

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml di Caelyx pegylated liposomal contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato in una formulazione di liposomi pegilati.

Caelyx pegylated liposomal consiste in doxorubicina cloridrato incapsulata in liposomi sulla cui superficie è legato il metossipoli-etilen glicole (MPEG). Questo processo, noto come pegilazione, protegge i liposomi dal riconoscimento da parte del sistema fagocitario mononucleare (MPS), incrementandone il tempo di circolazione nel sangue.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Contiene fosfatidilcolina di soia completamente idrogenata (dalla soia), vedere paragrafo 4.3.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

La dispersione è sterile, traslucida e rossa.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Caelyx pegylated liposomal è indicato:

- In monoterapia in pazienti con tumore mammario metastatico, laddove sia presente un rischio cardiaco aumentato.
- Per il trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino.
- In associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo.
- Per il trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD4 (linfociti CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) e malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa.

Caelyx pegylated liposomal può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima linea o di seconda linea in pazienti affetti da KS-AIDS con malattia già in stadio avanzato o in pazienti intolleranti ad un precedente trattamento chemioterapico sistemico di associazione con almeno due delle seguenti sostanze: un alcaloide della vinca, bleomicina e doxorubicina standard (o un'altra antraciclina).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Caelyx pegylated liposomal deve essere somministrato solo sotto il controllo di un oncologo specializzato nella somministrazione di agenti citotossici.

Caelyx pegylated liposomal possiede proprietà farmacocinetiche uniche; pertanto non deve essere utilizzato in modo intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

## Posologia

### Tumore mammario/Tumore ovarico

Caelyx pegylated liposomal va somministrato per via endovenosa al dosaggio di 50 mg/m<sup>2</sup> una volta ogni 4 settimane fino a progressione della malattia e fino a quando la paziente è in grado di tollerare il trattamento.

### Mieloma multiplo

Caelyx pegylated liposomal è somministrato alla dose di 30 mg/m<sup>2</sup> il giorno 4 del regime terapeutico di bortezomib della durata di 3 settimane, tramite infusione endovenosa di 1 ora immediatamente dopo l'infusione di bortezomib. Il regime terapeutico di bortezomib è costituito da una dose di 1,3 mg/m<sup>2</sup> ai giorni 1, 4, 8 e 11 ogni 3 settimane. La terapia deve essere ripetuta fintanto che il paziente evidenzia una risposta soddisfacente ed è in grado di tollerare il trattamento. La dose del giorno 4 di entrambi i farmaci può essere ritardata fino a 48 ore, se necessario dal punto di vista medico. Le dosi di bortezomib devono essere separate di almeno 72 ore.

### Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Caelyx pegylated liposomal va somministrato per via endovenosa a dosi di 20 mg/m<sup>2</sup> ogni due - tre settimane. Evitare intervalli inferiori a 10 giorni, in quanto non si può escludere un accumulo del prodotto ed un aumento della tossicità. Per ottenere una risposta terapeutica si raccomanda di trattare i pazienti per un periodo di due – tre mesi. Continuare il trattamento secondo necessità per mantenere la risposta terapeutica.

### Per tutti i pazienti

Se il paziente manifesta segni o sintomi precoci di reazione all'infusione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8), sospendere immediatamente l'infusione, somministrare appropriate premedicazioni (antistaminici e/o corticosteroidi a breve durata d'azione) e riprendere l'infusione ad una minore velocità.

### Linee guida per l'aggiustamento posologico di Caelyx pegylated liposomal

Per la gestione degli eventi avversi quali la eritrodisestesia palmo-plantare (PPE), la stomatite o la tossicità ematologica, la dose può essere ridotta o la somministrazione posticipata. Le linee guida per l'aggiustamento posologico di Caelyx pegylated liposomal a seguito di questi eventi avversi sono riportate nelle tabelle sottostanti. La classificazione della tossicità riportata in queste tabelle si basa sui Criteri Comuni di Tossicità dell'Istituto Nazionale del Cancro (NCI-CTC).

Le tabelle per la PPE (Tabella 1) e la stomatite (Tabella 2) forniscono lo schema seguito per aggiustare la dose durante gli studi clinici sul trattamento del tumore mammario o ovarico (modifica del ciclo raccomandato di trattamento di 4 settimane): se queste tossicità si verificano in pazienti con KS-AIDS, il ciclo raccomandato di trattamento di 2-3 settimane può essere modificato in modo analogo.

La tabella per la tossicità ematologica (Tabella 3) fornisce lo schema seguito per modificare la dose durante gli studi clinici condotti solo nelle pazienti con tumore mammario o ovarico. L'aggiustamento della dose in pazienti con KS-AIDS è fornito nella seguente Tabella 4.

**Tabella 1. ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE**

Grado di tossicità alla valutazione attuale	Settimane dopo la dose precedente di Caelyx pegylated liposomal		
	4 Settimane	5 Settimane	6 Settimane
<b>Grado 1</b> (eritema lieve, gonfiore o desquamazione che non interferiscono con le attività giornaliere)	<b>Ritrattare a meno che</b> il paziente non abbia precedentemente manifestato una tossicità cutanea di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	<b>Ritrattare a meno che</b> il paziente non abbia precedentemente manifestato una tossicità cutanea di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	<b>Ridurre la dose del 25 %; ritornare all'intervallo di 4 settimane</b>

<b>Grado 2</b> (eritema, desquamazione o gonfiore che interferiscono, ma non precludono le normali attività fisiche; piccole vescicole o ulcerazioni di diametro inferiore a 2 cm)	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Ridurre la dose del 25 %; ritornare all'intervallo di 4 settimane</b>
<b>Grado 3</b> (vescicazione, ulcerazione o gonfiore che interferiscono con la deambulazione o le normali attività giornaliere; non si possono indossare abiti normali)	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Sospendere definitivamente il trattamento</b>
<b>Grado 4</b> (processo diffuso o locale che causa complicanze infettive o uno stato che richieda di stare a letto o ospedalizzazione)	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Sospendere definitivamente il trattamento</b>

**Tabella 2. STOMATITE**

	<b>Settimane dopo la dose precedente di Caelyx pegylated liposomal</b>		
<b>Grado di tossicità secondo il grado attuale di valutazione</b>	<b>4 Settimane</b>	<b>5 Settimane</b>	<b>6 Settimane</b>
<b>Grado 1</b> (ulcere indolori, eritema o lieve irritazione)	<b>Ritrattare a meno che</b> il paziente non abbia precedentemente manifestato una stomatite di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	<b>Ritrattare a meno che</b> il paziente non abbia precedentemente manifestato una stomatite di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	<b>Ridurre la dose del 25 %; ritornare all'intervallo di 4 settimane o sospendere definitivamente il trattamento a giudizio del medico</b>
<b>Grado 2</b> (eritema doloroso, edema o ulcere, ma possibilità di alimentarsi)	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Ridurre la dose del 25 %; ritornare all'intervallo di 4 settimane o sospendere definitivamente il trattamento a giudizio del medico</b>
<b>Grado 3</b> (eritema doloroso, edema o ulcere, ma impossibilità a alimentarsi)	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Sospendere definitivamente il trattamento</b>

<b>Grado 4</b> (è necessario un supporto parenterale o enterale)	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Attendere un'altra settimana</b>	<b>Sospendere definitivamente il trattamento</b>
---	-------------------------------------	-------------------------------------	--

**Tabella 3. TOSSICITÀ EMATOLOGICA (ANC O PIASTRINE) – GESTIONE DELLE PAZIENTI CON TUMORE MAMMARIO O OVARICO**

<b>GRADO</b>	<b>ANC</b>	<b>PIASTRINE</b>	<b>MODIFICA</b>
<b>Grado 1</b>	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Riprendere il trattamento senza riduzione della dose.
<b>Grado 2</b>	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Attendere fino a che ANC ≥ 1.500 e le piastrine ≥ 75.000; ritrattare senza riduzione della dose.
<b>Grado 3</b>	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Attendere fino a che ANC ≥ 1.500 e le piastrine ≥ 75.000; ritrattare senza riduzione della dose.
<b>Grado 4</b>	< 500	< 25.000	Attendere fino a che ANC ≥ 1.500 e le piastrine ≥ 75.000; ridurre la dose del 25 % o continuare la dose completa con supporto del fattore di crescita.

Per i pazienti con mieloma multiplo trattati con Caelyx pegylated liposomal in associazione a bortezomib che sviluppano PPE o stomatite, la dose di Caelyx pegylated liposomal deve essere modificata come descritto nelle tabelle 1 e 2 sopra riportate. La Tabella 4 sotto riportata fornisce lo schema seguito per altri aggiustamenti di dose nel corso dello studio clinico nel trattamento di pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto Caelyx pegylated liposomal e bortezomib in terapia di combinazione. Per maggiori informazioni sul dosaggio e sugli aggiustamenti di dosaggio di bortezomib, vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di bortezomib.

**Tabella 4. AGGIUSTAMENTO DEL DOSAGGIO DELLA TERAPIA DI COMBINAZIONE CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL + BORTEZOMIB - PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLA**

<b>Condizioni del paziente</b>	<b>Caelyx pegylated liposomal</b>	<b>Bortezomib</b>
Febbre ≥ 38°C e ANC < 1.000/mm <sup>3</sup>	Non somministrare questo ciclo se prima del giorno 4; se dopo il giorno 4, ridurre la dose successiva del 25 %.	Ridurre la dose successiva del 25 %.
In qualsiasi giorno di terapia dopo il giorno 1 di ogni ciclo: Conta piastrinica < 25.000/mm <sup>3</sup> Emoglobina < 8 g/dl ANC < 500/mm <sup>3</sup>	Non somministrare questo ciclo se prima del giorno 4; se dopo il giorno 4, ridurre la dose successiva del 25 % nei cicli seguenti se il bortezomib viene ridotto a causa di tossicità ematologica.*	Non somministrare; se 2 o più dosi non vengono somministrate in un ciclo, ridurre la dose del 25 % nei cicli successivi.
Tossicità non ematologica farmaco correlata di grado 3 o 4	Non somministrare fino a riduzione ad un grado < 2 e ridurre del 25 % tutte le dosi successive.	Non somministrare fino a riduzione ad un grado < 2 e ridurre del 25 % tutte le dosi successive.
Dolore neuropatico o neuropatia periferica	Nessun aggiustamento del dosaggio.	Vedere il RCP di bortezomib.

