuffisance cardiaque, un arrêt cardiaque, un bloc de branche droit et une diminution de la fraction d'éjection. Un bloc auriculoventriculaire, une cyanose et un trouble de la conduction ont été signalés avec une incidence « rare ».

Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes secondaires ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique.

Bien que la nécrose locale après extravasation ait été très rarement rapportée, Caelyx pegylated liposomal est considéré comme un produit irritant. Les études chez l'animal montrent que l'administration de chlorhydrate de doxorubicine sous une formulation liposomale réduit l'éventualité de lésions par extravasation. En cas de signes d'extravasation (par exemple, sensation de brûlure, érythème), interrompre la perfusion immédiatement et recommencer dans une autre veine. L'application de glace sur le site d'extravasation pendant environ 30 minutes peut s'avérer utile pour soulager la réaction locale. Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Une récurrence de radiodermite liée à une radiothérapie préalable a été rarement observée après l'administration de Caelyx pegylated liposomal.

Expérience post-marketing

Les effets indésirables identifiés au cours de l'expérience post-marketing avec Caelyx pegylated liposomal sont décrits dans le tableau 9. Les fréquences sont fournies selon la convention suivante :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1 000 et < 1/100
Rare	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000 incluant les cas isolés

Tableau 9. Effets indésirables identifiés au cours de l'expérience post-marketing avec Caelyx pegylated liposomal

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
très rare	tumeurs secondaires de la cavité buccale ¹
Affections vasculaires	
peu fréquent	thromboembolie veineuse incluant thrombophlébite, thrombose veineuse et embolie pulmonaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
rare	kératose lichénoïde

très rare

érythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique

¹ Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez les patients exposés à Caelyx pegylated liposomal durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de Caelyx pegylated liposomal supérieure à 720 mg/m² (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu en chlorhydrate de doxorubicine aggrave les effets toxiques sur les lésions muqueuses, la leucopénie et la thrombopénie. Le traitement du surdosage aigu des patients avec myélosuppression sévère consiste en une hospitalisation, des antibiotiques, des transfusions de plaquettes et de granulocytes et le traitement symptomatique des lésions muqueuses.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents cytotoxiques (anthracyclines et substances apparentées), Code ATC: L01DB01.

Mécanisme d'action

La substance active de Caelyx pegylated liposomal est le chlorhydrate de doxorubicine, un antibiotique cytotoxique anthracyclinique, obtenu à partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Le mécanisme exact de l'activité anti-tumorale de la doxorubicine n'est pas connu. On pense généralement que c'est l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique qui est responsable du principal effet cytotoxique. C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication.

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude de phase III randomisée comparant Caelyx pegylated liposomal à la doxorubicine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique a été conduite chez 509 patients. L'objectif du protocole de démontrer la non infériorité entre Caelyx pegylated liposomal et la doxorubicine a été atteint, la valeur de l'Hazard Ratio (HR) pour la survie sans progression (SSP) était de 1,0 (IC à 95 % pour le HR = 0,82 - 1,22). Les valeurs de l'HR pour la SSP après ajustement sur les facteurs de pronostic étaient similaires à celles observées pour la population en intention de traiter (ITT).

L'analyse de la cardiotoxicité prenant en compte la dose cumulée d'anthracycline a montré que le risque de développer un effet cardiaque était significativement plus faible avec Caelyx pegylated liposomal qu'avec la doxorubicine (HR=3,16, p < 0,001). A des doses cumulées supérieures à 450 mg/m² aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec Caelyx pegylated liposomal.

Une étude de phase III comparant Caelyx pegylated liposomal au topotécan chez des patients présentant un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine a été conduite chez 474 patients. Une augmentation de la survie globale (SG) a été notée pour les patients traités par Caelyx pegylated liposomal comparativement aux patients traités par le topotécan, comme l'indique le hazard ratio (HR) de 1,216 (IC à 95 % : 1,000 ; 1,478), p=0,050. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 56,3 %, 34,7 % et 20,2 % respectivement pour Caelyx pegylated liposomal, et de 54,0 %, 23,6 % et 13,2 % pour le topotécan.

Dans le sous-groupe de patients dont la maladie était sensible au platine, la différence était plus importante : HR de 1,432 (IC à 95 % : 1,066 ; 1,923), p=0,017. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans

étaient respectivement de 74,1 %, 51,2 % et 28,4 % pour Caelyx pegylated liposomal et de 66,2 %, 31,0 % et 17,5 % pour le topotécan.

