

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml Caelyx pegylated liposomal conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg într-o formulare lipozomală polietilenglicată.

Caelyx pegylated liposomal, o formulare lipozomală, conține clorhidrat de doxorubicină încapsulat în lipozomi legați la suprafața lor cu metoxipolietilenglicol (MPEG). Acest proces este cunoscut ca polietilenglicare și protejează detectarea lipozomilor de către sistemul mononuclear fagocitar (SMF), crescând astfel timpul acestora de circulație în sânge.

### Excipienți cu efect cunoscut

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

Conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Se prezintă sub formă de suspensie sterilă, translucidă, de culoare roșie.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Caelyx pegylated liposomal este indicat:

- Ca monoterapie, în tratamentul cancerului mamar metastatic, la pacienți cu risc cardiac crescut.
- În tratamentul cancerului ovarian în stadiu avansat, la pacienți cu eșec terapeutic la regimul chimioterapic de primă linie, cu compuși de platină.
- În asociere cu bortezumib pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv, la pacienți cărora li s-a administrat anterior cel puțin un tratament și care au fost deja supuși unui transplant de măduvă osoasă sau care nu au indicație de transplant de măduvă osoasă.
- În tratamentul sarcomului Kaposi (SK) corelat cu SIDA, la pacienții cu un număr mic de limfocite CD4 (< 200 limfocite CD4/mm<sup>3</sup>) și cu afectare mucocutanată sau viscerală extinsă.

Caelyx pegylated liposomal poate fi utilizat în chimioterapia sistemică de primă linie sau în chimioterapia de linia a doua la pacienții cu SK-SIDA la care boala a avansat sau la pacienții cu intoleranță la tratament, la care s-a administrat anterior chimioterapie sistemică asociată, cuprinzând cel puțin două dintre următoarele chimioterapice: alcaloid de vinca, bleomicină și doxorubicină standard (sau altă antracilină).

### 4.2 Doze și mod de administrare

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

Caelyx pegylated liposomal are proprietăți farmacocinetice unice și nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

## Doze

### Cancer mamar/Cancer ovarian

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

### Mielom multiplu

Caelyx pegylated liposomal se administrează în doză de 30 mg/m<sup>2</sup> în ziua a 4-a a regimului de 3 săptămâni de bortezomib, sub forma unei perfuzii cu durată de 1 oră, administrată imediat după perfuzia cu bortezomib. Regimul cu bortezomib constă în 1,3 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 4, 8 și 11, la fiecare 3 săptămâni. Doza se repetă atâta timp cât pacientul are un răspuns satisfăcător și tolerează tratamentul. În ziua 4 dozarea ambelor medicamente poate fi amânată cu maximum 48 ore, dacă este necesar din punct de vedere medical. Dozele de bortezomib trebuie să fie administrate la cel puțin 72 ore distanță între doze.

### SK corelat cu SIDA

Caelyx pegylated liposomal se administrează intravenos, 20 mg/m<sup>2</sup>, o dată la două-trei săptămâni. Trebuie evitate intervalele mai scurte de 10 zile, deoarece nu pot fi excluse acumularea și creșterea toxicității medicamentului. Pentru obținerea unui răspuns terapeutic, pacienților li se recomandă tratamentul timp de două până la trei luni. Se continuă tratamentul atâta timp cât se consideră necesar pentru menținerea răspunsului terapeutic.

### Pentru toți pacienții

Dacă pacientul prezintă simptome sau semne precoce de reacție la perfuzie (vezi pct. 4.4 și 4.8), se întrerupe imediat perfuzia, se administrează premedicație adecvată (antihistaminice și/sau glucocorticoizi cu acțiune de scurtă durată) și se reia administrarea perfuziei cu o viteză mai mică.

### Ghiduri de modificare a dozei de Caelyx pegylated liposomal

Pentru evitarea evenimentelor adverse, cum ar fi eritrodisestezia palmo-plantară (EPP), stomatita sau toxicitatea hematologică, doza poate fi redusă sau întârziată. Tabelele de mai jos prezintă ghidurile de modificare a dozelor de Caelyx pegylated liposomal, în funcție de aceste reacții adverse. Clasificarea manifestărilor toxice din aceste tabele se bazează pe Criteriile privind manifestările toxice frecvente formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTC).

Tabelele pentru EPP (Tabel 1) și stomatită (Tabel 2) prezintă schema de modificare a dozelor utilizate în studiile clinice, în tratamentul pacientelor cu cancer mamar sau ovarian (modificarea ciclului terapeutic recomandat de 4 săptămâni); dacă aceste manifestări toxice apar la pacienții cu SK corelat cu SIDA, ciclul terapeutic recomandat de 2-3 săptămâni poate fi modificat într-o manieră similară.

Tabelul pentru toxicitatea hematologică (Tabel 3) prezintă schema de modificare a dozelor utilizată în studiile clinice, în tratamentul pacientelor numai cu cancer mamar sau ovarian. Modificarea dozelor la pacienții cu SK corelat cu SIDA este prezentată la pct. 4.8.

**Tabel 1. Eritrodisestezia palmo-plantară**

	<b>Săptămâni după doza anterioară de Caelyx pegylated liposomal</b>		
<b>Gradul de toxicitate la estimarea curentă</b>	<b>Săptămâna 4</b>	<b>Săptămâna 5</b>	<b>Săptămâna 6</b>
<b>Gradul 1</b> (eritem ușor, tumefacție sau descuamare care nu afectează activitățile zilnice)	<b>Se readministrează doza numai dacă</b> pacientul nu a prezentat anterior o manifestare toxică cutanată de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	<b>Se readministrează doza numai dacă</b> pacientul nu a prezentat anterior o manifestare toxică cutanată de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	<b>Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni</b>

<b>Gradul 2</b> (eritem, descumare sau tumefacție care afectează, dar nu împiedică desfășurarea normală a activităților fizice; prezența unor mici vezicule sau ulcerații cu diametru mai mic de 2 cm)	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni</b>
<b>Gradul 3</b> (vezicule, ulcerații sau tumefacție care afectează mersul sau desfășurarea normală a activităților zilnice; pacientul nu poate îmbrăca haine obișnuite)	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se întrerupe tratamentul</b>
<b>Gradul 4</b> (proces difuz sau local care produce complicații infecțioase sau necesită repaus la pat sau spitalizare)	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se întrerupe tratamentul</b>

**Tabel 2. Stomatită**

<b>Gradul de toxicitate la estimarea curentă</b>	<b>Săptămâni după doza anterioară de Caelyx pegylated liposomal</b>		
	<b>Săptămâna 4</b>	<b>Săptămâna 5</b>	<b>Săptămâna 6</b>
<b>Gradul 1</b> (ulcere nedureroase, eritem sau durere ușoară)	<b>Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior stomatită de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior stomatită de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni sau se întrerupe tratamentul la recomandarea medicului</b>
<b>Gradul 2</b> (eritem dureros, edem sau ulcerații, dar pacientul poate să se alimenteze)	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni sau se întrerupe tratamentul la recomandarea medicului</b>
<b>Gradul 3</b> (eritem dureros, edem sau ulcerații, dar pacientul nu poate să se alimenteze)	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se întrerupe tratamentul</b>
<b>Gradul 4</b> (necesită alimentare parenterală sau enterală)	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se așteaptă încă o săptămână</b>	<b>Se întrerupe tratamentul</b>

**Tabel 3. Toxicitate hematologică (NAN sau trombocite) – Tratatamentul pacienților cu cancer mamar sau ovarian**

<b>GRADUL</b>	<b>NAN</b>	<b>TROMBOCITE</b>	<b>MODIFICARE</b>
<b>Gradul 1</b>	1500 – 1900	75000 – 150000	Se reia tratamentul fără reducerea dozei.
<b>Gradul 2</b>	1000 – < 1500	50000 – < 75000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reia tratamentul fără reducerea dozei.
<b>Gradul 3</b>	500 – < 1000	25000 – < 50000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reia tratamentul fără reducerea dozei.
<b>Gradul 4</b>	< 500	< 25000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reduce doza cu 25 % sau se continuă administrarea dozei complete asociat cu factor de creștere.

La pacienții cu mielom multiplu tratați cu Caelyx pegylated liposomal în asociere cu bortezomib, care prezintă EPP sau stomatită, doza de Caelyx pegylated liposomal trebuie modificată în modul descris în Tabelul 1 și, respectiv, în Tabelul 2 de mai sus. Tabelul 4 de mai jos furnizează programul folosit în cazul altor modificări de doze în studiile clinice în tratamentul pacienților cu mielom multiplu care primesc tratament combinat cu Caelyx pegylated liposomal și bortezomib. Pentru mai multe informații detaliate referitoare la regimul de dozare și la ajustarea dozelor de bortezomib, a se vedea RCP-ul pentru bortezomib.

**Tabel 4. AJUSTAREA DOZELOR ÎN TRATAMENTUL COMBINAT CU CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL + BORTEZOMIB – PACIENȚI CU MIELOM MULTIPLU**

<b>Statusul pacienților</b>	<b>Caelyx pegylated liposomal</b>	<b>Bortezomib</b>
Febră $\geq$ 38°C și Număr absolut de neutrofile < 1000/mm <sup>3</sup>	Nu administrați acest ciclu dacă modificările au survenit înainte de ziua 4; dacă modificările sunt înregistrate după ziua 4, reduceți doza următoare cu 25 %.	Reduceți doza următoare cu 25 %.
În orice zi a administrării medicamentului după ziua 1 a fiecărui ciclu: Număr trombocite < 25000/mm <sup>3</sup> Hemoglobină < 8 g/dl Număr absolut de neutrofile < 500/mm <sup>3</sup>	Nu administrați acest ciclu dacă modificările au survenit înainte de ziua 4; dacă modificările sunt înregistrate după ziua 4, reduceți doza următoare cu 25 % în următoarele cicluri, dacă doza de bortezomib este redusă datorită toxicității hematologice.*	Nu administrați doza; dacă într-un ciclu sunt administrate 2 sau mai multe doze, la următoarele cicluri reduceți doza cu 25 %.
Toxicitate non-hematologică grad 3 sau 4 legată de medicament	Nu administrați doza până la recuperare la grad < 2 și reduceți doza cu 25 % la toate administrările ulterioare.	Nu administrați doza până la recuperare la grad < 2 și reduceți doza cu 25 % la toate administrările ulterioare.
Durere neuropată sau neuropatie periferică	Nu este necesară ajustarea dozei.	A se vedea RCP-ul pentru bortezomib.

\*pentru mai multe informații referitoare la modul de dozare și ajustarea dozelor de bortezomib, a se vedea RCP-ul pentru bortezomib.

### Insuficiență hepatică

Farmacocinetica Caelyx pegylated liposomal determinată la un număr mic de pacienți cu bilirubinemie totală crescută nu diferă de cea a pacienților cu bilirubinemie totală normală; cu toate acestea, până în momentul acumulării experienței suplimentare, la pacienții cu insuficiență hepatică doza de Caelyx pegylated liposomal trebuie redusă pe baza rezultatelor obținute în studiile clinice privind cancerul mamar și ovarian, după cum urmează: la începutul tratamentului, dacă bilirubina este cuprinsă între 1,2 - 3,0 mg/dl, prima doză se reduce cu 25 %. Dacă bilirubina este > 3,0 mg/dl, prima doză se reduce cu 50 %. Dacă pacientul tolerează prima doză, fără creșterea bilirubinemiei sau a enzimelor hepatice, doza pentru ciclul al 2-lea poate fi crescută până la nivelul dozei următoare, de exemplu dacă prima doză este redusă cu 25 %, în ciclul al 2-lea se crește până la doza completă; dacă prima doză este redusă cu 50 %, pentru ciclul al 2-lea se crește la 75 % din doza completă. Dacă este tolerat, dozajul poate fi crescut pentru următoarele cicluri la doza completă. Caelyx pegylated liposomal poate fi administrat la pacienți cu metastaze hepatice care prezintă concomitent creșteri ale bilirubinei și enzimelor hepatice la valori de până la 4 ori mai mari decât limita superioară a valorii normale. Înaintea administrării Caelyx pegylated liposomal, trebuie evaluată funcția hepatică utilizând teste convenționale de laborator clinic, cum ar fi ALT/AST, fosfataza alcalină și bilirubina.