\*per maggiori informazioni sul dosaggio e sugli aggiustamenti di dosaggio di bortezomib vedere il RCP di bortezomib

Nei pazienti con KS-AIDS trattati con Caelyx pegylated liposomal la tossicità ematologica può richiedere la riduzione della dose o la sospensione o la posticipazione del trattamento. Sospendere temporaneamente il trattamento con Caelyx pegylated liposomal nei pazienti quando la conta assoluta dei neutrofili è  $< 1.000/\text{mm}^3$  e/o la conta delle piastrine è  $< 50.000/\text{mm}^3$ . G-CSF (o GM-CSF) possono essere somministrati come terapia concomitante di supporto nei cicli successivi quando la conta assoluta dei neutrofili è  $< 1.000/\text{mm}^3$ .

#### Pazienti con insufficienza epatica

La farmacocinetica di Caelyx pegylated liposomal, determinata in un numero ristretto di pazienti con livelli di bilirubina totale elevati, non differisce da quella di pazienti con bilirubina totale normale; tuttavia finché non saranno disponibili maggiori informazioni, il dosaggio di Caelyx pegylated liposomal in pazienti con insufficienza epatica deve essere ridotto sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici sul tumore mammario e ovarico, come segue: all'inizio della terapia, se la bilirubina è compresa tra 1,2 e 3,0 mg/dl, la prima dose è ridotta del 25 %. Se la bilirubina è  $> 3,0$  mg/dl, la prima dose è ridotta del 50 %. Se il paziente tollera la prima dose senza un aumento della bilirubina sierica o degli enzimi epatici, la dose del secondo ciclo può essere aumentata al successivo livello, cioè se la prima dose è stata ridotta del 25 %, portare al dosaggio pieno al secondo ciclo; se la prima dose è stata ridotta del 50 %, portare al 75 % del dosaggio pieno al secondo ciclo. Se tollerato, il dosaggio può essere aumentato al dosaggio pieno ai cicli successivi. Caelyx pegylated liposomal può essere somministrato a pazienti con metastasi epatiche e concomitante incremento della bilirubina e degli enzimi epatici fino a 4 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Prima della somministrazione di Caelyx pegylated liposomal, valutare la funzionalità epatica con i convenzionali test clinici di laboratorio come ALT/AST, fosfatasi alcalina e bilirubina.

#### Pazienti con insufficienza renale

Poiché la doxorubicina viene metabolizzata dal fegato ed escreta nella bile, non è necessaria alcuna modifica del dosaggio. I dati di farmacocinetica nella popolazione (in un intervallo testato di clearance della creatinina di 30 – 156 ml/min) dimostrano che l'eliminazione di Caelyx pegylated liposomal non è influenzata dalla funzionalità renale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.

#### Pazienti con KS-AIDS splenectomizzati

Poiché non si ha alcuna esperienza sull'uso di Caelyx pegylated liposomal in pazienti sottoposti a splenectomia, non se ne raccomanda l'uso.

#### Pazienti pediatrici

L'esperienza nei bambini è limitata. Caelyx pegylated liposomal non è raccomandato in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

#### Pazienti anziani

Un'analisi della popolazione dimostra che l'età, nell'intervallo testato (21 – 75 anni), non altera in modo significativo la farmacocinetica di Caelyx pegylated liposomal.

#### Modo di somministrazione

Caelyx pegylated liposomal è somministrato come infusione endovenosa. Per ulteriori istruzioni sulla preparazione e precauzioni particolari per la manipolazione (vedere paragrafo 6.6).

Non somministrare Caelyx pegylated liposomal come bolo o dispersione non diluita. Si raccomanda di collegare la linea di infusione contenente Caelyx pegylated liposomal all'ingresso laterale di un'infusione endovenosa di glucosio al 5 % (50 mg/ml), al fine di diluire ulteriormente la soluzione e ridurre al minimo il rischio di trombosi e di stravasamento. L'infusione può essere somministrata attraverso una vena periferica. Non utilizzare con filtri in linea. Caelyx pegylated liposomal non deve essere somministrato per via intramuscolare o per via sottocutanea (vedere paragrafo 6.6).

Per dosi  $< 90$  mg: diluire Caelyx pegylated liposomal in 250 ml di soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml) per infusione endovenosa.

Per dosi  $\geq 90$  mg: diluire Caelyx pegylated liposomal in 500 ml di soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml) per infusione endovenosa.

#### Tumore mammario/Tumore ovarico/Mieloma multiplo

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni legate all'infusione, la dose iniziale va somministrata ad una velocità non superiore a 1 mg/minuto. Se non si osservano reazioni, le successive infusioni di Caelyx pegylated liposomal possono essere somministrate durante 60 minuti.

In quei pazienti che sperimentano una reazione in seguito alla somministrazione, la modalità di infusione deve essere modificata come segue:

il 5 % della dose totale deve essere somministrata lentamente durante i primi 15 minuti. Se tollerata senza reazioni, la velocità di infusione può essere raddoppiata per i successivi 15 minuti. Se tollerata, l'infusione può essere completata nell'ora successiva per un tempo di infusione totale di 90 minuti.

#### Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

La dose di Caelyx pegylated liposomal va diluita in 250 ml di soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml) per infusione endovenosa e somministrata mediante infusione endovenosa durante 30 minuti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, arachidi o soia, elencati al paragrafo 6.1.

Caelyx pegylated liposomal non deve essere utilizzato per il trattamento del KS-AIDS che possa essere trattato in modo efficace con terapia locale o con alfa-interferone sistemico.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

A causa della differenza nel profilo farmacocinetico e negli schemi posologici, Caelyx pegylated liposomal non deve essere utilizzato in maniera intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

#### Tossicità cardiaca

Si raccomanda di sottoporre routinariamente tutti i pazienti trattati con Caelyx pegylated liposomal a frequenti elettrocardiogrammi (ECG). Cambiamenti transitori del tracciato ECG, come appiattimento dell'onda T, sottolivellamento del tratto S-T e aritmie benigne non sono considerati segnali vincolanti per la sospensione della terapia con Caelyx pegylated liposomal. Tuttavia la riduzione del complesso QRS è considerato il segno più indicativo di tossicità cardiaca. Se si verifica questa alterazione, deve essere preso in considerazione il test decisivo di danno miocardico da antraciclina, cioè la biopsia endomiocardica.

Metodi più specifici dell'elettrocardiogramma per la valutazione ed il controllo della funzionalità cardiaca sono la misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro per mezzo dell'ecocardiografia o, preferibilmente, per mezzo dell'arteriografia a porte multiple (MUGA). Questi metodi devono essere applicati routinariamente prima dell'inizio della terapia con Caelyx pegylated liposomal e devono essere ripetuti periodicamente durante il trattamento. La valutazione della funzionalità ventricolare sinistra è considerata indispensabile prima di ogni somministrazione aggiuntiva di Caelyx pegylated liposomal che superi un dosaggio cumulativo di antraciclina consentito per l'intera durata di vita, pari a 450 mg/m<sup>2</sup>.

I test di valutazione e i metodi sopra descritti riguardanti il monitoraggio della performance cardiaca durante la terapia con antracicline devono essere utilizzati nel seguente ordine: monitoraggio dell'ECG, misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, biopsia endomiocardica. Se il risultato di un test indica un possibile danno cardiaco associato alla terapia con Caelyx pegylated liposomal, il beneficio di continuare la terapia deve essere attentamente valutato rispetto al rischio di una lesione miocardica.

Trattare con Caelyx pegylated liposomal i pazienti con malattie cardiache che necessitano di trattamento solo quando il beneficio sia maggiore del rischio.

Prestare cautela in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa in trattamento con Caelyx pegylated liposomal.

Ogni qualvolta si sospetti una cardiomiopatia, cioè quando la frazione di eiezione ventricolare sinistra sia sostanzialmente diminuita rispetto ai valori di pretrattamento e/o la frazione di eiezione ventricolare sinistra sia inferiore al valore rilevante da un punto di vista prognostico (ad es. < 45 %), si può considerare la biopsia endomiocardica ed il beneficio del proseguimento della terapia deve essere attentamente valutato rispetto al rischio di sviluppare un danno cardiaco irreversibile.

L'insufficienza cardiaca congestizia dovuta a cardiomiopatia può verificarsi all'improvviso, anche parecchie settimane dopo la sospensione del trattamento, senza essere preceduta da variazioni dell'elettrocardiogramma.

Si deve prestare cautela in pazienti trattati con altre antracicline. La dose totale di doxorubicina cloridrato deve anche tenere conto di ogni precedente (o concomitante) terapia con composti cardiotossici come altre antracicline/antrachinoni o ad es. 5-fluorouracile. Tossicità cardiaca può verificarsi anche con dosi cumulative di antracicline inferiori a 450 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con precedente irradiazione mediastinica o in pazienti trattati in concomitanza con ciclofosfamide.

A livello cardiaco il profilo di sicurezza della posologia raccomandata sia per il tumore mammario che ovarico (50 mg/m<sup>2</sup>) è sovrapponibile a quello di 20 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con KS-AIDS (vedere paragrafo 4.8).

#### Mielosoppressione

Molti pazienti trattati con Caelyx pegylated liposomal presentano una mielosoppressione di base dovuta a diversi fattori quali la preesistente infezione da HIV o le numerose terapie concomitanti o precedenti, o tumori che coinvolgono il midollo osseo. Nello studio principale (*pivotal*) condotto in pazienti con tumore ovarico trattate con 50 mg/m<sup>2</sup>, la mielosoppressione è stata generalmente da lieve a moderata, reversibile e non è stata associata ad episodi di infezione neutropenica o sepsi. Inoltre in uno studio clinico controllato di Caelyx pegylated liposomal verso topotecan, l'incidenza della sepsi correlata al trattamento è stata sostanzialmente inferiore nel gruppo di pazienti con tumore ovarico trattate con Caelyx pegylated liposomal rispetto al gruppo in trattamento con topotecan. Una simile bassa incidenza di mielosoppressione è stata notata in pazienti con tumore mammario metastatico in trattamento con Caelyx pegylated liposomal in uno studio clinico di prima linea. In contrasto con l'esperienza nelle pazienti con tumore mammario o ovarico, la mielosoppressione sembra essere l'evento avverso che limita il dosaggio nei pazienti con KS-AIDS (vedere paragrafo 4.8). A causa della potenziale mieloablazione, i periodici esami ematologici devono essere effettuati di frequente nel corso della terapia con Caelyx pegylated liposomal, e per lo meno prima di ogni dose di Caelyx pegylated liposomal.