Les traitements étaient comparables dans le sous-groupe de patients dont la maladie était résistante au platine : HR de 1,069 (IC à 95 % : 0,823 ; 1,387), $p=0,618$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 41,5 %, 21,1 % et 13,8 % pour Caelyx pegylated liposomal et de 43,2 %, 17,2 % et 9,5 % pour le topotécan.

Une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, ouverte, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib versus bortézomib en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur et qui n'avaient pas progressé pendant le traitement à base d'anthracycline, a été conduite chez 646 patients. Une amélioration significative du critère principal temps avant progression (TTP) a été observée pour les patients ayant reçu l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib comparativement aux patients ayant reçu le bortézomib en monothérapie, amélioration indiquée par une réduction du risque (RR) de 35 % (IC à 95 % : 21-47 %), $p < 0,0001$, basée sur 407 événements TTP. Le TTP médian était de 6,9 mois pour les patients sous bortézomib en monothérapie, contre 8,9 mois pour les patients sous Caelyx pegylated liposomal + bortézomib. Une analyse intermédiaire définie par le protocole (basée sur 249 événements TTP) a entraîné un arrêt précoce de l'étude, l'efficacité étant démontrée. Cette analyse intermédiaire a montré une réduction du risque de 45 % (IC à 95 % : 29-57 %), $p < 0,0001$. Le TTP médian était de 6,5 mois dans le groupe bortézomib en monothérapie, contre 9,3 mois dans le groupe Caelyx pegylated liposomal + bortézomib. Ces résultats, quoique précoces, constituaient l'analyse finale définie par le protocole. L'analyse finale de la survie globale réalisée après une durée médiane de suivi de 8,6 ans n'a montré aucune différence significative en termes de survie globale entre les deux bras de traitement. La médiane de survie globale était de 30,8 mois (IC à 95 % : 25,2-36,5 mois) chez les patients traités par bortézomib en monothérapie et de 33,0 mois (IC à 95 % : 28,9-37,1 mois) chez les patients traités par l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caelyx pegylated liposomal est une formulation liposomale pégylée de chlorhydrate de doxorubicine, ayant une longue durée de circulation sanguine. Les liposomes pégylés contiennent des segments greffés en surface par le polymère hydrophile de méthoxypolyéthylène glycol (MPEG). Ces groupements linéaires de MPEG sont étalés sur la surface du liposome créant ainsi une pellicule protectrice qui réduit les interactions entre la double membrane lipidique et les composés plasmatiques. Cette disposition permet aux liposomes Caelyx pegylated liposomal de se maintenir pendant des périodes prolongées dans la circulation sanguine. Les liposomes pégylés sont suffisamment petits (diamètre moyen approximatif 100 nm) pour passer intacts (extravasation) à travers les vaisseaux tumoraux altérés qui irriguent la tumeur. La preuve de la pénétration et de l'accumulation dans les tumeurs des liposomes pégylés à partir des vaisseaux sanguins a été établie dans les carcinomes coliques C-26 de la souris et chez la souris transgénique porteuse de lésions de type sarcome de Kaposi. Les liposomes pégylés ont également une matrice lipidique de faible perméabilité et un système tampon aqueux qui permet de maintenir le chlorhydrate de doxorubicine sous forme encapsulée pendant le temps où le liposome reste dans la circulation.

La pharmacocinétique plasmatique de Caelyx pegylated liposomal chez l'homme diffère significativement de celle rapportée par la littérature pour les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine. A faibles doses (10 mg/m² - 20 mg/m²) Caelyx pegylated liposomal présente une pharmacocinétique linéaire. Sur l'intervalle de dose de 10 mg/m² - 60 mg/m² Caelyx pegylated liposomal présente une pharmacocinétique non-linéaire. Le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel présente une distribution tissulaire étendue (volume de distribution de 700 à 1 100 L/m²) et une clairance d'élimination rapide (24 à 73 L/h/m²). Au contraire, le profil pharmacocinétique de Caelyx pegylated liposomal montre que Caelyx pegylated liposomal est surtout confiné dans le volume vasculaire et que la clairance de la doxorubicine à partir du sang dépend du véhicule liposomal. La doxorubicine devient disponible lorsque les liposomes s'extravasent et pénètrent dans le compartiment tissulaire.