### Insuficiență renală

Deoarece doxorubicina se metabolizează în ficat și se excretă pe cale biliară, nu este necesară modificarea dozei. Datele de farmacocinetică la nivel populațional (cu clearance-ul creatininei între 30 – 156 ml/min) demonstrează faptul că funcția renală nu influențează clearance-ul Caelyx pegylated liposomal. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienți cu clearance al creatininei sub 30 ml/min.

### Pacienți cu SK corelat cu SIDA cu splenectomie

Deoarece nu există experiență privind administrarea Caelyx pegylated liposomal la pacienții cu splenectomie, la această categorie de pacienți nu se recomandă tratamentul cu Caelyx pegylated liposomal.

### Copii și adolescenți

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

### Vârșnici

Analizele efectuate la grupe de populație la pacienți cu vârsta între 21 – 75 ani au demonstrat că farmacocinetica Caelyx pegylated liposomal nu suferă modificări semnificative în funcție de vârsta pacienților.

### Mod de administrare

Caelyx pegylated liposomal se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Pentru instrucțiuni suplimentare referitoare la preparare și precauții speciale de manipulare, vezi pct. 6.6.

Caelyx pegylated liposomal nu se administrează în bolus sau sub formă de soluție nediluată. Se recomandă ca perfuzia de Caelyx pegylated liposomal să fie conectată printr-un cateter periferic la o perfuzie cu glucoză 5% (50 mg/ml) pentru a obține o diluție mai mare și pentru a diminua riscul de tromboză și extravazare. Perfuzia poate fi administrată într-o venă periferică. Nu se vor utiliza linii perfuzoare cu filtre incluse. Caelyx pegylated liposomal nu trebuie administrat intramuscular sau subcutanat (vezi pct. 6.6).

Pentru doze < 90 mg: Caelyx pegylated liposomal se diluează în 250 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml).

Pentru doze ≥ 90 mg: Caelyx pegylated liposomal se diluează în 500 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml).

### Cancer mamar/Cancer ovarian/Mielom multiplu

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor la perfuzie, doza inițială se administrează cu o viteză de cel mult 1 mg/minut. Dacă nu se observă nici o reacție la perfuzie, perfuziile ulterioare de Caelyx pegylated liposomal pot fi administrate pe o perioadă de 60 minute.

În cazul pacienților care prezintă o reacție la perfuzie, metoda de perfuzare trebuie modificată, după cum urmează:

5 % din doza totală trebuie perfuzată lent, în primele 15 minute. Dacă perfuzia este tolerată fără reacție, viteza perfuziei se poate dubla pentru următoarele 15 minute. Dacă este tolerată, perfuzia poate fi terminată în decursul următoarei ore, cu o durată totală de perfuzare de 90 minute.

### SK corelat cu SIDA

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

## **4.3 Contraindicații**

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

Caelyx pegylated liposomal nu trebuie administrat la pacienții cu SK-SIDA care pot fi tratați eficace prin administrarea locală sau sistemică de interferon alfa.

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

Având în vedere diferența între profilele farmacocinetice și schema de tratament, Caelyx pegylated liposomal nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

### Toxicitate cardiacă

Se recomandă ca toți pacienții care utilizează regulat Caelyx pegylated liposomal să fie monitorizați frecvent ECG. Modificările tranzitorii ale ECG, cum sunt aplatizarea undei T, subnivelarea segmentului S-T și aritmiile benigne, nu sunt considerate a reprezenta indicații obligatorii de întrerupere a tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal. Cu toate acestea, se consideră că scurtarea complexului QRS este mai sugestivă pentru manifestări toxice cardiace. Dacă apar astfel de modificări, trebuie avută în vedere efectuarea testului cel mai relevant pentru o afectare miocardică provocată de antraciclina și anume, biopsia endomiocardică.

Metodele mai specifice decât ECG-ul pentru evaluarea și monitorizarea funcțiilor cardiace sunt măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng prin ecocardiografie sau, preferabil, prin Angiografie Multiplă (AGMU). Aceste metode trebuie aplicate înaintea inițierii terapiei cu Caelyx pegylated liposomal și repetate periodic în timpul tratamentului. Evaluarea funcției ventriculului stâng este obligatorie înaintea fiecărei administrări de Caelyx pegylated liposomal care depășește doza terapeutică cumulativă de antraciclina de 450 mg/m<sup>2</sup> pe viață.

Testele și metodele de evaluare menționate mai sus privind monitorizarea funcției cardiace în timpul tratamentului cu antraciclina se efectuează în următoarea ordine: monitorizarea ECG, măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng, biopsia endomiocardică. În cazul în care rezultatul unui test indică o posibilă afectare miocardică asociată tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal, trebuie evaluat cu atenție raportul dintre beneficiul continuării terapiei și riscul producerii unei leziuni miocardice.

La pacienții cu afecțiuni cardiace care necesită tratament se va administra Caelyx pegylated liposomal numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Caelyx pegylated liposomal sunt necesare precauții.

În caz de suspiciune de cardiomiopatie, de exemplu fracția de ejeție a ventriculului stâng a scăzut semnificativ față de valorile înregistrate înainte de tratament și/sau fracția de ejeție a ventriculului stâng este mai mică decât valoarea relevantă din punct de vedere al prognosticului (de exemplu < 45%), se poate avea în vedere efectuarea unei biopsii endomiocardice, iar beneficiul continuării terapiei trebuie evaluat cu atenție, comparativ cu riscul producerii unei afectări cardiace ireversibile.

Insuficiența cardiacă congestivă provocată de cardiomiopatie poate să apară brusc, fără a se înregistra anterior modificări ECG și, de asemenea, poate fi observată și după câteva săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Sunt necesare precauții la pacienții care au fost tratați cu alte antraciline. La stabilirea dozei totale de clorhidrat de doxorubicină este necesar să se ia în considerare orice tratament anterior (sau concomitent) cu cardiotoxice cum sunt alte antraciline/antrachinone sau de exemplu 5-fluorouracil. Toxicitatea cardiacă poate să apară și în cazul administrării unor doze cumulative de antracilină mai mici de 450 mg/m<sup>2</sup>, la pacienții la care s-a efectuat anterior iradiere mediastinală sau care au utilizat terapie concomitentă cu ciclofosamidă.

Profilul de siguranță pentru cord în cazul schemei terapeutice recomandate atât pentru cancerul mamar cât și pentru cel ovarian (50 mg/m<sup>2</sup>) este similar cu cel de la doza de 20 mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu SK-SIDA (vezi pct. 4.8).

#### Mielosupresie

Mulți pacienți tratați cu Caelyx pegylated liposomal prezintă o mielosupresie inițială provocată de anumiți factori, cum sunt infecție preexistentă cu HIV sau administrarea concomitent sau anterior a numeroase medicamente sau tumori la nivelul măduvei hematopoietice. Într-un studiu pivot efectuat la pacienți cu cancer ovarian tratate cu doze de 50 mg/m<sup>2</sup>, mielosupresia a fost, în general, ușoară până la moderată, reversibilă și nu a fost asociată cu episoade de infecție neutropenică sau sepsis. În plus, într-un studiu clinic controlat cu Caelyx pegylated liposomal comparativ topotecan, incidența sepsisului asociat tratamentului a fost semnificativ mai mică la paciențele cu cancer ovarian tratate cu Caelyx pegylated liposomal comparativ cu grupul tratat cu topotecan. În mod similar, o incidență mică a mielosupresiei a fost constatată într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu cancer mamar metastatic, cărora li s-a administrat Caelyx pegylated liposomal ca primă linie.

În contrast cu experiența la paciențele cu cancer mamar sau cancer ovarian, la pacienții cu SK-SIDA, mielosupresia pare să constituie evenimentul advers care impune limitarea dozei (vezi pct. 4.8). Datorită potențialului de a provoca supresia măduvei hematopoietice, în timpul tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal și, cel puțin, înaintea administrării fiecărei doze de Caelyx pegylated liposomal trebuie să se verifice frecvent hemoleucograma.

Mielosupresia severă persistentă poate provoca suprainfecție sau hemoragie.

În cadrul unor studii clinice controlate la pacienți cu SK-SIDA s-a constatat că, în comparație cu terapia cu bleomicină/vincristină, infecțiile oportuniste au fost aparent mai frecvente în timpul tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal. Pacienții și medicii trebuie să fie conștienți de existența acestei incidențe mai mari și să ia măsurile adecvate.

#### Malignități hematologice secundare

Ca și în cazul altor antineoplazice care afectează sinteza de ADN, la pacienți care au utilizat tratament asociat cu doxorubicină s-au raportat leucemie mieloidă acută secundară și mielodisplazie. De aceea, pacienții tratați cu doxorubicină trebuie supravegheați hematologic.

#### Neoplasme orale secundare

Au fost raportate cazuri foarte rare de cancere orale secundare la pacienții cu expunere pe o perioadă lungă de timp la Caelyx pegylated liposomal (mai mult de un an) sau la cei care au utilizat o doză cumulată de Caelyx pegylated liposomal mai mare de 720 mg/m<sup>2</sup>. Cazurile de cancere orale secundare au fost diagnosticate atât în timpul tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal, cât și până la 6 ani după ultima administrare. Pacienții trebuie examinați la intervale regulate de timp pentru prezența



ulcerațiilor orale sau orice alte manifestări de disconfort la nivelul cavității bucale care ar putea fi un indicator de cancer oral secundar.

#### Reacții asociate perfuziei

În interval de câteva minute după inițierea perfuziei cu Caelyx pegylated liposomal pot să apară uneori reacții grave legate de perfuzie care pun viața în pericol, caracterizate prin reacții de tip alergic sau anafilactoid, cu manifestări incluzând astm bronșic, înroșirea feței, erupție cutanată urticariană, dureri în piept, febră, hipertensiune arterială, tahicardie, prurit, transpirații, dispnee, edem facial, frisoane, dureri lombare, senzație de constricție la nivelul toracelui și faringelui și/sau hipotensiune arterială. Foarte rar, s-au observat convulsii, ca și reacții legate de perfuzie (vezi pct. 4.8). De obicei, întreruperea temporară a perfuziei determină, remiterea acestor simptome fără a necesita alte tratamente. Cu toate acestea, trebuie să fie disponibile pentru utilizare imediată medicația corespunzătoare tratamentului acestor simptome (de exemplu, antihistaminice, glucocorticoizi, adrenalină și anticonvulsivante), precum și echipament medical pentru cazuri de urgență. La majoritatea pacienților, tratamentul poate fi reluat după remiterea simptomatologiei, fără recidiva lor. Reacțiile asociate perfuziei au reapărut rareori după primul ciclu de tratament. Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor la perfuzie, doza inițială trebuie administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/minut (vezi pct. 4.2).

#### Pacienți cu diabet zaharat

A se avea în vedere faptul că fiecare flacon de Caelyx pegylated liposomal conține zahăr și doza se administrează în soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml).

Pentru reacțiile adverse frecvente care impun modificarea dozelor sau întreruperea administrării, vezi pct. 4.8.