La mielosoppressione grave e persistente può determinare una superinfezione o una emorragia.

In studi clinici controllati condotti in pazienti con KS-AIDS in confronto al regime con bleomicina/vincristina, le infezioni opportunistiche sono state apparentemente più frequenti in corso di trattamento con Caelyx pegylated liposomal. Pazienti e medici devono essere consapevoli di questa maggiore incidenza e agire di conseguenza.

#### Tumori ematologici secondari

Come con altri agenti antineoplastici ad attività lesiva sul DNA in pazienti che hanno ricevuto trattamento combinato con doxorubicina, sono state riportate leucemie mieloidi acute secondarie e mielodisplasie. Di conseguenza, ogni paziente trattato con doxorubicina deve essere mantenuto sotto controllo ematologico.

#### Neoplasie orali secondarie

Sono stati riportati casi molto rari di neoplasie orali secondarie nei pazienti con esposizione a lungo termine a Caelyx pegylated liposomal (più di un anno) o in coloro che hanno ricevuto una dose cumulativa di Caelyx pegylated liposomal superiore a 720 mg/m<sup>2</sup>. I casi di neoplasie orali secondarie sono stati diagnosticati sia durante il trattamento con Caelyx pegylated liposomal che fino a 6 anni dopo l'ultima dose. I pazienti devono essere controllati ad intervalli regolari per la presenza di ulcerazione orale o qualsiasi disturbo orale che può indicare un tumore orale secondario.

#### Reazioni associate all'infusione

Entro alcuni minuti dall'inizio dell'infusione di Caelyx pegylated liposomal, possono verificarsi reazioni all'infusione gravi e talvolta pericolose per la vita del paziente. Esse sono caratterizzate da reazioni di tipo allergico o anafilattoide i cui sintomi includono asma, vampate di calore, rash pruriginoso, dolore al torace, febbre, ipertensione, tachicardia, prurito, sudorazione, respiro corto, edema facciale, brividi, dolore alla schiena, senso di oppressione al torace e alla gola e/o ipotensione. Molto raramente, sono state osservate convulsioni come reazione all'infusione. Normalmente una sospensione temporanea dell'infusione risolve questi sintomi senza ulteriori interventi terapeutici. Tuttavia, i farmaci per trattare questi sintomi (per esempio: antistaminici, corticosteroidi, adrenalina e anticonvulsivanti), così come pure l'attrezzatura d'emergenza, devono essere disponibili per un uso immediato. Nella maggior parte dei pazienti, il trattamento può essere ripreso dopo la risoluzione di tutti i sintomi, senza ricaduta. Le reazioni all'infusione raramente si ripresentano dopo il primo ciclo di trattamento. Per minimizzare il rischio di reazioni all'infusione, la dose iniziale deve essere somministrata ad una velocità di infusione non superiore a 1 mg/minuto (vedere paragrafo 4.2).

#### Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (EPP)

L'EPP è caratterizzata da eruzioni cutanee maculari arrossate e dolorose. Nei pazienti che manifestano questo evento, esso viene osservato generalmente dopo due o tre cicli di trattamento. Un miglioramento si verifica normalmente entro 1-2 settimane e, in alcuni casi, può richiedere fino a 4 settimane o più per una completa risoluzione. Piridossina alla dose di 50-150 mg al giorno e corticosteroidi sono stati usati per la profilassi e il trattamento dell'EPP, tuttavia queste terapie non sono state valutate in studi di fase 3. Altre strategie per prevenire e trattare l'EPP includono: mantenere freschi mani e piedi esponendoli ad acqua fredda (maniluvi/pediluvi, bagni in vasca o nuoto), evitare calore eccessivo/acqua troppo calda e costrizioni (calze, guanti o scarpe stretti). L'EPP sembra essere primariamente associata alla dose assunta e può essere ridotta allungando l'intervallo posologico di 1-2 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia in alcuni pazienti questa reazione può essere grave e debilitante e può richiedere la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### Malattia polmonare interstiziale (ILD)

La malattia polmonare interstiziale (ILD), che può avere un esordio acuto, è stata osservata in pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata, inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti manifestano un peggioramento dei sintomi respiratori come dispnea, tosse secca e febbre, il trattamento con Caelyx pegylated liposomal deve essere interrotto e il paziente deve essere prontamente esaminato. Se l'ILD è confermata, Caelyx pegylated liposomal deve essere interrotto e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

#### Stravaso

Sebbene la necrosi locale da stravaso sia stata segnalata molto raramente, Caelyx pegylated liposomal è considerato un irritante. Studi condotti su animali indicano che la somministrazione di doxorubicina cloridrato in formulazione liposomiale riduce il potenziale di lesioni da stravaso. In presenza di segni e sintomi da stravaso (per es. dolore pungente, eritema), interrompere immediatamente l'infusione e riprenderla in una vena diversa. L'applicazione di ghiaccio sul sito di stravaso per circa 30 minuti potrebbe essere utile per alleviare la reazione locale. Caelyx pegylated liposomal non deve essere somministrato per via intramuscolare o per via sottocutanea.

#### Pazienti diabetici

Va considerato che ogni flaconcino di Caelyx pegylated liposomal contiene saccarosio e viene somministrato mediante una soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml) per infusione endovenosa.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

Per gli eventi avversi comuni che richiedono una modifica del dosaggio o una sua sospensione, vedere paragrafo 4.8.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non è stato eseguito alcuno studio formale di interazione tra altre specialità medicinali e Caelyx pegylated liposomal, sebbene siano stati condotti studi di fase II di associazione con gli agenti chemioterapici convenzionali in pazienti con tumori ginecologici. Prestare attenzione nell'utilizzo concomitante di farmaci che notoriamente interagiscono con la doxorubicina cloridrato standard. Caelyx pegylated liposomal, al pari di altre preparazioni a base di doxorubicina cloridrato, può potenziare la tossicità di altre terapie antitumorali. Nel corso di studi clinici in pazienti con tumori solidi (tra i quali il tumore mammario e ovarico) trattati in concomitanza con ciclofosfamide o taxani, non sono state riscontrate nuove tossicità cumulative. Nei pazienti con AIDS, a seguito della somministrazione di doxorubicina cloridrato standard, si sono osservati casi di esacerbazione della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide e di aumento dell'epatotossicità della 6-mercaptopurina. Richiede inoltre cautela la somministrazione concomitante di altri agenti citotossici, in particolare agenti mielotossici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Si ritiene che la doxorubicina cloridrato possa causare gravi anomalie congenite quando somministrato durante la gravidanza. Pertanto, Caelyx pegylated liposomal non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

##### Donne in età fertile/misure contraccettive negli uomini e nelle donne

A causa del potenziale genotossico della doxorubicina cloridrato (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Caelyx pegylated liposomal e per 8 mesi dopo il completamento del trattamento.

Si raccomanda agli uomini di utilizzare misure contraccettive efficaci e di non procreare durante il trattamento con Caelyx pegylated liposomal e per 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

##### Allattamento

Non è noto se Caelyx pegylated liposomal venga escreto nel latte materno. Poiché molti farmaci, incluse le antracicline, vengono escluse nel latte umano e a causa del rischio potenziale di gravi reazioni indesiderate per il bambino, la madre deve interrompere l'allattamento prima di iniziare l'assunzione di Caelyx pegylated liposomal. Gli esperti sanitari raccomandano alle donne con infezione da HIV di non allattare in nessun caso i propri figli per prevenire ogni trasmissione di HIV.

##### Fertilità

Non sono stati valutati gli effetti di doxorubicina cloridrato sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Caelyx pegylated liposomal non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, gli studi clinici finora eseguiti indicano che senso di instabilità e sonnolenza non sono associati frequentemente (< 5 %) alla somministrazione di Caelyx pegylated liposomal. I pazienti che lamentano tali effetti devono evitare di guidare e utilizzare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti ( $\geq 20\%$ ) sono state neutropenia, nausea, leucopenia, anemia e affaticamento.

Le reazioni avverse gravi (reazioni avverse di grado 3/4 manifestatesi in  $\geq 2\%$  dei pazienti) sono state neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, stomatite, affaticamento, diarrea, vomito, nausea, piressia, dispnea e polmonite. Le reazioni avverse gravi meno frequentemente segnalate includevano polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, dolore addominale, infezione da citomegalovirus inclusa corioretinite da citomegalovirus, astenia, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, embolia polmonare, tromboflebite, trombosi venosa, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson.

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella 5 riassume le reazioni avverse al farmaco manifestatesi nei pazienti che hanno ricevuto Caelyx pegylated liposomal in 4.231 pazienti trattati per carcinoma mammario, carcinoma ovarico, mieloma multiplo e SK correlato all'AIDS. Sono riportate anche le reazioni avverse nella fase successiva all'immissione in commercio, come indicato da "b". Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, dove rilevante, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 5: Reazioni avverse nei pazienti trattati con Caelyx pegylated liposomal**

Classificazione per sistemi e organi	Tutti i gradi di frequenza	Reazione avversa al farmaco
Infezioni ed infestazioni	Comune	Sepsi
		Polmonite
		Polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infezione da citomegalovirus inclusa corioretinite da citomegalovirus
		Infezione da <i>Mycobacterium avium complex</i>
		Candidosi
		Herpes zoster
		Infezione delle vie urinarie
		Infezione
		Infezione delle vie respiratorie superiori
		Candidosi orale
		Follicolite
		Faringite
	Rinofaringite	
Non comune	Herpes simplex	
	Infezione micotica	
Raro	Infezioni opportunistiche (inclusi <i>Aspergillus</i> , <i>Istoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Stafilococco</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i> ) <sup>a</sup>	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi)	Non nota	Leucemia mieloide acuta <sup>b</sup>
		Sindrome mielodisplastica <sup>b</sup>
		Neoplasie orali <sup>b</sup>

compresi)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia
		Neutropenia
		Linfopenia
		Anemia (inclusa anemia ipocromica)
	Comune	Trombocitopenia
		Neutropenia febbrile
	Non comune	Pancitopenia
Trombocitosi		
Raro	Insufficienza del midollo osseo	
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
		Reazione anafilattica
	Raro	Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	Comune	Cachessia
		Disidratazione
		Ipokaliemia
		Iponatremia
		Ipocalcemia
	Non comune	Iperkaliemia
Ipomagnesiemia		
Disturbi psichiatrici	Comune	Stato confusionale
		Ansia
		Depressione
		Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia periferica
		Neuropatia sensoriale periferica
		Nevralgia
		Parestesia
		Ipoestesia
		Disgeusia
		Mal di testa
		Letargia
		Capogiri
	Non comune	Polineuropatia
		Convulsioni
		Sincope
		Disestesia
		Sonnolenza
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite
	Non comune	Visione offuscata
		Aumento della lacrimazione
Raro	Retinite	
Patologie cardiache <sup>a</sup>	Comune	Tachicardia
	Non comune	Palpitazioni
		Arresto cardiaco
		Insufficienza cardiaca
		Insufficienza cardiaca congestizia
		Cardiomiopatia
		Cardiotossicità
	Raro	Aritmia ventricolare
		Blocco di branca destra
		Disturbi del sistema di conduzione
Blocco atrioventricolare		