A doses équivalentes, les valeurs de la concentration plasmatique et les valeurs de l'ASC de Caelyx pegylated liposomal qui représentent surtout le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé (contenant 90 % à 95 % de la doxorubicine mesurée) sont significativement plus élevées que celles observées avec les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine.

Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être remplacé par d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.

Pharmacocinétique de population

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal ont été évalués chez 120 patients issus de 10 études cliniques différentes en utilisant une analyse pharmacocinétique de population. Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal sur l'intervalle de doses de 10 mg/m² à 60 mg/m² étaient bien décrits par un modèle bi-compartimental non-linéaire d'ordre zéro et une élimination type Michaelis-Menten. La clairance intrinsèque moyenne de Caelyx pegylated liposomal était de 0,030 L/h/m² (intervalle 0,008 à 0,152 L/h/m²) et le volume de distribution moyen était de 1,93 L/m² (intervalle 0,96 – 3,85 L/m²) proche du volume plasmatique. La demi-vie apparente s'étalait entre 24 – 231 heures, avec une moyenne de 73,9 heures.

Patients avec cancer du sein

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal déterminés sur 18 patients avec un cancer du sein étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés sur une population plus grande de 120 patients avec différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,016 L/h/m² (intervalle 0,008 – 0,027 L/h/m²), le volume de distribution central moyen était de 1,46 L/m² (intervalle 1,10 – 1,64 L/m²). La demi-vie apparente moyenne était de 71,5 heures (intervalle 45,2 - 98,5 heures).

Patients avec cancer ovarien

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal déterminés sur 11 patients avec carcinome ovarien étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés sur une population plus grande de 120 patients avec différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,021 L/h/m² (intervalle 0,009 – 0,041 L/h/m²), le volume de distribution moyen était de 1,95 l/m² (intervalle 1,67 – 2,40 L/m²). La demi-vie apparente moyenne était de 75,0 heures (intervalle 36,1 – 125 heures).

Patients avec un SK associé au SIDA

Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de Caelyx pegylated liposomal ont été évalués chez 23 patients avec SK qui avaient reçu des doses uniques de 20 mg/m² administrées par perfusion de 30 minutes. Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal (représentant principalement le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé et de faibles doses de chlorhydrate de doxorubicine non-encapsulé) observés après des doses de 20 mg/m² sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques chez des patients avec SK-SIDA traités par Caelyx pegylated liposomal

Paramètres	Moyenne ± déviation standard
	20 mg/m ² (n = 23)
Concentration plasmatique maximale* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Clairance plasmatique (L/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volume de distribution (L/m ²)	2,72 ± 0,120
ASC (µg/ml·h)	590 ± 58,7
λ ₁ demi-vie (heures)	5,2 ± 1,4
λ ₂ demi-vie (heures)	55,0 ± 4,8

*Mesurée à la fin d'une perfusion de 30 minutes

5.3 Données de sécurité préclinique

D'après les études de toxicité par administration répétée conduites chez l'animal, le profil toxicologique de Caelyx pegylated liposomal est semblable à celui observé chez l'homme pour les traitements par perfusion au long cours de chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Avec Caelyx pegylated liposomal, l'encapsulation du chlorhydrate de doxorubicine dans des liposomes pégylés conduit à modifier l'intensité de ces effets de la façon suivante.

Toxicité cardiaque

Des études chez le lapin ont démontré une cardiotoxicité plus faible de Caelyx pegylated liposomal par rapport aux préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine.

Toxicité dermatologique

Au cours d'études de toxicité par administration répétée de Caelyx pegylated liposomal chez le rat et le chien, des lésions dermiques inflammatoires sévères avec ulcération ont été observées à des doses thérapeutiques. Dans l'étude chez le chien, l'incidence et la sévérité de ces lésions ont été réduites en diminuant les doses ou en espaçant les cycles. Des lésions identiques à celles connues sous le nom d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ont également été observées chez des malades traités par des perfusions au long cours (voir rubrique 4.8).

Réponse anaphylactoïde

Au cours d'études de toxicité par administration répétée chez le chien, une réponse aiguë caractérisée par hypotension, pâleur des muqueuses, sialorrhée, vomissement, périodes d'hyperactivité suivies d'hypoactivité et de léthargie, a été observée après administration de liposomes pégylés (placebo). Une réponse similaire, mais moins sévère, a également été observée chez les chiens traités par Caelyx pegylated liposomal et le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel.