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

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea Caelyx pegylated liposomal cu alte medicamente, deși s-au efectuat studii combinate de fază II privind administrarea chimioterapicelor convenționale la pacienți cu afecțiuni ginecologice maligne. Sunt necesare precauții în cazul asocierii medicamentelor despre care se cunoaște că interacționează cu clorhidratul de doxorubicină standard. Caelyx pegylated liposomal, ca și alte medicamente care conțin clorhidrat de doxorubicină, poate potența toxicitatea altor terapii antineoplazice. În timpul studiilor clinice efectuate la pacienții cu tumori solide (inclusiv cancer mamar și ovarian), cărora li s-au administrat concomitent ciclofosamidă sau taxani, nu s-au observat manifestări toxice suplimentare. La pacienții cu SIDA care au utilizat clorhidrat de doxorubicină standard s-au raportat exacerbarea cistitei hemoragice indusă de ciclofosamidă și creșterea hepatotoxicității produse de 6-mercaptopurină. În același timp, sunt necesare precauții în cazul administrării concomitente a oricăror altor citotoxice, în special a mielotoxicelor.

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

#### Sarcina

Clorhidratul de doxorubicină este suspectat că determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. De aceea, Caelyx pegylated liposomal nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

#### Femeile cu potențial fertil

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să evite sarcina în perioada în care ele sau partenerii lor urmează tratament cu Caelyx pegylated liposomal, precum și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă medicamentul Caelyx pegylated liposomal se excretă în laptele matern. Deoarece numeroase medicamente, incluzând antraciline, se excretă în laptele matern și datorită potențialului de a provoca reacții adverse grave la sugari, mamele trebuie să întrerupă alăptarea înaintea inițierii

tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal. Specialiștii recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în nici o circumstanță pentru a evita transmiterea HIV.

#### Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul clorhidratului de doxorubicină asupra fertilității umane (vezi pct. 5.3).

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

Caelyx pegylated liposomal nu influențează sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în studiile clinice efectuate până în prezent, rareori (< 5%) administrarea Caelyx pegylated liposomal s-a asociat cu amețeli și somnolență. Pacienții la care apar astfel de reacții trebuie să evite conducerea vehiculelor și utilizarea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă raportată în studiile clinice efectuate pentru cancerul mamar/ovarian (50 mg/m<sup>2</sup> la intervale de 4 săptămâni) a fost eritrodisestesia palmo-plantară (EPP). Incidența globală a EPP raportată a fost cuprinsă între 44,0 %- 46,1 %. Aceste reacții au fost în majoritatea cazurilor ușoare, cazuri severe (gradul 3) fiind raportate la 17 %- 19,5 %. Incidența raportată a cazurilor care pun viața în pericol (gradul 4) a fost < 1 %. Rareori, EPP a determinat întreruperea permanentă a tratamentului (3,7 % – 7 %). EPP se caracterizează prin durere, erupții cutanate eritematoase maculare. La pacienții care prezintă un astfel de eveniment, în general acesta apare după două sau trei cicluri de tratament. Ameliorarea apare de obicei în 1 – 2 săptămâni și în unele cazuri poate dura până la 4 săptămâni sau mai mult până la remisia completă. Piridoxina în doze de 50 – 150 mg pe zi și glucocorticoizii au fost folosiți pentru profilaxia și tratamentul EPP; cu toate acestea, aceste terapii nu au fost evaluate în studii clinice de fază III. Alte strategii pentru prevenirea și tratamentul EPP includ menținerea mâinilor și picioarelor la temperaturi scăzute prin expunerea la apă rece (umeziri, băi sau înot), evitarea căldurii excesive/apei fierbinți și evitarea menținerii lor acoperite (fără șosete, mănuși sau încălțăminte prea strâmtă). EPP pare a fi legată în principal de schema de dozaj și poate fi redusă prin prelungirea cu 1 – 2 săptămâni a intervalului dintre doze (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, această reacție poate fi severă și debilitantă la unii pacienți și poate necesita întreruperea tratamentului. De asemenea, s-au raportat frecvent stomatită/mucozită și greață la populațiile de pacienți cu cancer mamar/ovarian, în timp ce în programul SK-SIDA (20 mg/m<sup>2</sup> la intervale de 2 săptămâni), mielosupresia (mai ales leucopenia) a fost cea mai frecventă reacție adversă (vezi SK corelat cu SIDA). EPP a fost raportată la 16 % dintre pacienții cu mielom multiplu care au primit tratament combinat cu Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. EPP de grad 3 a fost raportat la 5 % dintre pacienți. Nu a fost raportat niciun caz de EPP de grad 4. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (legate de medicament) pentru tratamentul combinat (Caelyx pegylated liposomal + bortezomib) au fost reprezentate de grețuri (40 %), diaree (35 %), neutropenie (33 %), trombocitopenie (29 %), vărsături (28 %), astenie (27 %) și constipație (22 %).

##### Programul pentru cancer mamar

Într-un studiu clinic de fază III (I97-328), 509 pacienți cu cancer mamar avansat care nu au utilizat anterior chimioterapie pentru boala metastatică, au fost tratate cu Caelyx pegylated liposomal (n=254) în doze de 50 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 4 săptămâni sau doxorubicină (n=255) în doză de 60 mg/m<sup>2</sup> la intervale de 3 săptămâni. Următoarele evenimente adverse frecvente au fost raportate mai des cu doxorubicină decât cu Caelyx pegylated liposomal: greață (53 % comparativ cu 37 %; gradul 3/4 5 % comparativ cu 3 %), vărsături (31 % comparativ cu 19 %; gradul 3/4 4 % comparativ cu sub 1 %), orice tip de alopecie (66 % comparativ cu 20 %), alopecie pronunțată (54 % comparativ cu 7 %) și neutropenie (10 % comparativ cu 4 %; gradul 3/4 8 % comparativ cu 2 %).

Mucozita (23 % comparativ cu 13 %; gradul 3/4 4 % comparativ cu 2 %) și stomatita (22 % comparativ cu 15 %; gradul 3/4 5 % comparativ cu 2 %) au fost raportate mai frecvent cu Caelyx pegylated liposomal decât cu doxorubicină. Durata medie pentru cele mai frecvente evenimente adverse severe (gradul 3/4), pentru ambele grupe, a fost de 30 zile sau mai puțin. Vezi Tabelul 5 pentru lista completă a reacțiilor adverse raportate la paciențele tratate cu Caelyx pegylated liposomal.

Incidența reacțiilor adverse hematologice care pun viața în pericol (gradul 4) a fost < 1,0 % și s-a raportat sepsis la 1 % dintre pacienți. Administrarea de factori de creștere sau transfuzii pentru susținere a fost necesară la 5,1 %, respectiv 5,5 % dintre pacienți (vezi pct. 4.2).

La acest grup rezultatele anormale ale analizelor de laborator cu semnificație clinică (gradele 3 și 4) au avut o incidență mică, bilirubina totală, AST și ALT raportate fiind crescute la 2,4 %, 1,6 % și respectiv < 1 % la pacienți. Nu s-au raportat creșteri semnificative clinic ale creatininemiei.

**Tabel 5. Reacții adverse asociate tratamentului raportate în studiile clinice privind cancerul mamar (50 mg/m<sup>2</sup> la intervale de 4 săptămâni) (pacienți tratați cu Caelyx pegylated liposomal) în funcție de gravitate, de denumirea conform convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe**

Foarte frecvente (≥ 1/10); Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)

**CIOMS III**

<b>RA pe aparate și sisteme</b>	<b>Cancer mamar Toate gradele nr =254 (≥ 5 %)</b>	<b>Cancer mamar Grad 3/4 nr =254 (≥ 5 %)</b>	<b>Cancer mamar nr =404 (1-5 %) neraportată anterior în studii clinice</b>
<b>Infecții și infestări</b>			
Frecvente	Faringită		Foliculită, infecții fungice, leziuni veziculare periorale (nonherpetice), infecții la nivelul căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente		Faringită	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Frecvente	Leucopenie, anemie, neutropenie, trombocitopenie	Leucopenie, anemie	Trombocitemie
Mai puțin frecvente		Neutropenie	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Foarte frecvente	Anorexie		
Frecvente		Anorexie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Frecvente	Parestezii	Parestezii	Neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	Somnolență		
<b>Tulburări oculare</b>			
Frecvente			Lăcrimare, tulburări de vedere
<b>Tulburări cardiace</b>			
Frecvente			Aritmii ventriculare
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Frecvente			Epistaxis
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			

Foarte frecvente	Greață, stomatită, vărsături		
Frecvente	Durere abdominală, constipație, diaree, dispepsie, ulcerații bucale	Durere abdominală, diaree, greață, stomatită	Durere la nivelul cavității bucale
Mai puțin frecvente		Ulcerații bucale, constipație, vărsături	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Foarte frecvente	EPP*, alopecie, erupții cutanate tranzitorii	EPP*	
Frecvente	Uscăciunea pielii, modificări de culoare ale pielii, pigmentări anormale, eritem	Erupții cutanate tranzitorii	Erupție buloasă, dermatită, erupții cutanate eritematoase, afecțiuni ale unghiilor, tegumente scuamoase
Mai puțin frecvente		Pigmentări anormale, eritem	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Frecvente			Crampe la nivelul picioarelor, dureri osoase, dureri musculo-scheletice
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			
Frecvente			Mastodinii
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Foarte frecvente	Astenie, fatigabilitate, mucozită nespecifică		
Frecvente	Slăbiciune, febră, durere	Astenie, mucozită nespecifică	Edeme, edeme ale membrelor inferioare.
Mai puțin frecvente		Fatigabilitate, slăbiciune, durere	

\* eritrodisestezia palmo-plantară (Sindromul mână-picior).

#### Programul pentru cancer ovarian

În studiile clinice, 512 paciente cu cancer ovarian (un subgrup dintr-un grup de 876 paciente cu tumori solide) au fost tratate cu Caelyx pegylated liposomal în doză de 50 mg/m<sup>2</sup>. Vezi Tabelul 6 pentru lista reacțiilor adverse raportate la pacientele tratate cu Caelyx pegylated liposomal.

**Tabel 6. Reacții adverse legate de tratament raportate în studiile clinice privind cancerul ovarian (50 mg/m<sup>2</sup> la intervale de 4 săptămâni) (paciente tratate cu Caelyx pegylated liposomal) în funcție de gravitate, de denumirea conform convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe**

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

#### CIOMS III

<b>RA pe aparate și sisteme</b>	Cancer ovarian Toate gradele nr =512 ( $\geq 5\%$ )	Cancer ovarian Grad 3/4 nr =512 ( $\geq 5\%$ )	Cancer ovarian nr =512 (1-5 %)
---------------------------------	--	---	--------------------------------------

<b>Infecții și infestări</b>			
Frecvente	Faringită		Infecții, candidoză orală, herpes zoster, infecții de tract urinar
Mai puțin frecvente		Faringită	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Foarte frecvente	Leucopenie, anemie, neutropenie, trombocitopenie	Neutropenie	
Frecvente		Leucopenie, anemie, trombocitopenie	Anemie hipocromă
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
Frecvente			Reacții alergice
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Foarte frecvente	Anorexie		
Frecvente			Deshidratare, cașexie
Mai puțin frecvente		Anorexie	
<b>Tulburări psihice</b>			
Frecvente			Anxietate, depresie, insomnie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Frecvente	Parestezii, somnolență		Cefalee, amețeli, neuropatie, hipertonie
Mai puțin frecvente		Parestezii, somnolență	
<b>Tulburări oculare</b>			
Frecvente			Conjunctivită
<b>Tulburări cardiace</b>			
Frecvente			Tulburări cardiovasculare
<b>Tulburări vasculare</b>			
Frecvente			Vasodilatație
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Frecvente			Dispnee, tuse accentuată
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Foarte frecvente	Constipație, diaree, greață, stomatită, vărsături		
Frecvente	Durere abdominală, dispepsie, ulcerații bucale	Greață, stomatită, vărsături, durere abdominală, diaree	Ulcerații ale mucoasei bucale, esofagită, greață și vărsături, gastrită, disfagie, uscăciunea gurii, flatulență, gingivită, alterări ale gustului
Mai puțin frecvente		Constipație, dispepsie, ulcerații bucale	

<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Foarte frecvente	EPP*, alopecie, erupții cutanate tranzitorii	EPP*	
Frecvente	Uscăciunea pielii, modificări de culoare ale pielii	Alopecie, erupții cutanate tranzitorii	Erupții cutanate veziculo-buloase, prurit, dermatită exfoliativă, tulburări cutanate, erupții cutanate maculo-papulare, transpirații, acnee, ulceratii cutanate
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Frecvente			Dureri lombare, mialgii
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Frecvente			Disurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			
Frecvente			Vaginită
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Foarte frecvente	Astenie, afecțiuni ale mucoaselor		
Frecvente	Febră, durere	Astenie, afecțiuni ale mucoaselor, durere	Frisoane, dureri în piept, stare de rău, edeme periferice
Mai puțin frecvente		Febră	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Frecvente			Scădere în greutate

\* eritrodisestezia palmo-plantară (Sindromul mână-picior).