		Cianosi
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
		Ipotensione
		Vampate
	Non comune	Embolia polmonare
		Necrosi al sito di infusione (incluse necrosi dei tessuti molli e necrosi della pelle)
		Flebite
		Ipotensione ortostatica
	Raro	Tromboflebite
		Trombosi venosa
Vasodilatazione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
		Dispnea da sforzo
		Epistassi
		Tosse
	Non comune	Asma
		Disagio al torace
	Raro	Senso di costrizione in gola
	Non nota	Malattia polmonare interstiziale
	Patologie gastrointestinali	Molto comune
Nausea		
Vomito		
Diarrea		
Stitichezza		
Comune		Gastrite
		Stomatite aftosa
		Ulcerazione della bocca
		Dispepsia
		Disfagia
		Esofagite
		Dolore addominale
		Dolore alla parte superiore dell'addome
		Dolore orale
		Bocca secca
Non comune		Flatulenza
		Gengivite
Raro		Glossite
		Ulcerazione alle labbra
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare <sup>a</sup>
		Eruzione cutanea (inclusa eritematosa, maculo-papulare e papulare)
		Alopecia
	Comune	Esfoliazione cutanea
		Vesciche
		Secchezza cutanea
		Eritema
		Prurito
		Iperidrosi
	Iperpigmentazione cutanea	
	Non comune	Dermatite
		Dermatite esfoliativa
		Acne
		Ulcere cutanee

		Dermatite allergica
		Orticaria
		Alterazione del colore della pelle
		Petecchie
		Disturbi della pigmentazione
		Disturbi delle unghie
	Raro	Necrolisi epidermica tossica
		Eritema multiforme
		Dermatite bollosa
		Cheratosi lichenoidale
Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>b</sup>	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico (incluso dolore muscoloscheletrico pettorale, dorsale e alle estremità)
	Comune	Spasmi muscolari
		Mialgia
		Artralgia
Non comune	Dolore osseo	
Patologie renali e urinarie	Comune	Debolezza muscolare
	Comune	Disuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo	Non comune	Dolore mammario
	Raro	Infezione vaginale
		Eritema allo scroto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia
		Affaticamento
	Comune	Reazione correlata all'infusione
		Dolore
		Dolore toracico
		Malattia simil-influenzale
		Brividi
		Infiammazione della mucosa
		Astenia
		Malessere
		Edema
		Edema periferico
	Non comune	Stravasamento nel sito di somministrazione
		Reazione nel sito di iniezione
		Edema facciale
	Raro	Ipertermia
Esami diagnostici	Comune	Disturbi alle membrane mucose
	Non comune	Calo ponderale
		Riduzione della frazione di eiezione
	Raro	Valori anomali dei test di funzionalità epatica (incluse bilirubinemia aumentata, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata)
Creatininemia aumentata		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Fenomeno della "radiation recall" <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Vedere Descrizione delle reazioni avverse selezionate

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### Eritrodisestesia palmo-plantare

Il più comune effetto indesiderato riportato negli studi clinici condotti sul tumore mammario/ovarico è stato l'eritrodisestesia palmo-plantare (EPP). L'incidenza globale dell'EPP segnalata è stata rispettivamente 41,3% e 51,1% negli studi sul tumore ovarico e in quelli sul tumore mammario. Tali effetti sono stati per lo più lievi, con casi gravi (grado 3) segnalati nel 16,3% e nel 19,6% dei pazienti. L'incidenza dei casi riportati come potenzialmente letali (grado 4) è stata < 1%. Raramente, l'EPP ha portato alla sospensione permanente del trattamento (1,9 e 10,8%). Casi di EPP sono stati riportati nel 16 % dei pazienti con mieloma multiplo trattati con Caelyx pegylated liposomal in associazione a bortezomib. L'EPP di grado 3 è stata riportata nel 5% dei pazienti. Non sono stati riportati casi di grado 4. La percentuale di EPP è stata sostanzialmente minore nella popolazione SK-AIDS (1,3% di ogni grado, 0,4% EPP di grado 3, nessuna EPP di grado 4). Vedere paragrafo 4.4.

#### Infezioni opportunistiche

Effetti indesiderati di tipo respiratorio si sono manifestati comunemente negli studi clinici su Caelyx pegylated liposomal e possono essere associati alle infezioni opportunistiche (IO) nella popolazione affetta da AIDS. Infezioni opportunistiche si sono manifestate in pazienti affetti da SK dopo la somministrazione di Caelyx pegylated liposomal, e vengono osservate frequentemente nei pazienti affetti da immunodeficienza indotta da HIV. Le infezioni opportunistiche (IO) più frequentemente osservate negli studi clinici sono state candidosi, citomegalovirus, herpes simplex, polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e *mycobacterium avium complex*.

#### Tossicità cardiaca

La terapia con doxorubicina a dosi cumulative consentite per l'intera durata di vita > 450 mg/m<sup>2</sup> o a dosi inferiori per pazienti con fattori di rischio cardiaci è associata ad una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca congestizia. Nove biopsie endomiocardiche su dieci, effettuate su pazienti con KS-AIDS e trattati con dosi cumulative di Caelyx pegylated liposomal superiori a 460 mg/m<sup>2</sup>, non hanno evidenziato alcuna cardiomiopatia indotta da antracicline. La dose raccomandata di Caelyx pegylated liposomal per pazienti con KS-AIDS è di 20 mg/m<sup>2</sup> ogni due - tre settimane. La dose cumulativa alla quale la cardiotoxicità dovrebbe diventare un rischio per queste pazienti con KS-AIDS (> 400 mg/m<sup>2</sup>) richiederebbe oltre 20 cicli di terapia di Caelyx pegylated liposomal, la cui somministrazione richiede un periodo di 40-60 settimane.

Sono stati sottoposti a biopsia endomiocardica 8 pazienti con tumore solido trattati con dosi cumulative di antracicline di 509 mg/m<sup>2</sup> - 1680 mg/m<sup>2</sup>. Il punteggio dell'intervallo di cardiotoxicità di Billingham è risultato pari a 0 - 1,5. Questi punteggi corrispondono ad una tossicità cardiaca assente o lieve.

Nello studio clinico principale (pivotal) di Fase III vs doxorubicina, 58/509 (11,4 %) soggetti randomizzati (10 trattati con Caelyx pegylated liposomal ad una dose di 50 mg/m<sup>2</sup>/ogni 4 settimane rispetto ai 48 pazienti trattati con doxorubicina ad una dose di 60 mg/m<sup>2</sup>/ogni 3 settimane) rispondevano ai criteri definiti dal protocollo riguardo la tossicità cardiaca durante il trattamento e/o il follow-up. La tossicità cardiaca era definita come una riduzione maggiore o uguale a 20 punti dal valore basale se la LVEF a riposo rimaneva nel normale intervallo o come riduzione maggiore o uguale a 10 punti se la LVEF diventava anormale (inferiore al limite inferiore della norma). Nessuno dei 10 soggetti trattati con Caelyx pegylated liposomal che, sulla base dei valori di LVEF, presentavano tossicità cardiaca, ha sviluppato segni e sintomi caratteristici di CHF. Contrariamente, 10 dei 48 soggetti trattati con doxorubicina che presentavano tossicità cardiaca sulla base dei valori di LVEF hanno sviluppato anche segni e sintomi di CHF.

In pazienti con tumori solidi, inclusa una sottopopolazione di pazienti con tumore mammario e ovarico, trattati con una dose di 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclo con dosi cumulative di antraciclina consentite per l'intera durata di vita, cioè fino a 1.532 mg/m<sup>2</sup>, l'incidenza di disfunzioni cardiache clinicamente

significative è stata bassa. Dei 418 pazienti trattati con 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclo di Caelyx pegylated liposomal e monitorati per la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) prima del trattamento ed almeno una volta durante il follow-up tramite MUGA scan, 88 pazienti hanno ricevuto una dose cumulativa di antracicline > 400 mg/m<sup>2</sup>, livello di esposizione associato ad un aumentato rischio di tossicità cardiovascolare con doxorubicina convenzionale. Di questi 88 pazienti solo 13 (15 %) hanno riportato almeno un'alterazione clinicamente significativa del loro LVEF, definita come un valore di LVEF inferiore al 45 % o una diminuzione pari ad almeno 20 punti dal valore basale. Inoltre, solo 1 paziente (trattato con una dose cumulativa di antraciclina pari a 944 mg/m<sup>2</sup>) ha sospeso il trattamento a causa di sintomi clinici di insufficienza cardiaca congestizia.

#### Fenomeno della "radiation recall"

Con la somministrazione di Caelyx pegylated liposomal si può verificare con frequenza non comune la ricomparsa di reazioni cutanee dovute ad una precedente radioterapia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio acuto di doxorubicina cloridrato peggiora gli effetti tossici di mucosite, leucopenia e trombocitopenia. Il trattamento del sovradosaggio acuto nei pazienti gravemente mielodepressi richiede ricovero in ambiente ospedaliero, somministrazione di antibiotici, trasfusione di piastrine e granulociti e trattamento sintomatico della mucosite.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti citotossici (antracicline e sostanze correlate), codice ATC: L01DB01.