L'hypotension a pu être réduite par un traitement préalable par antihistaminiques. Quoi qu'il en soit, les réponses obtenues n'ont jamais mis en cause le pronostic vital et les chiens se sont rapidement rétablis après arrêt du traitement.

Toxicité locale

Les études de tolérance sous-cutanée suggèrent une diminution du risque de lésion de la peau et des tissus adjacents par Caelyx pegylated liposomal par rapport au chlorhydrate de doxorubicine conventionnel en cas d'extravasation.

Mutagénèse et cancérogénèse

Bien qu'aucune étude n'ait été conduite avec Caelyx pegylated liposomal, le chlorhydrate de doxorubicine, substance pharmacologiquement active de Caelyx pegylated liposomal, est mutagène et cancérogène. Les liposomes pégylés placebo ne sont ni mutagènes ni génotoxiques.

Action sur la reproduction

Après administration d'une dose unique de 36 mg/kg, Caelyx pegylated liposomal a provoqué des atrophies ovariennes et testiculaires faibles et modérées chez la souris. Chez le rat, après administration répétée de doses $\geq 0,25$ mg/kg/jour, on a observé une diminution du poids des testicules et une hypospermie ; chez le chien, après administration répétée de doses de 1 mg/kg/jour, on a observé une dégénération diffuse des tubes séminifères et une diminution notable de la spermatogénèse (voir rubrique 4.6).

Néphrotoxicité

Une étude a montré que Caelyx pegylated liposomal administré en intraveineux, à une dose unique, de plus de deux fois la dose clinique, produit une toxicité rénale chez les singes. La toxicité rénale a d'ailleurs été observée avec le chlorhydrate de doxorubicine chez les rats et les lapins avec des doses uniques inférieures. L'analyse des données de tolérance de Caelyx pegylated liposomal chez les patients depuis la mise sur le marché n'a pas suggéré un lien significatif entre néphrotoxicité et Caelyx pegylated liposomal, par conséquent ces observations chez les singes peuvent ne pas être pertinentes dans l'évaluation des risques pour le patient.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sel sodique de α -(2-[1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro(3)phosphooxy]éthylcarbamoyl)- ω -méthoxypoly(oxyéthylène)-40 (MPEG-DSPE)
phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja (HSPC)
cholestérol
sulfate d'ammonium
saccharose
histidine
eau pour préparation injectable
acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

20 mois.

Après dilution :

- La stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé extemporanément. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C.
- Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, avec un bouchon gris de bromobutyle siliconé et une capsule protectrice en aluminium, avec un volume disponible de 10 ml (20 mg) ou 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal est présenté en boîte de un flacon ou de dix flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas utiliser le produit en présence de précipité ou de toute autre particule.

Caelyx pegylated liposomal doit être manipulé avec prudence. Il convient de porter des gants. En cas de contact de Caelyx pegylated liposomal avec la peau ou les muqueuses, laver aussitôt et abondamment à l'eau et au savon. Caelyx pegylated liposomal doit être manipulé et éliminé selon les

mêmes principes que les autres médicaments anticancéreux conformément à la réglementation en vigueur.

Calculer la dose de Caelyx pegylated liposomal à administrer (en fonction de la dose recommandée et de la surface corporelle du malade). Prélever le volume de Caelyx pegylated liposomal dans une seringue stérile. Respecter strictement les consignes d'asepsie car le Caelyx pegylated liposomal ne contient aucun agent conservateur ou bactériostatique. La dose requise de Caelyx pegylated liposomal doit être diluée avant toute administration dans du glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour des doses < 90 mg, diluer Caelyx pegylated liposomal dans 250 ml, et pour des doses ≥ 90 mg, diluer Caelyx pegylated liposomal dans 500 ml. La perfusion peut être administrée sur une période de 60 ou 90 minutes comme mentionné dans la rubrique 4.2.

L'utilisation de tout diluant autre que le glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion, ou le recours à tout agent bactériostatique tel l'alcool benzylique peut provoquer une précipitation de Caelyx pegylated liposomal.

Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml). La perfusion peut être faite au travers d'une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtre en ligne.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/011/001
EU/1/96/011/002
EU/1/96/011/003
EU/1/96/011/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 juin 1996
Date du dernier renouvellement : 19 mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé devra être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL BOITE 20 mg/10 ml – 1 flacon
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL BOITE 20 mg/10 ml – 10 flacons

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Chlorhydrate de doxorubicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de Caelyx pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : sel sodique de α -(2-[1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro(3)phospho-oxy]éthylcarbamoyl)- ω -méthoxypoly(oxyéthylène)-40, phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja, cholestérol, sulfate d'ammonium, saccharose, histidine, eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon
10 flacons
20 mg/10 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas remplacer par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/011/001 (1 flacon)
EU/1/96/011/002 (10 flacons)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL BOITE 50 mg/25 ml – 1 flacon
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL BOITE 50 mg/25 ml – 10 flacons

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Chlorhydrate de doxorubicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de Caelyx pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : sel sodique de α -(2-[1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro(3)phospho-oxy]éthylcarbamoyl)- ω -méthoxypoly(oxyéthylène)-40, phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja, cholestérol, sulfate d'ammonium, saccharose, histidine, eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon
10 flacons
50 mg/25 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas remplacer par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/011/003 (1 flacon)
EU/1/96/011/004 (10 flacons)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ÉTIQUETTE 20 mg/10 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentré stérile
Chlorhydrate de doxorubicine

IV après dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 mg/10 ml

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ÉTIQUETTE 50 mg/25 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentré stérile
Chlorhydrate de doxorubicine

IV après dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/25 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice: information de l'utilisateur

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion Chlorhydrate de doxorubicine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Caelyx pegylated liposomal et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Caelyx pegylated liposomal
3. Comment utiliser Caelyx pegylated liposomal
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Caelyx pegylated liposomal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Caelyx pegylated liposomal et dans quel cas est-il utilisé ?

Caelyx pegylated liposomal est un agent antitumoral.

Caelyx pegylated liposomal est utilisé pour traiter le cancer du sein chez les patients présentant un risque cardiaque. Caelyx pegylated liposomal est aussi utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire. Il est utilisé pour tuer les cellules cancéreuses, diminuer la taille de la tumeur, retarder la croissance de la tumeur, et augmenter votre survie.

Caelyx pegylated liposomal est également utilisé en association avec un autre médicament, le bortézomib, pour traiter le myélome multiple, un cancer du sang, chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

Caelyx pegylated liposomal est également utilisé pour améliorer votre sarcome de Kaposi, c'est-à-dire pour aplanir, réduire le poids et même le volume du cancer. D'autres symptômes du sarcome de Kaposi, tels que la tuméfaction autour de la tumeur, peuvent également diminuer ou disparaître.

Caelyx pegylated liposomal contient un médicament capable d'interagir avec les cellules afin de tuer de façon sélective les cellules cancéreuses. Le chlorhydrate de doxorubicine de Caelyx pegylated liposomal est inclus dans de très petites sphères, appelées liposomes pégylés, qui permettent un passage sélectif du médicament à partir de la circulation sanguine dans les cellules cancéreuses plutôt que dans le tissu normal sain.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Caelyx pegylated liposomal ?

N'utilisez jamais Caelyx pegylated liposomal

- si vous êtes allergique au chlorhydrate de doxorubicine, à l'arachide ou soja, ou à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Vous devez informer votre médecin dans les cas suivants :

- si vous êtes traité pour une maladie du cœur ou du foie ;
- si vous êtes diabétique, car Caelyx pegylated liposomal contient certains sucres qui peuvent nécessiter un ajustement thérapeutique de votre diabète ;
- si vous avez un sarcome de Kaposi et avez subi une ablation de la rate ;
- si vous remarquez des plaies, une décoloration ou une sensation de gêne dans votre bouche.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Caelyx pegylated liposomal chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée car l'effet du médicament sur eux est inconnu.

Autres médicaments et Caelyx pegylated liposomal

Informez votre médecin ou votre pharmacien

- si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ;
- de tout autre traitement anticancéreux en cours ou antérieur, une attention particulière devant être portée aux traitements qui diminuent le nombre de globules blancs car ceci pourrait engendrer une diminution plus grande du nombre de globules blancs. Si vous ne savez pas quels traitements vous avez reçus ou quelles maladies vous avez eues, parlez-en avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Le chlorhydrate de doxorubicine, substance active de Caelyx pegylated liposomal pouvant provoquer des malformations fœtales, il est important de prévenir votre médecin si vous pensez être enceinte. Evitez d'être enceinte pendant que vous ou votre partenaire prenez Caelyx pegylated liposomal ainsi que dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement par Caelyx pegylated liposomal.