Mielosupresia a fost în majoritatea cazurilor ușoară sau moderată și tratabilă. Sepsisul asociat leucopeniei a fost observat rar (<1%). Administrarea de factor de creștere a fost rareori necesară (< 5 %), iar transfuziile au fost necesare la aproximativ 15 % dintre paciente (vezi pct. 4.2).

În studiile clinice cu Caelyx pegylated liposomal, în subgrupul de 410 paciente cu cancer ovarian, rezultatele anormale ale testelor de laborator semnificative din punct de vedere clinic au inclus creșteri ale bilirubinemiei totale (de obicei la paciente cu metastaze hepatice) (5 %) și ale creatininemiei (5 %). Mai puțin frecvent s-au raportat creșteri ale AST (< 1%).

Paciente cu tumori solide: într-un mare lot – cohortă de 929 paciente cu tumori solide (incluzând cancerul mamar și cancerul ovarian) care au fost tratate predominant cu doze de 50 mg/m<sup>2</sup> o dată la 4 săptămâni, profilul de siguranță și incidența reacțiilor adverse au fost comparabile cu cele observate în studiile pivot la pacientele cu cancer mamar și cu cancer ovarian.

#### Programul pentru mielom multiplu

Din 646 de pacienți cu mielom multiplu care au primit cel puțin 1 tratament anterior, 318 pacienți au primit tratament combinat cu Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m<sup>2</sup> sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, administrată în ziua a 4- a după bortezomib, care a fost administrat în doză de 1,3 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 4, 8 și 11, la fiecare 3 săptămâni, sau cu bortezomib în monoterapie, într-un studiu clinic de fază III. A se vedea Tabelul 7 pentru reacțiile adverse raportate la ≥ 5 % dintre pacienții care au primit tratament combinat cu Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib.

Neutropenia, trombocitopenia și anemia au fost reacțiile adverse hematologice cel mai frecvent raportate după tratamentul combinat cu Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib sau după tratamentul cu bortezomib în monoterapie. Incidența neutropeniei de grad 3 și 4 a fost mai mare în grupul cu tratament combinat decât în grupul cu monoterapie (28 % versus 14 %). Incidența trombocitopeniei de grad 3 și 4 a fost mai mare în grupul cu tratament combinat decât în grupul cu

monoterapie (22 % versus 14 %). Incidența anemiei a fost similară în ambele grupe de tratament (7 % versus 5 %).

Stomatita a fost raportată mai frecvent în grupul cu tratament combinat (16 %) decât în grupul cu monoterapie (3 %), și în majoritatea cazurilor a avut o severitate de grad 2 sau mai mică. Stomatita de grad 3 a fost raportată la 2 % dintre pacienții din grupul cu tratament combinat. Nu au fost raportate cazuri de stomatită grad 4.

Grețurile și vărsăturile au fost raportate mai frecvent în grupul cu tratament combinat (40 % și 28 %) decât în grupul cu monoterapie (32 % și 15 %) și au fost în principal de grad 1 și 2 ca severitate.

Înteruperea tratamentului cu unul sau cu ambele medicamente datorită reacțiilor adverse a fost observată la 38 % dintre pacienți. Reacțiile adverse frecvente care au dus la întreruperea tratamentului cu bortezomib și Caelyx pegylated liposomal au inclus EPP, nevralgia, neuropatia periferică, neuropatia periferică senzitivă, trombocitopenia, reducerea fracției de ejecție și astenia.

**Tabel 7. Reacții adverse legate de tratament raportate în studiile clinice pentru mielom multiplu (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu bortezomib la fiecare 3 săptămâni), în funcție de gravitate, de denumirea conform convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de termenii preferați**  
Foarte frecvente (≥ 1/10); Frecvente (≥ 1/100, < 1/10); Mai puțin frecvente (≥ 1/1000, < 1/100)

**CIOMS III**

<b>RA pe aparate și sisteme</b>	Toate severitățile n =318 (≥ 5 %)	Gradele 3/4** n =318 (≥ 5 %)	Toate severitățile n =318 (1-5 %)
<b>Infecții și infestări</b>			
Frecvente	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Pneumonie, rinofaringită, infecții ale căilor respiratorii superioare, candidoză orală
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Foarte frecvente	Anemie, neutropenie, trombocitopenie	Neutropenie, trombocitopenie	
Frecvente	Leucopenie	Anemie, leucopenie	Neutropenie febrilă, limfopenie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Foarte frecvente	Anorexie		
Frecvente	Scăderea apetitului	Anorexie	Deshidratare, hipopotasemie, hiperpotasemie, hipomagneziemie, hiponatremie, hipocalcemie
Mai puțin frecvente		Scăderea apetitului	
<b>Tulburări psihice</b>			
Frecvente	Insomnie		Anxietate

<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Foarte frecvente	Neuropatie periferică senzitivă, nevralgii, cefalee		
Frecvente	Neuropatie periferică, neuropatie, parestezii, polineuropatie, amețeli, tulburare a gustului	Nevralgii, neuropatie periferică, neuropatie	Letargie, hipoestezie, sincopă, disestezie
Mai puțin frecvente		Cefalee, neuropatie periferică senzitivă, parestezii, amețeli	
<b>Tulburări oculare</b>			
Frecvente			Conjunctivită
<b>Tulburări vasculare</b>			
Frecvente			Hipotensiune, hipotensiune ortostatică, roșeață, hipertensiune, flebită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Frecvente	Dispnee		Tuse, epistaxis, dispnee de efort
Mai puțin frecvente		Dispnee	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Foarte frecvente	Grețuri, diaree, vărsături, constipație, stomatită		
Frecvente	Dureri abdominale, dispepsie	Grețuri, diaree, vărsături, stomatită	Dureri abdominale superioare, ulcerații bucale, xerostomie, disfagie, stomatită aftoasă
Mai puțin frecvente		Constipație, dureri abdominale, dispepsie	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Foarte frecvente	EPP*, erupții cutanate tranzitorii		
Frecvente	Piele uscată	EPP*	Prurit, erupții papulare tranzitorii, dermatită alergică, eritem, hiperpigmentarea pielii, peteșii, alopecie, erupții cutanate tranzitorii
Mai puțin frecvente		Erupții cutanate tranzitorii	



<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Frecvente	Dureri la nivelul extremităților		Artralгии, mialгии, spasme musculare, slăbiciune musculară, dureri musculo-scheletale, dureri toracice musculo-scheletale
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			
Frecvente			Eritem scrotal
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Foarte frecvente	Astenie, fatigabilitate, febră		
Frecvente		Astenie, fatigabilitate	Edeme periferice, frisoane, simptome asemănătoare gripei, stare de rău, hipertermie
Mai puțin frecvente		Febră	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Frecvente	Scădere ponderală		Creșterea aspartat aminotransferazei, scăderea fracției de ejecție, creșterea creatininei serice, creșterea alanin aminotransferazei

\* Eritrodisestezie palmo-plantară (Sindrom mână-picior).

\*\* Evenimentele adverse de grad 3/4 se bazează pe termenii referitori la evenimentele adverse de orice grad de severitate cu o incidență globală  $\geq 5\%$  (a se vedea evenimentele adverse enumerate în prima coloană).

#### Programul pentru SK corelat cu SIDA

Studiile clinice privind pacienții cu SK-SIDA tratați cu Caelyx pegylated liposomal 20 mg/m<sup>2</sup> au evidențiat că reacția adversă cea mai frecventă considerată a fi în legătură cu Caelyx pegylated liposomal a fost mielosupresia (la aproximativ jumătate dintre pacienți).

La această grupă populațională, leucopenia este cea mai frecventă reacție adversă produsă de Caelyx pegylated liposomal; s-au observat neutropenie, anemie și trombocitopenie. Aceste reacții pot să apară la începutul terapiei. Toxicitatea hematologică poate impune reducerea dozei, întreruperea sau amânarea terapiei. Tratamentul cu Caelyx pegylated liposomal se întrerupe temporar la pacienții la care NAN este  $< 1.000/\text{mm}^3$  și/sau numărul de trombocite este  $< 50.000/\text{mm}^3$ . Se pot administra concomitent G-CSF (sau GM-CSF) ca terapie de susținere a formulei sanguine în ciclurile următoare în cazul în care NAN este  $< 1.000/\text{mm}^3$ . Toxicitatea hematologică la pacientele cu cancer ovarian este mai puțin severă decât la pacienții cu SK-SIDA (vezi paragraful de mai sus pentru pacientele cu cancer ovarian).

În studiile clinice cu Caelyx pegylated liposomal au apărut frecvent reacțiile adverse respiratorii care pot avea legătură cu infecțiile oportuniste (IO) care apar la populația de pacienți cu SIDA. Infecțiile oportuniste s-au observat la pacienții cu SK după administrarea de Caelyx pegylated liposomal și apar frecvent la pacienții cu imunodeficiență indusă de HIV. Cele mai frecvente IO observate în studiile clinice au fost candidozele, infecțiile cu citomegalovirus, cu herpes simplex, pneumonia cu *Pneumocystis carinii* și infecțiile cu complexul mycobacterium avium.

**Tabelul 8: Reacții adverse observate la pacienții cu SK corelat cu SIDA conform categoriilor de frecvență CIOMS III**

Foarte frecvente (> 1/10); Frecvente (> 1/100 și < 1/10); Mai puțin frecvente (> 1/1000 și < 1/100)

<b>Infecții și infestări</b>	
frecvente	candidoză orală
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	
foarte frecvente	neutropenie, anemie, leucopenie
frecvente	trombocitopenie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
frecvente	anorexie
<b>Tulburări psihice</b>	
mai puțin frecvente	confuzie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
frecvente	amețeli
mai puțin frecvente	parestezii
<b>Tulburări oculare</b>	
frecvente	retinită
<b>Tulburări vasculare</b>	
frecvente	vasodilatație
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
frecvente	dispnee
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
foarte frecvente	greață
frecvente	diaree, stomatită, vărsături, ulcerații bucale, dureri abdominale, glosită, constipație, greață și vărsături
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
frecvente	alopecie, erupții cutanate tranzitorii
mai puțin frecvente	eritrodisestezie palmo-plantară (EPP)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
frecvente	astenie, febră, reacții acute asociate cu perfuzia
<b>Investigații diagnostice</b>	
frecvente	scădere ponderală

Alte reacții adverse observate mai puțin frecvent (< 5%) includ reacții de hipersensibilitate, incluzând și reacții anafilactice. După punerea pe piață, la această populație s-a raportat rareori apariția de erupții buloase.

Au apărut frecvent anomalii de laborator semnificative clinic ( $\geq 5\%$ ), incluzând creșteri ale fosfatazei alcaline; AST și bilirubinei considerate a fi asociate bolii propriu-zise și nu tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal. Scăderea numărului de trombocite și a hemoglobinei a fost raportată mai puțin frecvent (<5%). A fost observat rareori sepsisul legat de leucopenie (<1%). Este posibil ca unele dintre aceste anomalii să fi fost legate de infecția HIV subiacentă și nu de utilizarea de Caelyx pegylated liposomal.