#### Meccanismo d'azione

Il principio attivo di Caelyx pegylated liposomal è la doxorubicina cloridrato, un antibiotico citotossico del gruppo delle antracicline ottenuto dallo *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. L'esatto meccanismo dell'attività antitumorale della doxorubicina non è noto. Si ritiene generalmente che l'inibizione della sintesi di DNA, RNA e proteine sia il responsabile principale dell'effetto citotossico, dovuto probabilmente alla intercalazione dell'antraciclina tra le coppie adiacenti di basi della doppia elica del DNA, impedendone lo svolgimento per la replicazione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio randomizzato di fase III che poneva a confronto Caelyx pegylated liposomal vs doxorubicina ha coinvolto 509 pazienti con tumore mammario metastatico. È stato raggiunto l'obiettivo specificato nel protocollo di dimostrare la non inferiorità di Caelyx pegylated liposomal rispetto a doxorubicina; il rapporto di rischio (HR, *hazard ratio*) per la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS, *progression-free survival*) è risultato pari a 1,00 (95 % CI per HR = 0,82 – 1,22). Quando è stato aggiustato per variabili prognostiche, l'HR del trattamento per la PFS è risultato coerente a quello per la PFS riscontrato nella popolazione ITT.

L'analisi primaria della tossicità cardiaca ha mostrato che il rischio di sviluppare un evento cardiaco in funzione della dose cumulativa di antraciclina era significativamente inferiore con Caelyx pegylated liposomal che con doxorubicina (HR = 3,16, p < 0,001). A dosi cumulative superiori a 450 mg/m<sup>2</sup> non si sono verificati eventi cardiaci con Caelyx pegylated liposomal.

È stato completato uno studio comparativo di fase III di Caelyx pegylated liposomal verso topotecan in 474 pazienti con tumore ovarico epiteliale nelle quali era fallito il trattamento di prima linea con chemioterapia a base di platino. C'è stato un beneficio nella sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) delle pazienti trattate con Caelyx pegylated liposomal rispetto a quelle trattate con topotecan, come indicato dal rapporto di rischio (HR) di 1,216 (95 % CI; 1,000, 1,478),  $P=0,050$ . Le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono state rispettivamente di 56,3 %, 34,7 % e 20,2 % per Caelyx pegylated liposomal, rispetto a 54,0 %, 23,6 % e 13,2 % per Topotecan.

Nel sottogruppo di pazienti con patologia sensibile al platino la differenza era maggiore: HR di 1,432 (95 % CI; 1,066, 1,923),  $p=0,017$ . Le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni erano rispettivamente di 74,1 %, 51,2 % e 28,4 % per Caelyx pegylated liposomal, rispetto a 66,2 %, 31,0 % e 17,5 % per Topotecan.

I trattamenti erano simili nel sottogruppo di pazienti con patologia non sensibile al platino: HR di 1,069 (95 % CI; 0,823, 1,387),  $p=0,618$ . Le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono state rispettivamente di 41,5 %, 21,1 % e 13,8 % per Caelyx pegylated liposomal, rispetto a 43,2 %, 17,2 % e 9,5 % per Topotecan.

In 646 pazienti affetti da mieloma multiplo che avevano ricevuto almeno una terapia precedente e che non avevano progredito durante una terapia a base di antracicline, è stato condotto uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato a gruppi paralleli, in aperto per confrontare la sicurezza e l'efficacia di una terapia di associazione Caelyx pegylated liposomal + bortezomib verso bortezomib in monoterapia. È stato evidenziato un miglioramento significativo nell'end-point primario, il tempo alla progressione (TTP, *time to progression*), nei pazienti trattati con la terapia di associazione Caelyx pegylated liposomal + bortezomib rispetto ai pazienti trattati con bortezomib in monoterapia come indicato da una riduzione del rischio (RR, *risk reduction*) del 35 % (95 % CI; 21-47 %),  $p < 0,0001$ , sulla base di 407 eventi. La mediana del TTP è stata di 6,9 mesi per i pazienti in monoterapia con bortezomib rispetto a 8,9 mesi per i pazienti trattati con terapia di associazione Caelyx pegylated liposomal + bortezomib. Un'analisi ad interim già prevista dal protocollo e basata su 249 eventi, ha permesso una conclusione anticipata dello studio per dimostrata efficacia. Questa analisi ad interim ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione del 45 % (95 % CI; 29-57 %),  $p < 0,0001$ . La mediana del TTP è stata di 6,5 mesi per i pazienti in monoterapia con bortezomib rispetto a 9,3 mesi per i pazienti trattati con la terapia di associazione Caelyx pegylated liposomal + bortezomib. Questi risultati, sebbene non ancora maturi, hanno costituito l'analisi finale definita dal protocollo. L'analisi finale per la sopravvivenza globale (OS) eseguita dopo un follow-up mediano di 8,6 anni non ha mostrato alcuna differenza significativa in termini di OS tra i due bracci di trattamento. L'OS mediana è stata di 30,8 mesi (95% CI; 25,2-36,5 mesi) per i pazienti in monoterapia con bortezomib e 33,0 mesi (95% CI; 28,9-37,1 mesi) per i pazienti in terapia di combinazione con Caelyx pegylated liposomal e bortezomib.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caelyx pegylated liposomal è una formulazione liposomiale, pegilata, che permane a lungo in circolo, della doxorubicina cloridrato. I liposomi pegilati contengono segmenti del polimero idrofilo metossipoli-etilen glicol (MPEG) legati in superficie. Tali gruppi lineari si estendono dalla superficie del liposoma creando un rivestimento protettivo che riduce le interazioni tra la membrana lipidica a due strati e i componenti del plasma. Ciò consente ai liposomi di Caelyx pegylated liposomal di circolare per periodi prolungati nel sangue. I liposomi pegilati sono sufficientemente piccoli (diametro medio di circa 100 nm) per passare intatti (per stravasamento) attraverso i capillari fenestrati che irrorano i tumori. Prove della penetrazione dei liposomi pegilati dai vasi sanguigni e dell'ingresso e dell'accumulo nei tumori sono state riscontrate in topi con carcinoma del colon C-26 e in topi transgenici con lesioni di tipologia simile al KS. I liposomi pegilati sono inoltre caratterizzati da una matrice lipidica a bassa permeabilità e da un sistema tampone acquoso interno, che contribuiscono a mantenere la doxorubicina cloridrato incapsulata durante il periodo in cui il liposoma permane in circolazione.

Le farmacocinetiche plasmatiche di Caelyx pegylated liposomal nell'uomo differiscono significativamente da quelle riportate in letteratura per le preparazioni standard di doxorubicina cloridrato. Alle dosi più basse (10 mg/m<sup>2</sup> - 20 mg/m<sup>2</sup>) Caelyx pegylated liposomal è caratterizzato da una farmacocinetica lineare. Nell'intervallo compreso tra 10 mg/m<sup>2</sup> e 60 mg/m<sup>2</sup> Caelyx pegylated liposomal è caratterizzato da una farmacocinetica non lineare. La doxorubicina cloridrato standard mostra una notevole distribuzione tissutale (volume di distribuzione da 700 a 1.100 l/m<sup>2</sup>) e una clearance di eliminazione rapida (da 24 a 73 l/h/m<sup>2</sup>). Il profilo farmacocinetico di Caelyx pegylated liposomal indica, invece, che tale prodotto rimane confinato principalmente all'interno del volume plasmatico, e che la clearance della doxorubicina dal sangue dipende dal trasportatore liposomiale. La disponibilità della doxorubicina inizia dopo lo stravasamento dei liposomi e il loro ingresso nel compartimento tissutale.

Per dosi equivalenti, la concentrazione plasmatica e i valori di AUC di Caelyx pegylated liposomal che rappresentano principalmente la doxorubicina cloridrato in liposomi pegilati (contenente il 90 % - 95 % della doxorubicina misurata) risultano significativamente maggiori dei valori ottenuti con preparazioni standard di doxorubicina cloridrato.

Caelyx pegylated liposomal non deve essere utilizzato in maniera interscambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

#### Farmacocinetica di popolazione

La farmacocinetica di Caelyx pegylated liposomal è stata valutata in 120 pazienti provenienti da 10 differenti studi clinici utilizzando l'approccio della farmacocinetica di popolazione. La farmacocinetica di Caelyx pegylated liposomal nell'intervallo di dosaggio compreso tra 10 mg/m<sup>2</sup> e 60 mg/m<sup>2</sup> è descritta al meglio da un modello a due compartimenti, non lineare con input di ordine zero ed eliminazione di Michaelis-Menten. La clearance intrinseca media di Caelyx pegylated liposomal era di 0,030 l/h/m<sup>2</sup> (intervallo compreso tra 0,008 e 0,152 l/h/m<sup>2</sup>) e il volume medio centrale di distribuzione è stato 1,93 l/m<sup>2</sup> (intervallo compreso tra 0,96 e 3,85 l/m<sup>2</sup>) approssimando il volume plasmatico. L'emivita apparente era compresa tra 24 e 231 ore, con una media di 73,9 ore.

#### Pazienti con tumore mammario

La farmacocinetica di Caelyx pegylated liposomal determinata in 18 pazienti con carcinoma mammario era simile alla farmacocinetica determinata in una più ampia popolazione di 120 pazienti con vari tumori. La clearance intrinseca media era di 0,016 l/h/m<sup>2</sup> (intervallo di 0,008-0,027 l/h/m<sup>2</sup>), il volume di distribuzione medio era 1,46 l/m<sup>2</sup> (intervallo 1,10 - 1,64 l/m<sup>2</sup>). L'emivita apparente media era di 71,5 ore (intervallo di 45,2 - 98,5 ore).

#### Pazienti con tumore ovarico

La farmacocinetica di Caelyx pegylated liposomal valutata in 11 pazienti con tumore ovarico è stata simile a quella determinata nella popolazione più vasta di 120 pazienti con diversi tumori. La clearance intrinseca media è stata di 0,021 l/h/m<sup>2</sup> (intervallo compreso tra 0,009 e 0,041 l/h/m<sup>2</sup>) e il volume medio centrale di distribuzione è stata 1,95 l/m<sup>2</sup> (intervallo compreso tra 1,67 e 2,40 l/m<sup>2</sup>). L'emivita apparente media è stata di 75,0 ore (intervallo compreso tra 36,1 e 125 ore).

#### Pazienti con KS-AIDS

La farmacocinetica plasmatica di Caelyx pegylated liposomal è stata valutata su 23 pazienti affetti da KS, a cui venivano somministrate dosi singole di 20 mg/m<sup>2</sup> mediante infusione in 30 minuti. I parametri farmacocinetici di Caelyx pegylated liposomal (primariamente rappresentanti la doxorubicina cloridrato in liposomi pegilati e bassi livelli di doxorubicina cloridrato non incapsulata) sono stati misurati dopo la somministrazione di 20 mg/m<sup>2</sup> e sono presentati nella tabella 6.