Le chlorhydrate de doxorubicine pouvant être nocif pour l'enfant allaité, les femmes doivent interrompre l'allaitement avant de commencer le traitement par Caelyx pegylated liposomal. Les experts de la santé recommandent que les femmes infectées par le VIH n'allaitent en aucun cas leurs enfants afin d'éviter la transmission du VIH.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez aucun outil ou machine si vous vous sentez fatigué ou endormi en raison du traitement par Caelyx pegylated liposomal.

Caelyx pegylated liposomal contient l'huile de soja et du sodium

Caelyx pegylated liposomal contient l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol sodium (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Caelyx pegylated liposomal ?

Caelyx pegylated liposomal est une formulation particulière. Il ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

En quelle quantité Caelyx pegylated liposomal est-il administré

Si vous êtes traitée pour un cancer du sein ou de l'ovaire, Caelyx pegylated liposomal sera administré à la dose de 50 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids). La dose est réadministrée toutes les 4 semaines tant que la maladie ne progresse pas et que vous supportez bien le traitement.

Si vous êtes traité pour un myélome multiple, et avez déjà reçu au moins un traitement pour cela, Caelyx pegylated liposomal sera administré à la dose de 30 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids), en perfusion intraveineuse de 1 heure au 4^{ème} jour du

traitement de 3 semaines par le bortézomib, immédiatement après la perfusion de bortézomib. L'administration sera répétée aussi longtemps que vous présenterez une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement.

Si vous êtes traité pour un sarcome de Kaposi, Caelyx pegylated liposomal sera administré à la dose de 20 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids). L'administration sera répétée toutes les 2 à 3 semaines pendant 2 à 3 mois, puis aussi souvent que nécessaire pour assurer une amélioration de votre maladie.

Comment Caelyx pegylated liposomal est-il administré

Caelyx pegylated liposomal vous sera administré par votre médecin en goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine. En fonction de la dose et de l'indication, cela peut prendre de 30 minutes à plus d'une heure (par exemple 90 minutes).

Si vous avez pris plus de Caelyx pegylated liposomal que vous n'auriez dû

Un surdosage aigu aggrave les effets indésirables tels que douleurs dans la bouche ou diminution du nombre de cellules sanguines blanches et de plaquettes dans le sang. Le traitement comprendra l'administration d'antibiotiques, des transfusions de plaquettes, l'utilisation de facteurs stimulant la production des cellules sanguines blanches et un traitement symptomatique des lésions de la bouche.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cours de perfusion de Caelyx pegylated liposomal, les réactions suivantes peuvent survenir : bouffées congestives au niveau du visage, essoufflement, mal de tête, frissons, douleur dans le dos, sensation de serrement dans la poitrine et/ou la gorge, mal de gorge, baisse ou augmentation de la pression artérielle, augmentation du rythme cardiaque, gonflement du visage, fièvre, étourdissement, nausées, indigestion, démangeaison, éruption cutanée et transpiration. Dans de très rares cas, des crises d'épilepsie (convulsions) ont été constatées. Une brûlure ou un gonflement de la peau au point d'injection peut également survenir. Si le goutte-à-goutte de Caelyx pegylated liposomal vous provoque une brûlure ou une douleur locale, avertissez immédiatement votre médecin.

Contactez immédiatement votre médecin si :

- la peau de vos mains ou de vos pieds devient rouge et douloureuse ;
- vous présentez une rougeur douloureuse de la peau et/ou des ampoules sur le corps ou dans la bouche ;
- vous avez des problèmes cardiaques ;
- vous avez des ulcérations de la bouche ;
- vous constatez une augmentation de votre température ou tout autre signe d'infection ;
- vous avez, de façon soudaine, le souffle court ou une douleur aiguë dans la poitrine qui empire quand vous respirez profondément ou quand vous tousssez ;
- vous souffrez d'un œdème, d'une sensation de chaleur ou d'une sensibilité des tissus mous de la jambe, parfois avec une douleur qui s'aggrave quand vous vous tenez debout ou quand vous marchez.