#### Toți pacienții

În timpul tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal, la 100 din 929 pacienți (10,8%) cu tumori solide s-a descris apariția unei reacții asociate cu perfuzia definită conform terminologiei Costart ca: reacție alergică, reacție anafilactoidă, astm bronșic, edem facial, hipotensiune arterială, vasodilatație, urticarie, dureri lombare, dureri în piept, frisoane, febră, hipertensiune arterială, tahicardie, dispepsie, greață, amețeli, dispnee, faringită, erupții cutanate, prurit, transpirații, reacții la locul injectării și interacțiuni medicamentoase. Întreruperea definitivă a tratamentului s-a raportat rar, la 2% dintre pacienți. O incidență similară a reacțiilor la perfuzie (12,4%) și a întreruperii tratamentului (1,5%) s-a observat în cadrul programului pentru cancerul mamar. La pacienții cu mielom multiplu tratați cu Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib, reacțiile asociate perfuziilor au fost raportate într-un

procent de 3 %. La pacienții cu SK-SIDA, reacțiile asociate cu perfuzia s-au caracterizat prin înroșirea feței, dispnee, edem facial, cefalee, frisoane, dureri lombare, senzație de constricție toracică și faringiană și/sau hipotensiune arterială, acestea putând avea o frecvență cuprinsă între 5 % și 10 %. Foarte rar, s-a observat apariția de convulsii ca reacție asociată cu perfuzia. La toți pacienții, reacțiile asociate cu perfuzia au apărut în principal în timpul primei perfuzii. Întreruperea temporară a perfuziei remite, de obicei, aceste simptome fără a fi necesară terapie suplimentară. La aproximativ toți pacienții, tratamentul cu Caelyx pegylated liposomal poate fi reluat după dispariția tuturor simptomelor, fără reapariția lor. Reacțiile la perfuzie reapar rareori după primul ciclu de tratament cu Caelyx pegylated liposomal (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu Caelyx pegylated liposomal s-a raportat apariția mielosupresiei asociate cu anemie, trombocitopenie, leucopenie și, rareori, cu neutropenie febrilă.

Stomatita s-a raportat la pacienții cărora li s-au administrat perfuzii continue cu clorhidrat de doxorubicină convențională și s-a raportat frecvent la pacienții tratați cu Caelyx pegylated liposomal. Aceasta nu a afectat posibilitatea pacientului de a termina tratamentul și nu sunt necesare, în general modificări ale dozelor, cu excepția cazurilor în care stomatita afectează capacitatea pacientului de a se alimenta. În acest caz, intervalul dintre doze poate fi prelungit cu 1-2 săptămâni sau poate fi redusă doza (vezi pct. 4.2).

O creștere a incidenței insuficienței cardiace congestive este asociată cu terapia cu doxorubicină la doze cumulative pe toată durata vieții  $>450 \text{ mg/m}^2$  sau la doze mai mici în cazul pacienților cu factori de risc cardiac. Biopsiile endomiocardice efectuate la nouă din zece pacienți cu SK-SIDA cărora li s-au administrat doze cumulative de Caelyx pegylated liposomal mai mari de  $460 \text{ mg/m}^2$  nu au evidențiat prezența cardiomiopatiei induse de antraciline. Doza de Caelyx pegylated liposomal recomandată la pacienții cu SK-SIDA este de  $20 \text{ mg/m}^2$  o dată la două-trei săptămâni. Doza cumulativă ( $>400 \text{ mg/m}^2$ ) la care cardiotoxicitatea devine o preocupare pentru pacienții cu SK-SIDA necesită mai mult de 20 cure terapeutice cu Caelyx pegylated liposomal, într-o perioadă de timp cuprinsă între 40 și 60 săptămâni.

În plus, s-au efectuat biopsii endomiocardice la 8 pacienți cu tumori solide cu doze cumulative de antracilină cuprinse între  $509 \text{ mg/m}^2$  –  $1.680 \text{ mg/m}^2$ . Scorurile de cardiotoxicitate Billingham au fost cuprinse între gradele 0 - 1,5. Aceste scoruri semnifică o cardiotoxicitate ușoară sau absența cardiotoxicității.

În studiul pivot de fază III comparativ cu doxorubicină, 58/509 (11,4 %) dintre subiecții randomizați (10 tratați cu Caelyx pegylated liposomal în doză de  $50 \text{ mg/m}^2$  la intervale de 4 săptămâni comparativ cu 48 tratați cu doxorubicină în doză de  $60 \text{ mg/m}^2$  la intervale de 3 săptămâni) au îndeplinit criteriile definite de protocolul pentru cardiotoxicitate în timpul tratamentului și/sau al monitorizării. Cardiotoxicitatea a fost definită ca o scădere de 20 puncte sau mai mult față de momentul inițial dacă FEVS de repaus s-a menținut în limitele normale sau o scădere de 10 puncte sau mai mult dacă FEVS a scăzut (sub limita inferioară a normalului). Nici unul dintre cei 10 subiecți tratați cu Caelyx pegylated liposomal la care s-a înregistrat cardiotoxicitate conform criteriilor bazate pe FEVS nu a prezentat semne și simptome de ICC. În schimb, 10 din cei 48 subiecți tratați cu doxorubicină la care s-a înregistrat cardiotoxicitate conform criteriilor bazate pe FEVS au prezentat și semne și simptome de ICC.

La pacienții cu tumori solide, incluzând un subgrup de paciente cu cancer mamar și ovarian, tratați cu o doză de  $50 \text{ mg/m}^2$  și ciclu cu doze cumulative de antracilină pe toată durata vieții de până la  $1532 \text{ mg/m}^2$ , incidența disfuncțiilor cardiace semnificative clinic a fost mică. Din cei 418 pacienți tratați cu Caelyx pegylated liposomal în doză de  $50 \text{ mg/m}^2$  și ciclu și având o determinare la momentul inițial a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și cel puțin o determinare în perioada de monitorizare, prin Arteriografie Multiplă (MUGA), 88 pacienți au prezentat o doză cumulativă de antracilină  $>400 \text{ mg/m}^2$ , un nivel de expunere asociat cu risc crescut de toxicitate cardiovasculară cu doxorubicina convențională. Doar 13 dintre acești 88 pacienți (15 %) au prezentat cel puțin o modificare semnificativă clinic a FEVS, definită ca o valoare a FEVS mai mică de 45 % sau o scădere de cel puțin 20 puncte față de momentul inițial. În plus, doar 1 pacient (cu doză cumulativă de

antraciclină de 944 mg/m<sup>2</sup>) a întrerupt tratamentul în timpul studiului din cauza simptomelor clinice de insuficiență cardiacă congestivă.

Într-o analiză cumulată a 4231 de pacienți cărora li s-a administrat Caelyx pegylated liposomal pentru cancer mamar, cancer ovarian, mielom multiplu sau SK corelat cu SIDA, au fost raportate mai puțin frecvent aritmie ventriculară, palpitații, insuficiență cardiacă, stop cardiac, bloc de ramură dreaptă și scădere a fracției de ejeecție și au fost raportate rar bloc atrioventricular, cianoză și tulburări de conducere cardiacă.

Ca și în cazul altor medicamente antineoplazice care afectează sinteza de ADN, s-au raportat leucemii mieloid acute și mielodisplazii la pacienții care au utilizat tratament asociat cu doxorubicină. De aceea, orice pacient tratat cu doxorubicină trebuie supravegheat hematologic.

Deși necroza locală ulterioară extravazării a fost raportată foarte rar, Caelyx pegylated liposomal este considerat un medicament iritant. Studiile la animale indică faptul că administrarea de clorhidrat de doxorubicină sub formă lipozomală reduce potențialul de leziuni prin extravazare. Dacă apare orice semn sau simptom de extravazare (de exemplu, înțepături, eritem) perfuzia trebuie oprită imediat și reluată într-o altă venă. Aplicarea de gheață la nivelul locului de extravazare timp de aproximativ 30 minute poate ajuta la ameliorarea reacției locale. Caelyx pegylated liposomal nu trebuie administrat intramuscular sau subcutanat.

Rareori, administrarea de Caelyx pegylated liposomal a produs reactivarea unor reacții cutanate, produse de radioterapia anterioară.

#### Experiența după punerea pe piață

Reacțiile adverse la medicament identificate în timpul utilizării după punerea pe piață a Caelyx pegylated liposomal sunt descrise în Tabelul 9. Frecvențele sunt furnizate în concordanță cu următoarea convenție:

Foarte frecvente	≥ 1/10
Frecvente	≥ 1/100 și < 1/10
Mai puțin frecvente	≥ 1/1000 și < 1/100
Rare	≥ 1/10000 și < 1/1000
Foarte rare	< 1/10000 inclusiv rapoarte izolate

**Tabelul 9. Reacțiile adverse la medicament în timpul utilizării după punerea pe piață a Caelyx pegylated liposomal**

<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
foarte rare	neoplasme orale secundare <sup>1</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	
mai puțin frecvente	tromboembolism venos, inclusiv tromboflebită, tromboză venoasă și embolism pulmonar
<b>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
rare	keratoză lichenoidă
foarte rare	eritem multiform, sindrom Stevens Johnson și necroliză epidermală toxică

<sup>1</sup> Cazurile de cancer oral secundar au fost raportate la pacienții cu expunere pe termen lung (mai mult de un an) la Caelyx pegylated liposomal sau la cei care au utilizat o doză cumulată de Caelyx pegylated liposomal mai mare de 720 mg/m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Supradozajul acut cu clorhidrat de doxorubicină agravează reacțiile toxice cum sunt mucozita, leucopenia și trombocitopenia. Tratamentul supradozajului acut la pacienții cu mielosupresie severă constă în spitalizare, administrare de antibiotice, transfuzii de masă trombocitară și granulocitară și tratament simptomatic al mucozitelor.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice citotoxice și substanțe înrudite, antracicline, codul ATC: L01DB01.

#### Mecanism de acțiune

Substanța activă a Caelyx pegylated liposomal este clorhidratul de doxorubicină, un antibiotic antraciclinic citotoxic, obținut din *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Nu se cunoaște cu exactitate mecanismul acțiunii antitumorale a doxorubicinei. În general, se crede că inhibarea ADN-ului, a ARN-ului și a sintezei de proteine este responsabilă de majoritatea efectelor citotoxice. Acesta este probabil rezultatul intercalării antraciclinei între perechile de baze adiacente ale ADN-ului dublu catenar, împiedicând desfacerea acestora pentru replicare.

#### Eficacitate și siguranță clinică

S-a efectuat un studiu randomizat de fază III cu Caelyx pegylated liposomal comparat cu doxorubicină care a inclus 509 pacienți cu cancer mamar metastatic. Obiectivul studiului de a demonstra că medicamentul Caelyx pegylated liposomal este non-inferior doxorubicinei a fost atins, rata de hazard (RH) pentru supraviețuire fără progresia bolii (SFP) fiind de 1,00 (95 % ÎI pentru RH = 0,82 – 1,22). RH a tratamentului pentru SFP ajustată pentru variabilele de prognostic a fost în concordanță la grupa de populație pentru intenție de tratament (ITT).

Analiza primară a toxicității cardiace a arătat că riscul de apariție a evenimentelor cardiace ca rezultat al dozei cumulative de antraciclină a fost semnificativ mai mic pentru Caelyx pegylated liposomal decât pentru doxorubicină (HR = 3,16,  $p < 0,001$ ). La doze cumulative peste 450 mg/m<sup>2</sup> nu au existat evenimente cardiace cu Caelyx pegylated liposomal.