**Tabella 6. Parametri farmacocinetici in pazienti con KS-AIDS trattati con CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL**

Media ± errore standard	
Parametro	20 mg/m <sup>2</sup> (n=23)

Massima concentrazione plasmatica* ( $\mu\text{g/ml}$ )	$8,34 \pm 0,49$
Clearance plasmatica ( $\text{l/h/m}^2$ )	$0,041 \pm 0,004$
Volume di distribuzione ( $\text{l/m}^2$ )	$2,72 \pm 0,120$
AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	$590,00 \pm 58,7$
$\lambda_1$ emivita (ore)	$5,2 \pm 1,4$
$\lambda_2$ emivita (ore)	$55,0 \pm 4,8$

\*Misurata al termine di una infusione di 30 minuti

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo tossicologico di Caelyx pegylated liposomal negli studi per somministrazione ripetuta, condotti negli animali è molto simile a quello riportato per infusioni a lungo termine della doxorubicina cloridrato standard nell'uomo. Con Caelyx pegylated liposomal l'incapsulamento della doxorubicina cloridrato nei liposomi pegilati determina i seguenti effetti che hanno diversa intensità.

#### Cardiotossicità

Studi condotti nel coniglio hanno dimostrato che la cardiotossicità di Caelyx pegylated liposomal è ridotta rispetto a quella indotta da formulazioni convenzionali di doxorubicina cloridrato.

#### Tossicità cutanea

In studi condotti per somministrazione ripetuta di Caelyx pegylated liposomal su ratti e cani sono stati osservati a dosaggi clinicamente rilevanti, gravi infiammazioni a livello del derma e formazioni ulcerose. Nello studio sul cane l'incidenza e la gravità di queste lesioni sono state ridotte abbassando la dose o prolungando gli intervalli tra le dosi. Simili lesioni dermiche, che sono descritte come eritrodisestesia palmo-plantare, sono state osservate anche in pazienti dopo infusione endovenosa a lungo termine (vedere paragrafo 4.8).

#### Risposta anafilattoide

Durante gli studi di tossicologia per dosi ripetute condotti sul cane, è stata osservata dopo la somministrazione di liposomi pegilati (placebo), una risposta acuta caratterizzata da ipotensione, mucose pallide, salivazione, emesi e periodi di iperattività seguiti da ipoattività e letargia. Una risposta simile, ma meno grave è stata riscontrata in cani trattati con Caelyx pegylated liposomal e doxorubicina standard.

La risposta ipotensiva è stata ridotta di intensità con un pre-trattamento a base di antistaminici. Tuttavia la risposta non ha posto in pericolo di vita i cani che hanno recuperato rapidamente dopo sospensione del trattamento.

#### Tossicità locale

Studi di tollerabilità sottocutanea dimostrano che Caelyx pegylated liposomal, rispetto alla doxorubicina cloridrato standard, causa irritazioni locali o danni tissutali più lievi dopo un eventuale stravaso.

#### Mutagenicità e carcinogenicità

Sebbene non siano stati condotti studi a tal proposito, la doxorubicina cloridrato, componente farmacologicamente attivo di Caelyx pegylated liposomal, è mutagena e carcinogena. I liposomi placebo pegilati non sono né mutageni né genotossici.

#### Tossicità riproduttiva

Caelyx pegylated liposomal dopo una dose singola di 36 mg/kg nel topo determina atrofia ovarica e testicolare di grado lieve-moderato. Calo del peso testicolare e ipospermia erano presenti nei ratti trattati con dosi ripetute  $\geq 0,25$  mg/kg/die e nei cani è stata osservata, dopo somministrazione di dosi ripetute di 1 mg/kg/die, una diffusa degenerazione dei tubuli seminferi e un marcato calo della spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

## Nefrotossicità

Uno studio ha mostrato che un'unica somministrazione endovenosa di Caelyx pegylated liposomal di oltre il doppio del dosaggio clinico determina tossicità renale nelle scimmie. La tossicità renale è stata osservata persino con singole somministrazioni a dosaggio inferiore di doxorubicina HCl in ratti e conigli. Poiché una valutazione globale sui pazienti dei dati di sicurezza successivi alla commercializzazione di Caelyx pegylated liposomal non ha suggerito una tendenza significativa di Caelyx pegylated liposomal in termini di nefrotossicità, i dati osservati nelle scimmie potrebbero non essere rilevanti per la valutazione del rischio nei pazienti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

$\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfossi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metossipoli(ossietilen)-40 sale di sodio (MPEG-DSPE)

fosfatidilcolina di soia completamente idrogenata (HSPC)

colesterolo

ammonio solfato

saccarosio

istidina

acqua per preparazioni iniettabili

acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

20 mesi

Dopo diluizione:

- La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C.
- Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Qualora non sia usato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione della soluzione diluita prima del suo utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore quando conservate a temperature comprese tra 2°C e 8°C.
- I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro Tipo I, con tappo in bromobutile grigio siliconato e guarnizione in alluminio contenente un volume in grado di garantire 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal è fornito in confezioni singole o da dieci flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Non utilizzare il prodotto se è presente del precipitato o altri tipi di particelle.

La dispersione di Caelyx pegylated liposomal deve essere maneggiata con cautela. È necessario l'uso di guanti. Se Caelyx pegylated liposomal viene a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone. Caelyx pegylated liposomal deve essere maneggiato ed eliminato nel rispetto delle normali precauzioni utilizzate per altri farmaci antitumorali in accordo alle normative locali.

Determinare la dose di Caelyx pegylated liposomal da somministrare (a seconda della dose consigliata e della superficie corporea del paziente). Prelevare il volume corretto di Caelyx pegylated liposomal mediante siringa sterile. Occorre operare in condizioni rigorosamente asettiche, in quanto Caelyx pegylated liposomal non contiene né conservanti né agenti batteriostatici. Prima della somministrazione, la dose corretta di Caelyx pegylated liposomal deve essere diluita in soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml) per infusione endovenosa. Per dosi < 90 mg, diluire Caelyx pegylated liposomal in 250 ml e per dosi ≥ 90 mg diluire Caelyx pegylated liposomal in 500 ml. Questo volume può essere somministrato in 60 o 90 minuti come specificato in paragrafo 4.2.

L'uso di diluenti diversi della soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml) per infusione endovenosa o la presenza di qualsiasi agente batteriostatico, come per esempio alcool benzilico, può causare la precipitazione di Caelyx pegylated liposomal.

Si raccomanda di collegare la linea di infusione contenente Caelyx pegylated liposomal all'ingresso laterale di un'infusione endovenosa di glucosio al 5 % (50 mg/ml). L'infusione può essere somministrata attraverso una vena periferica. Non utilizzare con filtri in linea.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Giugno 1996  
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en>



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL : scatola – 20 mg/10 ml – 1 flaconcino**  
**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL : scatola – 20 mg/10 ml – 10 flaconcini**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione  
Doxorubicina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un ml di Caelyx pegylated liposomal contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfossi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metossipoli(ossietilen)-40 sale di sodio, fosfatidilcolina di soia completamente idrogenata, colesterolo, ammonio solfato, saccarosio, istidina, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino  
10 flaconcini  
20 mg/10 ml

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**Uso endovenoso dopo diluizione**  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non utilizzare in modo intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Citotossico

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/011/001 (1 flaconcino)  
EU/1/96/011/002 (10 flaconcini)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL: scatola – 50 mg/25 ml – 1 flaconcino**  
**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL: scatola – 50 mg/25 ml – 10 flaconcini**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione  
Doxorubicina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un ml di Caelyx pegylated liposomal contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfossi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metossipoli(ossietilen)-40 sale di sodio, fosfatidilcolina di soia completamente idrogenata, colesterolo, ammonio solfato, saccarosio, istidina, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino  
10 flaconcini  
50 mg/25 ml

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**Uso endovenoso dopo diluizione**  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non utilizzare in modo intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Citotossico

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/011/003 (1 flaconcino)  
EU/1/96/011/004 (10 flaconcini)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL: etichetta – 20 mg/10 ml**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrato sterile  
Doxorubicina cloridrato

**EV dopo diluizione.**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

20 mg/10 ml

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL: etichetta – 50 mg/25 ml**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrato sterile  
Doxorubicina cloridrato

**EV dopo diluizione.**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

50 mg/25 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione doxorubicina cloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Caelyx pegylated liposomal e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Caelyx pegylated liposomal
3. Come prendere Caelyx pegylated liposomal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Caelyx pegylated liposomal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Caelyx pegylated liposomal e a cosa serve**

Caelyx pegylated liposomal è un agente antitumorale.

Caelyx pegylated liposomal è usato per curare il tumore della mammella in pazienti a rischio di problemi cardiaci. Caelyx pegylated liposomal è anche utilizzato per curare il tumore dell'ovaio. È utilizzato per uccidere le cellule tumorali, ridurre le dimensioni del tumore, ritardare la crescita del tumore e prolungare la sua sopravvivenza.

Caelyx pegylated liposomal è anche utilizzato in combinazione con un altro medicinale, il bortezomib, per il trattamento del mieloma multiplo (un cancro del sangue) in pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

Caelyx pegylated liposomal viene anche utilizzato ai fini di un miglioramento del sarcoma di Kaposi, tra cui l'appiattimento, l'impallidimento e anche la riduzione delle dimensioni del tumore. Anche altri sintomi del sarcoma di Kaposi, per esempio il gonfiore intorno al tumore, possono migliorare o scomparire.

Caelyx pegylated liposomal contiene una sostanza capace di interagire con le cellule in modo da uccidere selettivamente le cellule tumorali. La doxorubicina cloridrato contenuta in Caelyx pegylated liposomal è racchiusa in sfere piccolissime, denominate liposomi pegilati, che facilitano il trasporto del farmaco dal sangue al tessuto tumorale evitandone la dispersione nel tessuto sano.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Caelyx pegylated liposomal**

##### **Non prenda Caelyx pegylated liposomal**

- se è allergico alla doxorubicina cloridrato, arachidi o soia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Informi il medico delle condizioni seguenti:

- se è in trattamento per disturbi cardiaci o per disturbi al fegato;

- se soffre di diabete, poiché Caelyx pegylated liposomal contiene zucchero e può essere necessario modificare di conseguenza il trattamento del diabete;
- se ha il sarcoma di Kaposi e le è stata asportata la milza;
- se nota ulcere, cambiamento di colore o qualsiasi disturbo nella bocca.