Autres effets indésirables

Entre les perfusions, les effets suivants peuvent survenir :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- rougeur, gonflement et plaies de la paume des mains et de la plante des pieds. Ces effets ont été observés fréquemment et sont parfois sévères. Dans les cas sévères, ces effets peuvent modifier

certaines de vos activités quotidiennes et peuvent mettre 4 semaines ou plus à disparaître complètement. Le médecin peut souhaiter retarder le début du traitement et/ou réduire la dose de la prochaine perfusion (voir Stratégies pour prévenir et traiter le syndrome main/pied ci-après) ;

- douleurs et plaies dans la bouche ou la gorge, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, perte d'appétit, perte de poids ;
- diminution du nombre de globules blancs, ce qui peut augmenter les risques d'infection. L'anémie (diminution des globules rouges) peut être cause de fatigue, et la diminution des plaquettes peut augmenter le risque de saignement. Dans de rares cas, la diminution du nombre de globules blancs peut provoquer une infection sévère. Etant donné les modifications potentielles des cellules sanguines, vous aurez des contrôles sanguins réguliers. D'après une étude clinique chez des patients avec SK-SIDA comparant Caelyx pegylated liposomal à un autre traitement (bléomycine/vincristine), il semble que les risques de contracter certaines infections avec Caelyx pegylated liposomal soient plus importants. Cependant, au contraire de l'expérience chez les patients SK-SIDA, quand Caelyx pegylated liposomal est comparé à un traitement conventionnel du cancer ovarien à un stade avancé (topotécan), le risque d'infections était substantiellement plus faible chez les patients traités par Caelyx pegylated liposomal. Le risque de diminution des cellules sanguines et d'infection a été aussi faible dans les études sur le cancer du sein. Certains de ces effets peuvent être dus à votre maladie et non au Caelyx pegylated liposomal ;
- sensation générale de fatigue, faiblesse, sensation de fourmillements et picotements ou douleur dans les mains et les pieds ;
- perte de cheveux.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10)

- douleurs de l'estomac ;
- muguet buccal (infection fongique de la bouche), plaies dans le nez, saignement de nez, bouton de fièvre et inflammation de la langue ;
- les résultats des tests de la fonction hépatique peuvent être soit augmentés soit diminués sous Caelyx pegylated liposomal ;
- somnolence, vertiges, évanouissement, douleur osseuse, douleur mammaire, tension musculaire anormale, douleur musculaire, crampe ou œdème au niveau des jambes, œdème général, inflammation de la rétine (la membrane oculaire détectant la lumière), augmentation de la production de larme, vision trouble, sensation de fourmillements et picotements ou douleur dans les mains et les pieds ;
- inflammation des follicules pileux, peau squameuse, inflammation ou éruption cutanée, pigmentation anormale de la peau (coloration) et problème au niveau des ongles ;
- problèmes cardiaques, c'est-à-dire battements irréguliers du cœur, dilatation des vaisseaux ;
- fièvre, augmentation de la température ou tout autre signe d'infection qui peut être liée à votre maladie ;
- problèmes respiratoires tels que difficulté à respirer ou à tousser, pouvant être liée à des infections que vous auriez en raison de votre maladie ;
- quantité insuffisante d'eau dans le corps (déshydratation), perte de poids importante et atrophie des muscles, faibles taux de calcium, magnésium, potassium ou sodium dans le sang, taux élevés de potassium dans le sang ;
- inflammation de l'œsophage, inflammation de la muqueuse de l'estomac, difficulté à avaler, sécheresse de la bouche, flatulence, inflammation des gencives (gingivite), altération du goût ;
- inflammation du vagin ;
- douleur lorsque vous urinez ;
- si vous avez déjà eu des réactions allergiques cutanées comme des douleurs, rougeurs ou sécheresse de la peau, pendant un traitement par radiothérapie, cela peut aussi apparaître avec Caelyx pegylated liposomal ;
- douleur articulaire, sensibilité réduite ou anormale à la stimulation, inflammation de la cornée, rougeur oculaire, rougeur du scrotum peuvent survenir en cas d'association de Caelyx pegylated liposomal et de bortézomib.

Quand Caelyx pegylated liposomal est utilisé seul, certains de ces effets ont moins de chance de se produire et certains ne se sont pas produits du tout.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100)

- confusion ;
- inflammation des veines et formation de caillots sanguins dans les veines pouvant bloquer la circulation du sang vers les poumons, entraînant des difficultés respiratoires, une douleur thoracique et des palpitations ;
- rythme cardiaque anormal, fréquence cardiaque semblant rapide ou irrégulière (palpitations), insuffisance cardiaque, qui essoufle et peut entraîner un gonflement des jambes, un arrêt cardiaque.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 1000)

- couleur bleuâtre de la peau et des muqueuses causée par un faible taux d'oxygène dans le sang ;
- lésions cutanées avec épaissement de la peau.