Un studiu comparativ de fază III cu Caelyx pegylated liposomal comparat cu topotecan la pacienți cu cancer epitelial ovarian după eșecul terapiei de primă linie prin chimioterapie pe bază de platină, a fost finalizat la 474 pacienți. S-a observat un beneficiu al supraviețuirii totale (ST) la pacienții tratați cu Caelyx pegylated liposomal comparativ cu cele tratate cu topotecan, indicat de RH de 1,216 (95 % ÎI: 1,000 -1,478),  $p=0,050$ . Rata supraviețuirii la 1, 2 și 3 ani a fost de 56,3 %, 34,7 % și respectiv, 20,2 % pentru Caelyx pegylated liposomal comparativ cu 54,0 %, 23,6 % și respectiv, 13,2 % pentru topotecan.

Pentru subgrupul de pacienți sensibile la compușii de platină diferența a fost mai mare: RH de 1,432 (95 % ÎI: 1,066 -1,923),  $p=0,017$ . Rata supraviețuirii la 1, 2 și 3 ani a fost de 74,1 %, 51,2 % și respectiv 28,4 % pentru Caelyx pegylated liposomal comparativ cu 66,2 %, 31,0 % și respectiv, 17,5 % pentru topotecan.

Tratamentul a fost similar în subgrupul de pacienți refractare la compușii de platină: RH de 1,069 (95 % ÎI: 0,823 % - 1,387 %),  $p=0,618$ . Rata supraviețuirii la 1, 2, și 3 ani a fost de 41,5 %, 21,1 % și respectiv, 13,8 % pentru Caelyx pegylated liposomal comparativ cu 43,2 %, 17,2 % și respectiv, 9,5 % pentru topotecan.

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, pe grupuri paralele, deschis, multicentric, care a comparat siguranța și eficacitatea tratamentului combinat cu Caelyx pegylated liposomal și bortezomib cu monoterapia cu bortezomib la 646 pacienți cu mielom multiplu care au primit cel puțin

un tratament anterior și care nu au avut progresie sub tratamentul pe bază de antracicline. S-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a obiectivului primar – timpul până la progresia bolii (TTP), la pacienții care au primit tratament combinat cu Caelyx pegylated liposomal plus borteomib în comparație cu pacienții tratați cu borteomib în monoterapie, fapt indicat de reducerea riscului (RR) cu 35 % (95 % CI: 21-47 %),  $p < 0,0001$ , pe baza a 407 evenimente TTP. Valoarea mediană a TTP a fost de 6,9 luni pentru pacienții care au primit monoterapie cu borteomib, comparativ cu 8,9 luni la pacienții care au primit tratament combinat cu Caelyx pegylated liposomal plus borteomib. O analiză interimară definită în protocol (bazată pe 249 evenimente TTP) a declanșat întreruperea precoce a studiului datorită diferenței de eficacitate. Această analiză primară a indicat o reducere cu 45 % a riscului de TTP (95 % CI: 29-57 %),  $p < 0,0001$ . Valoarea mediană a TTP a fost de 6,5 luni pentru pacienții care au primit monoterapie cu borteomib, comparativ cu 9,3 luni la pacienții care au primit tratament combinat cu Caelyx pegylated liposomal plus borteomib. Aceste rezultate, deși nu au fost mature, au constituit analiza finală definită în protocol. Analiza finală referitoare la supraviețuirea totală (ST) realizată după o perioadă mediană de urmărire de 8,6 ani, nu a înregistrat diferențe semnificative a ST între cele două brațe de tratament. Valoarea mediană a ST a fost de 30,8 luni (95% ÎI; 25,2 – 36,5 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat borteomib ca monoterapie și 33,0 luni (95% ÎI; 28,9 37.1 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat tratamentul combinat cu Caelyx pegylated liposomal și borteomib.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caelyx pegylated liposomal este o formulare polietilenglicată lipozomală de clorhidrat de doxorubicină. Lipozomii polietilenglicati conțin pe suprafața lor segmente ale polimerului hidrofilic metoxipolietilenglicol (MPEG). Aceste grupuri liniare de MPEG se extind de pe suprafața lipozomului, formând un înveliș protector care diminuează interacțiunile dintre membrana lipidică bistratificată și componentele plasmatică. Aceasta permite lipozomilor de Caelyx pegylated liposomal să circule în sânge perioade îndelungate de timp. Lipozomii polietilenglicati sunt suficient de mici (având un diametru de aproximativ 100 nm) pentru a putea trece intacti (prin extravazare) prin vasele sanguine lezate care irigă tumorile. Au existat dovezi privind extravazarea lipozomilor polietilenglicati din vasele sanguine, cu pătrunderea și acumularea lor în tumori la șoarece cu carcinom de colon C-26 și la șoarece transgenic cu leziuni asemănătoare SK. Lipozomii polietilenglicati au și o matrice lipidică cu o permeabilitate mică și un sistem tampon apos intern care se combină pentru a păstra clorhidratul de doxorubicină încapsulat pe parcursul menținerii lipozomului în circulația sanguină.

La om, farmacocinetica plasmatică a Caelyx pegylated liposomal diferă semnificativ de cea raportată în literatura de specialitate pentru preparatele de clorhidrat de doxorubicină standard. La doze mai mici ( $10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$ ), Caelyx pegylated liposomal a prezentat o farmacocinetică lineară. La doze cuprinse între  $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ , Caelyx pegylated liposomal a prezentat o farmacocinetică neliniară. Clorhidratul de doxorubicină standard prezintă o distribuție extinsă în țesut (volum de distribuție:  $700 - 1100 \text{ l/m}^2$ ) și un clearance de eliminare rapid ( $24 - 73 \text{ l/oră și m}^2$ ). În contrast, profilul farmacocinetic al Caelyx pegylated liposomal indică faptul că acesta se limitează în special la volumul circulant vascular, iar clearance-ul plasmatic al doxorubicinei depinde de purtătorul lipozomal. Doxorubicina devine disponibilă după ce lipozomii sunt extravazați și pătrund în compartimentul tisular.

La doze echivalente, concentrațiile plasmatică și valorile ASC ale Caelyx pegylated liposomal, care reprezintă în mare parte clorhidrat de doxorubicină polietilenglicată lipozomală (conținând 90 % - 95 % din doxorubicina măsurată), sunt semnificativ mai mari decât cele care se obțin în cazul preparatelor de clorhidrat de doxorubicină standard.

Caelyx pegylated liposomal nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

### Farmacocinetica la grupe populaționale

Farmacocinetica pentru Caelyx pegylated liposomal a fost evaluată la 120 pacienți incluși în 10 studii clinice diferite folosind metoda de farmacocinetică populațională. La doze cuprinse între  $10 \text{ mg/m}^2$  și  $60 \text{ mg/m}^2$ , farmacocinetica pentru Caelyx pegylated liposomal a fost cel mai bine descrisă de un

model nelinear bicompartimental, de ordin zero și eliminare Michaelis-Menten. Clearance-ul mediu intrinsec al Caelyx pegylated liposomal a fost de 0,030 l/oră și m<sup>2</sup> (variind între 0,008 – 0,152 l/oră și m<sup>2</sup>), iar volumul central mediu de distribuție a fost de 1,93 l/m<sup>2</sup> (variind între 0,96 – 3,85 l/m<sup>2</sup>), aproximând volumul plasmatic. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent a fost cuprins între 24 – 231 ore, cu o medie de 73,9 ore.

#### Paciente cu cancer mamar

Farmacocinetica pentru Caelyx pegylated liposomal determinată la 18 paciente cu carcinom mamar a fost similară cu farmacocinetica determinată la o populație mai mare de 120 pacienți cu diferite tipuri de cancer. Clearance-ul mediu intrinsec a fost de 0,016 l/oră și m<sup>2</sup> (variind între 0,008 – 0,027 l/oră și m<sup>2</sup>), volumul central mediu de distribuție a fost de 1,46 l/m<sup>2</sup> (variind între 1,10 – 1,64 l/m<sup>2</sup>). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică aparent a fost de 71,5 ore (variind între 45,2 – 98,5 ore).

#### Paciente cu cancer ovarian

Farmacocinetica pentru Caelyx pegylated liposomal, evaluată la 11 paciente cu carcinom ovarian, a fost similară cu farmacocinetica determinată la o populație mai mare de 120 pacienți cu diferite tipuri de cancer. Clearance-ul mediu intrinsec a fost de 0,021 l/oră și m<sup>2</sup> (variind între 0,009 – 0,041 l/oră și m<sup>2</sup>), volumul central mediu de distribuție a fost de 1,95 l/m<sup>2</sup> (variind între 1,67 – 2,40 l/m<sup>2</sup>). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost de 75,0 ore (variind între 36,1 – 125 ore).

#### Pacienți cu SK corelat cu SIDA

Farmacocinetica plasmatică a Caelyx pegylated liposomal a fost evaluată la un număr de 23 pacienți cu SK, care au utilizat doze unice de 20 mg/m<sup>2</sup>, într-o perfuzie cu o durată de 30 minute. Parametrii farmacocinetici ai Caelyx pegylated liposomal (reprezentând în principal clorhidrat de doxorubicină polietilenglicată lipozomală și concentrații mici de clorhidrat de doxorubicină neîncapsulată), observați după administrarea unor doze de 20 mg/m<sup>2</sup>, sunt prezentați în Tabelul 8.

**Tabel 10. Parametrii farmacocinetici la pacienții cu SK-SIDA tratați cu Caelyx pegylated liposomal**

	Medie ± eroare standard
Parametru	20 mg/m <sup>2</sup> (n=23)
Concentrația plasmatică maximă* (μg/ml)	8,34 ± 0,49
Clearance plasmatic (l/oră și m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Volumul aparent de distribuție (l/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
ASC (μg/ml-oră)	590,00 ± 58,7
Timp de înjumătățire plasmatică λ <sub>1</sub> (ore)	5,2 ± 1,4
Timp de înjumătățire plasmatică λ <sub>2</sub> (ore)	55,0 ± 4,8

\*Măsurată după terminarea administrării perfuziei, cu o durată de 30 minute

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

În studiile efectuate la animale privind administrarea de doze repetate, profilul de toxicitate al Caelyx pegylated liposomal pare să fie foarte asemănător cu cel raportat la pacienții cărora li se administrează timp îndelungat perfuzii cu clorhidrat de doxorubicină standard. În cazul Caelyx pegylated liposomal, încapsularea clorhidratului de doxorubicină în lipozomi polietilenglicati determină următoarele efecte de gravitate diferită.

#### Cardiotoxicitate

Studiile efectuate la iepure au arătat că, în comparație cu preparatele convenționale de clorhidrat de doxorubicină, cardiotoxicitatea Caelyx pegylated liposomal este mai mică.

#### Toxicitate cutanată

În studiile efectuate după administrarea repetată a Caelyx pegylated liposomal la șobolan și câine în doze cu relevanță clinică s-au observat inflamații cutanate grave și ulcerații. În studiul efectuat la

câine, apariția și severitatea acestor leziuni au fost diminuate prin scăderea dozelor și prelungirea intervalelor dintre doze. Leziuni cutanate similare care au fost descrise ca eritrodisestezie palmo-plantară, au fost observate și la pacienți după administrarea îndelungată a perfuziilor (vezi pct. 4.8).

#### Reacții anafilactoide

În studiile de toxicitate privind administrarea unor doze repetate la câine, după administrarea lipozomilor polietilenglicolați (placebo) s-a observat un răspuns acut manifestat prin hipotensiune arterială, mucoase palide, salivă, vărsături și perioade de hiperactivitate, urmate de hipoactivitate și letargie. Un răspuns similar, dar mai puțin sever, s-a observat și la câinii cărora li s-au administrat Caelyx pegylated liposomal și doxorubicină standard.

Gravitatea răspunsului hipotensor a fost redusă printr-un pretratament cu antihistaminice. Cu toate acestea, răspunsul nu a pus în pericol viața câinilor, aceștia revenindu-și rapid după întreruperea tratamentului.

#### Toxicitate locală

Studiile privind toleranța subcutanată au evidențiat că, spre deosebire de clorhidratul de doxorubicină standard, Caelyx pegylated liposomal provoacă iritații locale mai ușoare sau leziuni ale țesutului după o eventuală extravazare.