Nei pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata sono stati osservati casi di malattie polmonari interstiziali, anche fatali. I sintomi della malattia polmonare interstiziale sono tosse e respiro affannoso, a volte accompagnati da febbre, non provocati dall'attività fisica. Si rivolga immediatamente a un medico se manifesta sintomi che possono essere segni di malattia polmonare interstiziale.

### **Bambini e adolescenti**

Caelyx pegylated liposomal non deve essere usato nei bambini e adolescenti perché non è noto come il medicinale possa agire su essi.

### **Altri medicinali e Caelyx pegylated liposomal**

Informi il medico o il farmacista

- se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica,
- in merito a tutte le terapie per il tumore che sta seguendo o che ha seguito in passato, visto che è richiesta un'attenzione particolare per quei trattamenti che riducono il numero di globuli bianchi, poiché questo può determinare un'ulteriore riduzione nel numero di globuli bianchi. Se non conosce con certezza le cure che ha ricevuto o le malattie che ha avuto, ne parli con il suo medico.

### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Poiché il principio attivo di Caelyx pegylated liposomal, la doxorubicina cloridrato, può causare alterazioni nel nascituro, è importante che lei comunichi al medico se pensa di essere incinta. Le donne devono evitare una gravidanza e usare misure contraccettive durante l'assunzione di Caelyx pegylated liposomal e negli otto mesi successivi alla sospensione del trattamento con Caelyx pegylated liposomal.

Gli uomini devono usare misure contraccettive durante l'assunzione di Caelyx pegylated liposomal e nei sei mesi successivi alla sospensione di Caelyx pegylated liposomal, in modo che la loro partner non rimanga incinta.

Poiché la doxorubicina cloridrato può essere dannosa per i lattanti, le donne devono sospendere l'allattamento prima di iniziare il trattamento con Caelyx pegylated liposomal. Gli esperti raccomandano alle donne con infezione da HIV di non allattare in nessun caso i propri figli per prevenire ogni trasmissione di HIV.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non guidi né usi strumenti o macchinari se si sente stanco o assonnato a seguito del trattamento con Caelyx pegylated liposomal.

### **Caelyx pegylated liposomal contiene olio di soia e sodio**

Caelyx pegylated liposomal contiene olio di soia. Se lei è allergico alle arachidi o alla soia, non utilizzi questo medicinale.

Caelyx pegylated liposomal contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè "essenzialmente senza sodio".

## **3. Come prendere Caelyx pegylated liposomal**

**Caelyx pegylated liposomal è una formulazione unica. Esso non deve essere utilizzato in modo intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.**

### **Quanto Caelyx pegylated liposomal viene somministrato**

Se lei viene trattata per il tumore mammario o ovarico, Caelyx pegylated liposomal le verrà somministrato alla dose di 50 mg per ogni metro quadrato di superficie del suo corpo (basata sulla sua altezza e peso corporeo). La dose viene ripetuta ogni 4 settimane fino a che la malattia non progredisce e lei è in grado di tollerare il trattamento.

Se lei viene trattato per il mieloma multiplo, e ha già ricevuto almeno una precedente terapia, Caelyx pegylated liposomal le verrà somministrato alla dose di 30 mg ogni metro quadro di superficie del suo corpo (basata sulla sua altezza e il suo peso corporeo) attraverso una infusione endovenosa di 1 ora somministrata immediatamente dopo l'infusione di bortezomib del giorno 4 del regime di trattamento di bortezomib di 3 settimane. La dose sarà ripetuta fino a quando lei risponderà in modo soddisfacente e tollererà il trattamento.

Se lei viene trattato per il sarcoma di Kaposi, Caelyx pegylated liposomal sarà somministrato alla dose di 20 mg per ogni metro quadro di superficie del suo corpo (basata sulla sua altezza e sul suo peso). La dose è ripetuta ogni 2 o 3 settimane per 2 o 3 mesi; successivamente essa verrà ripetuta quando sarà necessario per mantenere un miglioramento delle sue condizioni.

### **Come viene somministrato Caelyx pegylated liposomal**

Caelyx pegylated liposomal le verrà somministrato dal medico mediante fleboclisi (infusione) in una vena. In funzione della dose e dell'indicazione, questa durerà da 30 minuti a più di un'ora (cioè 90 minuti).

### **Se prende più Caelyx pegylated liposomal di quanto deve**

Il sovradosaggio acuto peggiora gli effetti collaterali quali piaghe nella bocca o calo dei globuli bianchi e delle piastrine nel sangue. Il trattamento consisterà nella somministrazione di antibiotici, nella trasfusione di piastrine, utilizzo di fattori che stimolano la produzione di globuli bianchi e nel trattamento sintomatico delle piaghe nella bocca.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Caelyx pegylated liposomal, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante l'infusione di Caelyx pegylated liposomal possono verificarsi le seguenti reazioni:

- grave reazione allergica che può includere gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà a deglutire o respirare; eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- infiammazione e restringimento delle vie aeree polmonari, con conseguente tosse, respiro sibilante e affannoso (asma)
- vampate, sudorazione, brividi o febbre
- dolore o fastidio al petto
- dolore dorsale
- pressione arteriosa alta o bassa
- battito cardiaco accelerato
- convulsioni (crisi convulsive)

Può verificarsi la fuoriuscita del liquido iniettato dalle vene ai tessuti sottocutanei. Se la flebo dovesse darle fastidio o dovesse provarle dolore mentre sta assumendo una dose di Caelyx pegylated liposomal, informi immediatamente il medico.

Contatti immediatamente il medico se si nota uno dei seguenti effetti collaterali seri:

- manifesta febbre, sensazione di stanchezza o se presenta segni di lividi o sanguinamento (molto comune)

- arrossamento, gonfiore, desquamazione o sensibilità, principalmente alle mani o ai piedi (sindrome mano-piede). Questi effetti sono stati osservati molto comunemente e, talvolta, sono gravi. Nei casi gravi, questi effetti possono interferire con determinate attività quotidiane e possono durare fino a 4 settimane o oltre prima di risolversi completamente. Il medico potrebbe voler ritardare l'inizio e/o ridurre la dose del trattamento successivo (vedere sotto le Strategie per prevenire e trattare la sindrome mano-piede)
- piaghe nella bocca, forte diarrea o vomito o nausea (molto comuni)
- infezioni (comuni, incluse infezioni polmonari (polmonite) o infezioni che possono influire sulla vista
- respiro affannoso (comune)
- forte dolore allo stomaco (comune)
- pronunciata debolezza (comune)
- grave reazione allergica che può includere gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà a deglutire o respirare; eruzione cutanea pruriginosa (orticaria) (non comune)
- arresto cardiaco (il cuore smette di battere), insufficienza cardiaca in cui il cuore non pompa sangue a sufficienza al resto del corpo, causandole respiro affannoso e possibili gambe gonfie (non comune)
- coagulo di sangue che si sposta fino ai polmoni causando dolore al petto e respiro affannoso (non comune)
- gonfiore, calore o sensibilità ai tessuti molli delle gambe, talvolta con dolore che peggiora se sta in piedi o cammina (raro)
- eruzione cutanea grave o potenzialmente letale con vescicole e pelle desquamata, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi e agli organi genitali (sindrome di Stevens-Johnson) o sulla maggior parte del corpo (necrolisi epidermica tossica) (raro)

### **Altri effetti indesiderati**

Nel periodo che intercorre tra le infusioni possono verificarsi i seguenti effetti:

#### **Molto comune** (può interessare più di 1 paziente su 10):

- riduzione del numero dei globuli bianchi, che può aumentare le possibilità di contrarre infezioni. In rari casi, avere un numero basso di globuli bianchi può causare una grave infezione. L'anemia (riduzione dei globuli rossi) può causare stanchezza, e la riduzione delle piastrine nel sangue può aumentare il rischio di sanguinamento. A causa delle potenziali modifiche alle cellule nel Suo sangue, si sottoporrà con regolarità a esami del sangue.
- appetito ridotto
- stipsi
- eruzioni cutanee, incluse arrossamento della pelle, eruzione cutanee allergiche, eruzioni arrossate o protuberanti sulla pelle
- perdita di capelli
- dolore, incluso dolore muscolare e ai muscoli del petto, alle articolazioni, a braccia o gambe;
- sensazione di estrema stanchezza

#### **Comune** (può interessare fino a 1 paziente su 10):

- infezioni, incluse infezione grave in tutto il corpo (sepsi), infezioni polmonari, infezioni da virus herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio), un tipo di infezione batterica (infezione da mycobacterium avium complex), infezione del tratto urinario, infezioni micotiche (inclusi mugugno e candidosi orale), infezione delle radici dei capelli, infezione o irritazione della gola, infezione di naso, seni paranasali o gola (raffreddore)
- basso numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili) con febbre
- grave calo ponderale e atrofia muscolare, insufficiente quantità di acqua nel corpo (disidratazione), bassi livelli di potassio, sodio o calcio nel sangue
- sensazione di confusione, ansia, depressione, difficoltà a dormire
- danno nervoso, che può causare formicolio, intorpidimento, dolore o perdita della sensazione di dolore, dolore ai nervi, sensazione insolita alla pelle (come, sensazione di formicolio o di qualcosa che striscia), riduzione di sensazioni e sensibilità, soprattutto a livello di pelle
- alterazione del senso del gusto, mal di testa, sensazione di estrema sonnolenza con scarsa energia, sensazione di vertigini

- infiammazione degli occhi (congiuntivite)
- battito cardiaco rapido
- pressione arteriosa alta o bassa, vampate
- respiro affannoso, che può essere causato da attività fisica, sanguinamento dal naso, tosse
- infiammazione del rivestimento di stomaco ed esofago, ulcere (afte) in bocca, indigestione, difficoltà a deglutire, dolore in bocca, bocca secca
- problemi alla pelle, inclusa pelle desquamata o secca, arrossamento della pelle, vesciche o ulcere (orticaria) sulla pelle, prurito, macchie scure sulla pelle
- sudorazione eccessiva
- spasmi o dolori muscolari
- dolore, incluso il dolore muscolare, osseo o dorsale
- dolore durante la minzione
- reazione allergica all'infusione del medicinale, malattia simil-influenzale, brividi, infiammazione del rivestimento delle cavità e dei passaggi all'interno del corpo come naso, bocca, trachea, sensazione di debolezza, sensazione generale di malessere, gonfiore causato da accumulo di liquidi nel corpo, mani, caviglie o piedi gonfi
- calo ponderale

Quando Caelyx pegylated liposomal è usato da solo, alcuni di questi effetti sono meno probabili, e alcuni non si verificano per niente.