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10 000)

- réactions cutanées graves telles qu'une desquamation généralisée, des cloques ou encore une érosion des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique) ;
- cancer de la bouche pouvant survenir lorsque Caelyx pegylated liposomal est pris pendant une longue période (plus d'un an).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Les stratégies pour prévenir et traiter le syndrome main/pied incluent :

- de tremper vos mains et/ou vos pieds dans une bassine d'eau froide quand cela est possible (par ex. pendant que vous regardez la télévision, que vous lisez ou que vous écoutez la radio) ;
- de garder vos mains et vos pieds découverts (pas de gants, chaussettes, etc.) ;
- de rester dans des endroits frais ;
- de prendre des bains froids lorsqu'il fait chaud ;
- d'éviter l'exercice vigoureux qui peut entraîner un traumatisme des pieds (par ex. jogging) ;
- d'éviter l'exposition de la peau à une eau trop chaude (par ex. jacuzzis, saunas) ;
- d'éviter les chaussures trop serrées ou celles avec talons hauts.

Pyridoxine (Vitamine B6) :

- la vitamine B6 est disponible sans prescription ;
- prenez 50-150 mg par jour en commençant dès les premiers signes de rougeur ou de picotement.

5. Comment conserver Caelyx pegylated liposomal ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé extemporanément. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C.

Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence d'un précipité ou de toute autre particule.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Caelyx pegylated liposomal

- La substance active est le chlorhydrate de doxorubicine. Un ml de Caelyx pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pegylée.
- Les autres composants sont le sel sodique de α -(2-[1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro(3)phospho-oxy]éthylcarbamoyl)- ω -méthoxypoly(oxyéthylène)-40 (MPEG-DSPE), la phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja (HSPC), le cholestérol, le sulfate d'ammonium, le saccharose, l'histidine, l'eau pour préparation injectable, l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH). Voir rubrique 2.

Caelyx pegylated liposomal solution à diluer pour perfusion : flacons contenant 10 ml (20 mg) ou 25 ml (50 mg).

Comment se présente Caelyx pegylated liposomal et contenu de l'emballage extérieur

La solution pour perfusion est stérile, translucide et rouge. Caelyx pegylated liposomal est disponible en flacons de verre en boîte unitaire ou boîte de dix flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Fabricant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel.: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 4594 8282

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON"Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge
Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
P-2740-262 Porto Salvo
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé (voir rubrique 3) :

La solution de Caelyx pegylated liposomal doit être manipulée avec prudence. Il convient de porter des gants. En cas de contact de Caelyx pegylated liposomal avec la peau ou les muqueuses, laver aussitôt et abondamment à l'eau et au savon. Caelyx pegylated liposomal doit être manipulé et éliminé selon les mêmes principes que les autres médicaments anticancéreux en accord avec les exigences locales.

Calculer la dose de Caelyx pegylated liposomal à administrer (en fonction de la dose recommandée et de la surface corporelle du patient). Prélever le volume approprié de Caelyx pegylated liposomal dans une seringue stérile. Respecter strictement les consignes d'asepsie car Caelyx pegylated liposomal ne contient aucun agent conservateur ou bactériostatique. La dose requise de Caelyx pegylated liposomal doit être diluée avant administration dans du glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour des doses < 90 mg, diluer Caelyx pegylated liposomal dans 250 ml, et pour des doses ≥ 90 mg, diluer Caelyx pegylated liposomal dans 500 ml.

Afin de minimiser le risque de réaction à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx pegylated liposomal peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.

Dans le programme d'études sur le cancer du sein, chez les patients présentant des réactions à la perfusion, la modification suivante du schéma de perfusion a été autorisée : 5 % de la dose totale était perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion était tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion était doublée pour les 15 minutes suivantes. Si la perfusion était bien tolérée, celle-ci se poursuivait pendant les 60 minutes suivantes avec une durée totale de perfusion de 90 minutes.

Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réaction à la perfusion, interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.

L'utilisation de tout diluant autre que le glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion, ou la présence de tout agent bactériostatique tel l'alcool benzylique peut provoquer une précipitation de Caelyx pegylated liposomal.

Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml). La perfusion peut être faite au travers d'une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtre en ligne.