#### Mutagenitate și carcinogenitate

Deși nu s-au efectuat studii cu Caelyx pegylated liposomal, clorhidratul de doxorubicină, substanța activă farmacologic din Caelyx pegylated liposomal este mutagenă și carcinogenă. Lipozomii polietilenglicolați placebo nu sunt mutageni sau genotoxici.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șoarece, după administrarea unei doze unice de 36 mg/kg, Caelyx pegylated liposomal a provocat o atrofi ovariană și testiculară ușoară spre moderată. Scăderi ale greutatei testiculare și hipospermie s-au observat la șobolan după administrarea de doze repetate  $\geq 0,25$  mg/kg și zi, iar la câine, după doze repetate de 1 mg/kg și zi s-a constatat o degenerare difuză a tubilor seminiferi și scăderea semnificativă a spermatogenezei (vezi pct. 4.6).

#### Nefrotoxicitate

Un studiu a arătat că, administrat într-o doză unică intravenoasă de peste două ori mai mare față de doza clinică, Caelyx pegylated liposomal produce toxicitate renală la maimuțe. Toxicitatea renală a fost observată la doze unice încă și mai mici de doxorubicină HCl la șobolani și iepuri. Ținând cont că evaluarea bazei de date post autorizare de punere pe piață privind siguranța administrării Caelyx pegylated liposomal la pacienți nu a sugerat un risc semnificativ de nefrotoxicitate asociat cu Caelyx pegylated liposomal, aceste rezultate obținute pe maimuțe ar putea fi lipsite de relevanță pentru evaluarea riscului la pacienți.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

- $\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metoxipoli(oxietilen)-40 sare de sodiu (MPEG-DSPE)
- fosfatidilcolină din soia hidrogenată (HSPC)
- colesterol
- sulfat de amoniu
- zahăr
- histidină
- apă pentru preparate injectabile
- acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
- hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)



## 6.2 Incompatibilități

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

## 6.3 Perioada de valabilitate

20 luni.

După diluare:

- S-a demonstrat stabilitate chimică și fizică timp de 24 ore la 2°C – 8°C.
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se administrează imediat, durata și condițiile de păstrare înaintea utilizării rămân în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C – 8°C.
- Flacoanele parțial utilizate se aruncă.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

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

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă tip I, cu dop bromobutilsiliconat gri și sigiliu de aluminiu, care eliberează un volum de 10 ml (20 mg) sau 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal este furnizat în cutii individuale a 1 flacon sau cutii a 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A nu se utiliza flacoanele dacă prezintă precipitat sau orice alt fel de particule.

Manipularea soluției de Caelyx pegylated liposomal trebuie făcută cu precauție. Este necesară utilizarea mănușilor. În cazul în care Caelyx pegylated liposomal vine în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-vă imediat și abundant cu apă și săpun. Caelyx pegylated liposomal trebuie manipulat și îndepărtat după utilizare în conformitate cu standardele locale prevăzute pentru medicamentele antineoplazice.

Se determină doza de Caelyx pegylated liposomal care urmează a fi administrată (în funcție de doza recomandată și suprafața corporală a pacientului). Într-o seringă sterilă se introduce o cantitate corespunzătoare de Caelyx pegylated liposomal. Trebuie să se aplice cu stricte tehnici aseptice, deoarece Caelyx pegylated liposomal nu conține conservanți sau substanțe bacteriostatice. Înaintea administrării, doza corespunzătoare de Caelyx pegylated liposomal trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml). În cazul dozelor < 90 mg, Caelyx pegylated liposomal se diluează în 250 ml, iar pentru doze ≥ 90 mg, Caelyx pegylated liposomal se diluează în 500 ml. Soluția obținută poate fi perfuzată timp de 60 sau 90 minute așa cum este descris la pct. 4.2.

Utilizarea oricărui alt diluant în afara soluției perfuzabile de glucoză 5 % (50 mg/ml) sau prezența oricărei substanțe bacteriostatice, cum este alcoolul benzilic, pot provoca precipitarea Caelyx pegylated liposomal.

Se recomandă ca perfuzia cu Caelyx pegylated liposomal să fie conectată, printr-un cateter periferic, la o altă perfuzie cu glucoză 5 % (50 mg/ml). Perfuzia poate fi administrată într-o venă periferică. A nu se utiliza linii perfuzoare cu filtre incluse.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Iunie 1996  
Data ultimei reautorizări: 19 Mai 2006

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

#### **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL CUTIE 20 mg/10 ml – 1 flacon**  
**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL CUTIE 20 mg/10 ml – 10 flacoane**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
clorhidrat de doxorubicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Un ml Caelyx pegylated liposomal conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metoxipoli(oxițilen)-40 sare de sodiu, fosfatidilcolină din soia hidrogenată, colesterol, sulfat de amoniu, zahăr, histidină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon  
10 flacoane  
20 mg/10 ml

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

**Administrare intravenoasă după diluare.**  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**Nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citotoxic

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL CUTIE 50 mg/25 ml – 1 flacon**  
**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL CUTIE 50 mg/25 ml – 10 flacoane**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
clorhidrat de doxorubicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Un ml Caelyx pegylated liposomal conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metoxipoli(oxi)eten-40 sare de sodiu, fosfatidilcolină din soia hidrogenată, colesterol, sulfat de amoniu, zahăr, histidină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon  
10 flacoane  
50 mg/25 ml

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

**Administrare intravenoasă după diluare.**  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**Nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citotoxic

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETICHETĂ 20 mg/10 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat steril  
clorhidrat de doxorubicină

**i.v. după diluare**

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

20 mg/10 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETICHETĂ 50 mg/25 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat steril  
clorhidrat de doxorubicină

**i.v. după diluare**

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

50 mg/25 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă clorhidrat de doxorubicină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Caelyx pegylated liposomal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Caelyx pegylated liposomal
3. Cum să utilizați Caelyx pegylated liposomal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Caelyx pegylated liposomal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Caelyx pegylated liposomal și pentru ce se utilizează**

Caelyx pegylated liposomal este un antitumoral.

Caelyx pegylated liposomal este utilizat în tratamentul cancerului mamar la paciente cu risc cardiac. De asemenea, Caelyx pegylated liposomal este utilizat în tratamentul cancerului ovarian. Se utilizează pentru distrugerea celulelor canceroase, micșorarea dimensiunii tumorii, întârzierea creșterii tumorale și prelungirea duratei de supraviețuire.

Caelyx pegylated liposomal este utilizat, de asemenea, în asociere cu un alt medicament denumit borteomib, pentru tratamentul mielomului multiplu, un tip de cancer al sângelui, la pacienți care au primit cel puțin un tratament anterior.

De asemenea, Caelyx pegylated liposomal este utilizat pentru ameliorarea sarcomului Kaposi, inclusiv aplatizarea, decolorarea și chiar micșorarea tumorii. Alte simptome ale sarcomului Kaposi, cum sunt umflarea zonei din jurul tumorii, pot și ele să se amelioreze sau să dispară.

Caelyx pegylated liposomal conține un medicament capabil să interacționeze cu celulele astfel încât să distrugă selectiv celulele canceroase. Clorhidratul de doxorubicină din Caelyx pegylated liposomal este inclus în mici sfere, numite lipozomi polietilenglicatiți, care ajută la transportul cu predilecție al medicamentului din circuitul sanguin în țesutul canceros și nu în țesutul normal sănătos.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Caelyx pegylated liposomal**

##### **Nu utilizați Caelyx pegylated liposomal**

- dacă sunteți alergic la clorhidrat de doxorubicină, arahide sau soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Trebuie să spuneți medicului despre oricare dintre următoarele:

- dacă urmați orice tratament pentru o boală cardiacă sau hepatică;
- dacă aveți diabet zaharat, deoarece Caelyx pegylated liposomal conține zahăr și poate fi nevoie de o ajustare a tratamentului pentru diabet zaharat;

- dacă aveți sarcom Kaposi și vi s-a îndepărtat splina;
- dacă observați orice răni, modificări de culoare sau disconfort în gura dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Caelyx pegylated liposomal nu trebuie administrat la copii și adolescenți, deoarece nu se știe cum îi poate afecta medicamentul.

### **Caelyx pegylated liposomal împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală ;
- despre orice alte tratamente pentru cancer pe care le urmați sau le-ați urmat, deoarece trebuie să să fiți deosebit de atent în cazul tratamentelor care scad numărul de celule albe, acest lucru putând determina o scădere suplimentară a numărului de celule albe. Dacă nu sunteți sigur ce tratamente ați urmat sau ce afecțiuni ați prezentat, discutați aceste aspecte cu medicul dumneavoastră.

### **Sarcina și alăptarea**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Deoarece clorhidratul de doxorubicină, substanța activă din Caelyx pegylated liposomal, poate provoca malformații congenitale, este important să informați medicul dumneavoastră în cazul în care credeți că sunteți gravidă. Evitați sarcina dacă dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră urmați un tratament cu Caelyx pegylated liposomal, precum și timp de șase luni după întreruperea tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal.

Deoarece clorhidratul de doxorubicină poate fi periculos la sugari, femeile trebuie să întrerupă alăptarea înainte de a începe tratamentul cu Caelyx pegylated liposomal. Specialiștii recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în nicio circumstanță pentru a evita transmiterea HIV.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă tratamentul cu Caelyx pegylated liposomal vă provoacă oboseală sau somnolență.

### **Caelyx pegylated liposomal conține ulei de soia și sodiu**

Caelyx pegylated liposomal conține ulei de soia. Dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

Caelyx pegylated liposomal conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Caelyx pegylated liposomal**

Caelyx pegylated liposomal reprezintă o formulare unică. Nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

### **Cât de mult Caelyx pegylated liposomal se administrează**

Dacă urmați tratament pentru cancer mamar sau cancer ovarian, Caelyx pegylated liposomal vi se administrează în doză de 50 mg pe metru pătrat de suprafață corporală suprafață corporală (în funcție de înălțime și greutate). Doza se repetă o dată la 4 săptămâni, atât timp cât boala nu progresează și puteți tolera tratamentul.

Dacă sunteți tratat pentru mielom multiplu și ați primit deja cel puțin un tratament anterior, Caelyx pegylated liposomal va fi administrat într-o doză de 30 mg pe metru pătrat de suprafață corporală (calculată în funcție de înălțimea și greutatea dumneavoastră), în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, în ziua a 4-a de administrare a bortezomib, în regimul de administrare de 3 săptămâni, imediat

după perfuzia cu bortezumib. Doza se va repeta atâta timp cât aveți un răspuns satisfăcător și o toleranță bună a tratamentului.

Dacă urmați tratament pentru sarcomul Kaposi, Caelyx pegylated liposomal vi se va administra în doză de 20 mg pe metru pătrat de suprafață corporală suprafață corporală (în funcție de înălțime și greutate). Doza se repetă o dată la 2-3 săptămâni, timp de 2-3 luni, iar apoi la intervalele de timp necesare pentru menținerea ameliorării afecțiunii pe care o aveți.

#### **Cum se administrează Caelyx pegylated liposomal**

Caelyx pegylated liposomal vi se administrează de către medicul dumneavoastră în picătură (perfuzie) în venă. În funcție de doză și de indicație, perfuzia poate dura între 30 minute și peste o oră (de exemplu, 90 minute).