**Non comune** (interessa fino a 1 paziente su 100)

- infezioni da virus herpes simplex (herpes alle labbra o genitale), infezione micotica
- basso numero di tutti i tipi di cellule del sangue, aumento del numero di "piastrine" (cellule che aiutano il sangue a coagularsi)
- reazione allergica
- alto livello di potassio nel sangue, basso livello di magnesio nel sangue
- danno nervoso, che colpisce più di una parte del corpo
- convulsioni (crisi convulsive), svenimento
- sensazione fastidiosa o dolorosa, soprattutto al tatto, sensazione di sonnolenza
- vista sfuocata, lacrimazione agli occhi
- sensazione di velocità o irregolarità del battito cardiaco (palpitazioni), malattia del muscolo cardiaco, danno cardiaco
- danno ai tessuti (necrosi) al sito di iniezione, infiammazione delle vene che causa gonfiore e dolore, sensazione di vertigini nel mettersi seduti o alzarsi in piedi
- fastidio al petto
- flatulenza, gengive infiammate (gengivite)
- problemi o eruzioni sulla pelle, incluse pelle che si screpola o si squama, eruzioni cutanee allergiche, ulcere o orticaria sulla pelle, depigmentazione della pelle, modifiche della colorazione naturale (pigmentazione) della pelle, piccole macchie rosse o violacee causate da sanguinamento sotto la pelle, problemi alle unghie, acne
- debolezza muscolare
- dolore al petto
- irritazione o dolore al sito di iniezione
- gonfiore del viso, temperatura corporea alta
- ritorno dei sintomi (come infiammazione, rossore o dolore) in una parte del corpo precedentemente irradiata tramite radioterapia o precedentemente danneggiata da un'iniezione di chemioterapia in una vena

**Raro** (interessa fino a 1 paziente su 1.000)

- infezione, che si manifesta nelle persone con un sistema immunitario indebolito
- basso numero di cellule del sangue prodotte nel midollo osseo
- retina infiammata, che può causare alterazioni della vista o cecità
- ritmo cardiaco anomalo, tracciato del cuore anomalo sull'ECG (elettrocardiogramma) e con eventuale battito cardiaco lento, problema cardiaco che influisce sul battito e sul ritmo cardiaci, colore blu della pelle e delle mucose causato da un basso livello di ossigeno nel sangue

- dilatazione dei vasi sanguigni
- sensazione di costrizione alla gola
- lingua gonfia e dolorante, ulcere (piaghe) sulle labbra
- eruzione cutanea con vesciche piene di liquido
- infezione vaginale, arrossamento dello scroto
- problemi ai rivestimenti delle cavità e dei passaggi all'interno del corpo, come naso, bocca o trachea
- risultati anomali nelle analisi del fegato, aumentato livello di "creatinina" nel sangue

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- tumore del sangue che si sviluppa velocemente e colpisce le cellule del sangue (leucemia mieloide acuta), malattia del midollo osseo che colpisce le cellule del sangue (sindrome mielodisplastica), tumore della bocca o delle labbra
- tosse e respiro affannoso, a volte accompagnati da febbre, non provocati dall'attività fisica (malattia polmonare interstiziale)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### Tecniche per prevenire e trattare la sindrome delle mani e piedi includono:

- quando possibile immerga mani e/o piedi in un catino di acqua fredda (es. mentre guarda la televisione, legge o ascolta la radio);
- tenga mani e piedi scoperti (niente guanti, calze ecc.);
- stia in posti freschi;
- faccia bagni freddi durante i periodi caldi;
- eviti esercizi vigorosi che possono causare traumi ai piedi (es. jogging);
- eviti l'esposizione della pelle ad acqua molto calda (es. idromassaggio, sauna);
- eviti scarpe strette o con il tacco alto.

Piridoxina (Vitamina B6):

- la vitamina B6 si può acquistare senza prescrizione;
- ne assuma 50-150 mg al giorno cominciando ai primi segni di arrossamento o formicolio.

## **5. Come conservare Caelyx pegylated liposomal**

Tenere Caelyx pegylated liposomal fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Qualora non sia usato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione della soluzione diluita prima del suo utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore quando conservate a temperature comprese tra 2°C e 8°C. I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola.

Non usi questo medicinale se nota del precipitato o altri tipi di particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Caelyx pegylated liposomal

- Il principio attivo è la doxorubicina cloridrato. Un ml di Caelyx pegylated liposomal contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato in una formulazione di liposomi pegilati.
- Gli eccipienti sono  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfossi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metossipoli(ossietilen)-40 sale di sodio (MPEG-DSPE), fosfatidilcolina di soia completamente idrogenata (HSPC), colesterolo, ammonio solfato, saccarosio, istidina, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH). Vedere paragrafo 2.

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione: flaconcini in grado di fornire un volume di 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

### Descrizione dell'aspetto di Caelyx pegylated liposomal e contenuto della confezione

Caelyx pegylated liposomal è sterile, trasparente e rosso. Caelyx pegylated liposomal è disponibile in fiale di vetro in confezione singola o contenente 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Olanda.

### Produttore

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio.

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Germania

Per ulteriori informazioni su Caelyx pegylated liposomal, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Lietuva**

UAB „Baxter Lithuania“  
Tel: +37052527100

#### **България**

Baxter Holding B.V.  
Тел.: +31 (0)30 2488 911

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

**Česká republika**  
BAXTER CZECH spol. s r.o.  
Tel: +420 225 774 111

**Danmark**  
Baxter A/S  
Tlf: +45 4816 6400

**Deutschland**  
Baxter Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 31701-0  
info\_de@baxter.com

**Eesti**  
OÜ Baxter Estonia  
Tel: +372 651 5120  
**Ελλάδα**  
Baxter (Hellas) E.P.E.,  
Τηλ: +30 210 28 80 000

**España**  
Baxter S.L.  
Tel: +34 91 678 93 00

**France**  
Baxter SAS  
Tél: +33 1 34 61 50 50

**Hrvatska**  
Baxter Healthcare d.o.o.  
Tel: +385 1 6610314

**Ireland**  
Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Ísland**  
Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Italia**  
Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Κύπρος**  
Baxter Holding B.V.  
Τηλ: +31 (0)30 2488 911

**Latvija**  
Baxter Latvia SIA  
Tel: +371 677 84784

**Magyarország**  
Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

**Malta**  
Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Nederland**  
Baxter B.V.  
Tel: +31 (0)30 2488 911  
utrecht\_reception@baxter.com

**Norge**  
Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00  
**Österreich**  
Baxter Healthcare GmbH  
Tel: +43 1 71120 0  
austria\_office\_healthcare@baxter.com

**Polska**  
Baxter Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 488 37 77

**Portugal**  
Baxter Médico Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 925 25 00

**România**  
BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Slovenija**  
Baxter d.o.o.  
Tel: +386 1 420 16 80

**Slovenská republika**  
Baxter Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 10 11 50

**Suomi/Finland**  
Baxter Oy  
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

**Sverige**  
Baxter Medical AB  
Tel: +46 (0)8 632 64 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e operatori sanitari (vedere paragrafo 3):

La dispersione di Caelyx pegylated liposomal va maneggiata con cautela. È necessario l'uso di guanti. Se Caelyx pegylated liposomal viene a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone. Caelyx pegylated liposomal va maneggiato ed eliminato nel rispetto delle precauzioni indicate per altri farmaci antitumorali.

Determinare la dose di Caelyx pegylated liposomal da somministrare (a seconda della dose raccomandata e della superficie corporea del paziente). Prelevare il volume corretto di Caelyx pegylated liposomal mediante siringa sterile. Occorre operare in condizioni rigorosamente asettiche, in quanto Caelyx pegylated liposomal non contiene né conservanti né agenti batteriostatici. Prima della somministrazione, la dose corretta di Caelyx pegylated liposomal deve essere diluita in soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml) per infusione endovenosa. Per dosi < 90 mg diluire Caelyx pegylated liposomal in 250 ml e per dosi ≥ 90 mg diluire Caelyx pegylated liposomal in 500 ml.

Per ridurre il rischio di reazioni all'infusione, la dose iniziale deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 1 mg/min. Se non si osserva alcuna reazione all'infusione, le successive infusioni di Caelyx pegylated liposomal possono essere somministrate in un periodo di 60 minuti.

Nel programma di studi clinici sul tumore alla mammella è stata permessa una modifica dell'infusione in quei pazienti che hanno avuto una reazione in seguito alla somministrazione quale la seguente: il 5 % della dose totale è stata somministrata lentamente durante i primi 15 minuti. Se tollerata senza reazioni, la velocità di infusione è stata raddoppiata per i successivi 15 minuti. Se tollerata, l'infusione è stata completata nell'ora successiva per un tempo di iniezione totale di 90 minuti.

Se il paziente evidenzia sintomi precoci o segni di reazione all'infusione, interrompere immediatamente l'infusione, somministrare appropriate premedicazioni (antistaminici e/o corticosteroidi a breve azione) e riprendere l'infusione ad una velocità più bassa.

L'uso di diluenti diversi dalla soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml) per infusione endovenosa o la presenza di qualsiasi agente batteriostatico, come per esempio alcol benzilico, può causare la precipitazione di Caelyx pegylated liposomal.

Si raccomanda di collegare la linea di infusione contenente Caelyx pegylated liposomal all'ingresso laterale di un'infusione endovenosa di glucosio al 5% (50 mg/ml). L'infusione può essere praticata attraverso una vena periferica. Non utilizzare con filtri in linea.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI  
TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per doxorubicina, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla malattia polmonare interstiziale, provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi una stretta correlazione temporale, il PRAC ritiene che una relazione causale tra la doxorubicina liposomiale pegilata e la malattia polmonare interstiziale sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti doxorubicina liposomiale pegilata debbano essere aggiornate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su doxorubicina il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti doxorubicina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.