#### **Dacă utilizați mai mult Caelyx pegylated liposomal decât trebuie**

Supradozajul după doză unică agravează reacțiile adverse, cum sunt durere la nivelul gurii sau reducerea numărului de celule albe și de trombocite. Tratamentul include administrarea de antibiotice, transfuzii de masă trombocitară, administrarea de factori care stimulează producția de celule albe sanguine și tratament simptomatic pentru durerea de la nivelul gurii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul perfuziei cu Caelyx pegylated liposomal pot să apară următoarele reacții: înroșirea feței, dificultăți în respirație, dureri de cap, frisoane, dureri de spate, senzație de apăsare în piept și/sau la nivelul gâtului, dureri în gât, tensiune arterială mică sau tensiune arterială mare, creșterea bătăilor inimii, umflarea feței, febră, amețeli, greață, indigestie, mâncărimi, reacție trecătoare pe piele și transpirații. În cazuri foarte rare s-au raportat convulsii. De asemenea, puteți simți înțepături sau vi se poate umfla pielea la locul perfuziei. Dacă apar înțepături sau durere la locul administrării în timpul perfuzării Caelyx pegylated liposomal, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

Informați imediat medicul dumneavoastră dacă:

- aveți tegumentele de la nivelul mâinii și ale labei piciorului înroșite și dureroase;
- aveți tegumentele înroșite și dureroase și/sau vezicule pe corp sau în gură;
- apar probleme cu inima;
- apar dureri la nivelul gurii;
- prezentați febră sau oricare alt semn de infecție;
- prezentați dintr-o dată dificultăți de respirație sau durere puternică la nivelul pieptului, care se poate agrava atunci când inspirați profund sau tușiți;
- țesuturile moi de la nivelul picioarelor devin umflate, calde sau dureroase, durerea putându-se înrăutăți atunci când stați în picioare sau când mergeți.

#### **Alte reacții adverse**

Între perfuzii, pot să apară următoarele:

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- roșeață, umflături și dureri la nivelul palmelor și tălpilor. Aceste reacții au fost observate frecvent și sunt uneori severe. În cazuri grave, aceste reacții pot afecta anumite activități zilnice și pot dura 4 săptămâni sau mai mult înainte să dispară complet. Este posibil ca medicul să amâne inițierea și/sau să reducă următoarea doză a tratamentului (vezi mai jos Strategii de prevenire și tratare a sindromului mână - picior);



- durere sau jenă la nivelul gurii sau gâtului, greață, vărsături, diaree, constipație, pierderea apetitului, scăderi în greutate;
- scăderea numărului de celule sanguine albe (din sânge), care poate crește riscul de apariție a infecțiilor. Anemia (scăderea numărului de celule sanguine roșii) poate provoca oboseală, iar scăderea numărului de trombocite poate crește riscul de sângerare. Rareori, numărul mic de celule sanguine albe poate conduce la apariția unor infecții severe. Având în vedere posibilitatea apariției unor modificări la nivelul celulelor sanguine, vi se vor face periodic teste sanguine. Rezultatele unui studiu clinic la pacienți cu SK-SIDA, de comparare a Caelyx pegylated liposomal cu un alt tratament (bleomicină/vincristină), au indicat faptul că riscul de apariție a infecțiilor poate să fie mai mare cu Caelyx pegylated liposomal. Cu toate acestea, spre deosebire de experiența la pacienții cu SK-SIDA, la care Caelyx pegylated liposomal a fost comparat cu un tratament standard pentru cancer ovarian în stadiu avansat (topotecan), riscul infecțiilor a fost semnificativ mai mic la pacienții tratați cu Caelyx pegylated liposomal. Riscul scăderii numărului de celule sanguine și de infecții a fost redus în mod similar în cadrul studiilor privind cancerul de sân. Unele dintre aceste efecte pot fi legate de boala dumneavoastră și nu de Caelyx pegylated liposomal;
- senzație generală de oboseală, senzație de slăbiciune, senzație de înțepături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor;
- căderea părului.

#### **Reacții adverse frecvente** (pot afecta 1 până la 10 persoane)

- dureri de stomac;
- micoză bucală (infecție fungică a gurii), răni la nivelul nasului, sângerări nazale, herpes și inflamația limbii;
- valorile testelor de laborator privind funcția hepatică pot să crească sau să scadă în timpul tratamentului cu Caelyx pegylated liposomal;
- somnolență, amețeală, leșin, dureri de oase, dureri de sân, tensiune musculară neobișnuită, dureri musculare, crampe și umflături ale picioarelor, edem generalizat, inflamații ale retinei (membrana ochiului care detectează lumina), lăcrimare abundentă, vedere neclară, senzație de înțepături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor;
- inflamația foliculilor de păr, descuamarea pielii, inflamație sau erupții pe piele trecătoare, colorație neobișnuită a tegumentului (pigmentare) și afecțiuni ale unghiilor;
- tulburări ale inimii, de exemplu ritm de bătaie neregulat, dilatarea vaselor de sânge;
- febră, temperatură crescută sau orice alt semn de infecție care poate fi asociat cu boala pe care o aveți;
- probleme respiratorii, de exemplu, dificultatea de a respira sau tuși care poate fi asociată cu infecții dobândite în urma afecțiunii pe care o aveți;
- insuficientă apă în organism (deshidratare), scădere severă în greutate și slăbiciune musculară, valori scăzute ale concentrațiilor de calciu, magneziu, potasiu sau sodiu în sânge, valori crescute ale concentrațiilor de potasiu în sânge;
- inflamația esofagului, inflamația mucoasei gastrice, dificultate la înghițire, uscăciunea gurii, emisie de gaze, inflamația gingiilor (gingivită), modificări de percepție a gustului;
- inflamația vaginului;
- dureri la urinare;
- dacă ați prezentat anterior reacții pe piele, de exemplu, durere, înroșirea și uscarea pielii în timpul radioterapiei, acestea pot să apară și de la Caelyx pegylated liposomal;
- dureri articulare, reducerea senzațiilor sau senzații neobișnuite la stimuli, inflamarea corneei, înroșirea ochilor, înroșirea scrotului pot apare în cazul tratamentului asociat Caelyx pegylated liposomal și bortezomib.

Atunci când Caelyx pegylated liposomal este utilizat singur, este mai puțin probabil ca unele dintre aceste efecte să apară, iar unele nu au apărut de loc.

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente** (afectează până la 1 din 100 de persoane)

- confuzie;
- inflamație la nivelul venelor și formarea cheagurilor de sânge în vene care pot bloca fluxul de sânge din plămâni dumneavoastră determinând dificultăți de respirație, dureri în piept și palpitații;

- ritm anormal al bătăilor inimii, bătăi ale inimii care se simt ca fiind rapide și neuniforme (palpitații), insuficiență cardiacă, care determină dificultate la respirație și poate duce la umflare a picioarelor, stop cardiac.

**Reacții adverse rare** (afectează până la 1 din 1000 de persoane)

- culoare albastră a pielii și mucoaselor cauzată de scăderea oxigenului din sânge;
- zone de piele îngroșată.

**Reacții adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacții severe ale pielii precum descumare extinsă a pielii, bășici, ca și eroziuni ale membranei mucoasei (sindromul Stevens Johnson/ necroliza epidermică toxică);
- cancer la nivelul gurii poate apărea în cazul în care Caelyx pegylated liposomal este administrat o lungă perioadă de timp (mai mult de un an).

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Strategiile de prevenire și tratare a sindromului mână-picior includ:

- cufundarea mâinilor și/sau picioarelor în vase cu apă rece, ori de câte ori aveți posibilitatea (de exemplu, în timp ce priviți la televizor, citiți sau ascultați radioul);
- menținerea mâinilor și picioarelor neacoperite (nu purtați mănuși, șosete etc.);
- șederea în locuri răcoroase;
- îmbăierea cu apă rece dacă este foarte cald;
- evitarea exercițiilor fizice intense care pot produce traumatisme la nivelul labei piciorului (de exemplu, alergare);
- evitarea expunerii pielii la apă foarte fierbinte (de exemplu, jacuzzi, saună);
- evitarea purtării de încălțăminte strâmtă sau cu toc înalt.

**Piridoxina (Vitamina B6):**

- vitamina B6 se poate cumpăra fără prescripție medicală;
- folosiți 50-150 mg zilnic, imediat după apariția primelor semne de înroșire sau furnicăături.

**5. Cum se păstrează Caelyx pegylated liposomal**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

**După diluare:**

S-a demonstrat stabilitate chimică și fizică timp de 24 ore la 2°C - 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se administrează imediat, durata și condițiile de păstrare înaintea utilizării rămân în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C. Flacoanele parțial utilizate trebuie înlăturate.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie.

Nu utilizați acest medicament dacă observați precipitat sau oricare alte particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Caelyx pegylated liposomal

- Substanța activă este clorhidratul de doxorubicină. Un ml Caelyx pegylated liposomal conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg într-o formulare lipozomală polietilenglicată.
- Celelalte componente sunt  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- $\omega$ -methoxipoli(oxietilen)-40 sare de sodiu (MPEG-DSPE), fosfatidilcolină din soia hidrogenată (HSPC), colesterol, sulfat de amoniu, zahăr, histidină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului). Vezi pct. 2.

Caelyx pegylated liposomal concentrat pentru soluție perfuzabilă: flacoane a 10 ml (20 mg) sau 25 ml (50 mg).

### Cum arată Caelyx pegylated liposomal și conținutul ambalajului

Soluția perfuzabilă este sterilă, translucidă, de culoare roșie. Caelyx pegylated liposomal este furnizat în flacoane din sticlă în cutii individuale a 1 flacon sau cutii a 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul Autorizației de punere pe piață

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

### Producătorul

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost aprobat în .**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical (vezi pct. 3):

Manipularea soluției de Caelyx pegylated liposomal trebuie făcută cu prudență. Este necesară utilizarea mănușilor. În cazul în care Caelyx pegylated liposomal vine în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-vă imediat și abundant cu apă și săpun. Caelyx pegylated liposomal trebuie manipulat și îndepărtat după utilizare în conformitate cu standardele prevăzute pentru medicamentele antineoplazice.

Se determină doza de Caelyx pegylated liposomal care urmează a fi administrată (în funcție de doza recomandată și de suprafața corporală a pacientului). Într-o seringă sterilă se introduce o cantitate corespunzătoare de Caelyx pegylated liposomal. Trebuie să se aplice cu strictețe tehnici aseptice, deoarece Caelyx pegylated liposomal nu conține conservanți sau substanțe bacteriostatice. Înaintea administrării, doza corespunzătoare de Caelyx pegylated liposomal trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml). În cazul dozelor < 90 mg, Caelyx pegylated liposomal se diluează în 250 ml, iar pentru doze  $\geq$  90 mg, Caelyx pegylated liposomal se diluează în 500 ml.

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor la perfuzie, doza inițială trebuie administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/min. Dacă nu se observă nici o reacție la perfuzie, perfuziile ulterioare de Caelyx pegylated liposomal pot fi administrate pe o perioadă de 60 minute.

În programul studiului privind cancerul mamar, modificarea perfuzării a fost permisă la pacientele care au prezentat reacție la perfuzie după cum urmează: 5 % din doza totală a fost perfuzată lent, în primele 15 minute. Dacă perfuzia a fost tolerată fără reacție, viteza de perfuzare s-a dublat pentru următoarele 15 minute. Dacă a fost tolerată, perfuzia a fost finalizată în decursul următoarei ore, cu o durată totală de perfuzare de 90 minute.

Dacă pacientul prezintă simptome sau semne precoce de reacție la perfuzie, se întrerupe imediat perfuzia, se administrează premedicație adecvată (antihistaminice și/sau glucocorticoizi cu acțiune de scurtă durată) și se reia perfuzia cu o viteză mai mică.

Utilizarea oricărui alt diluant cu excepția soluției perfuzabile de glucoză 5 % (50 mg/ml) sau prezența oricărei substanțe bacteriostatice, cum este alcoolul benzilic, poate provoca precipitarea Caelyx pegylated liposomal.

Se recomandă ca perfuzia cu Caelyx pegylated liposomal să fie conectată printr-un cateter periferic la o perfuzie cu glucoză 5% (50 mg/ml). Perfuzia poate fi administrată într-o venă periferică. A nu se utiliza linii perfuzoare cu filtre incluse.