

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de concentrado para dispersión para perfusión contiene 2 mg de doxorubicina clorhidrato en una formulación liposomal pegilada.

Celdoxome pegylated liposomal concentrado para dispersión para perfusión, una formulación liposomal, es doxorubicina clorhidrato encapsulada en liposomas con metoxipolietilenglicol (MPEG) unido a su superficie. Este proceso se denomina pegilación y evita que los liposomas sean detectados por el sistema mononuclear fagocítico (SMF), lo cual aumenta el tiempo de permanencia en la sangre.

Excipientes con efecto conocido

Cada mililitro de concentrado para dispersión para perfusión contiene 9,6 mg de fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (procedente de la soja) (ver sección 4.3).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión para perfusión (concentrado estéril)

Suspensión translúcida de color rojo con un pH de 6,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Celdoxome pegylated liposomal está indicado en adultos:

- en monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico, en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un tratamiento quimioterápico de primera línea con platino.
- en combinación con bortezomib para el tratamiento del mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean aptos para recibirlo.
- para el tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK) asociado a SIDA en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD₄ (< 200 linfocitos CD₄/mm³) y enfermedad mucocutánea o visceral extensa.

Celdoxome pegylated liposomal se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, una quimioterapia combinada sistémica previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes fármacos: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina).

4.2 Posología y forma de administración

Celdoxome pegylated liposomal solo se debe administrar bajo la supervisión de un oncólogo cualificado especializado en la administración de fármacos citotóxicos.

Celdoxome pegylated liposomal presenta unas propiedades farmacocinéticas particulares, por lo que no se debe utilizar de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Posología

Cáncer de mama/cáncer de ovario

Celdoxome pegylated liposomal se debe administrar por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m² una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Mieloma múltiple

Celdoxome pegylated liposomal se debe administrar a dosis de 30 mg/m², mediante perfusión de 1 hora de duración inmediatamente después de la perfusión de bortezomib, el día 4 de la pauta de administración de 3 semanas de bortezomib. La pauta de administración de bortezomib consiste en 1,3 mg/m² administrados los días 1, 4, 8, y 11 cada 3 semanas. La dosis se debe repetir siempre que los pacientes respondan satisfactoriamente y toleren el tratamiento. La administración de ambos medicamentos el día 4 se puede retrasar hasta 48 horas según el criterio médico. Las dosis de bortezomib se deben distanciar al menos 72 horas.

SK asociado a SIDA

Celdoxome pegylated liposomal se debe administrar por vía intravenosa a dosis de 20 mg/m² cada 2-3 semanas. Se deben evitar intervalos de tiempo menores de 10 días, ya que no se pueden descartar la acumulación del medicamento ni el incremento de la toxicidad. Con el fin de alcanzar una respuesta terapéutica se recomienda tratar a los pacientes durante entre dos y tres meses. Se debe continuar el tratamiento según sea necesario para mantener la respuesta terapéutica.

Para todos los pacientes

Si el paciente experimenta signos o síntomas precoces de reacción a la perfusión (ver las secciones 4.4 y 4.8), se debe interrumpir inmediatamente la perfusión, administrar la medicación previa adecuada (antihistamínico y/o corticosteroide de acción corta) y reanudar el tratamiento a una velocidad más lenta.

Pautas para la modificación de la dosis de Celdoxome pegylated liposomal

Para tratar reacciones adversas tales como la eritrodisestesia palmoplantar (EPP), la estomatitis o la toxicidad hematológica, la dosis se puede reducir o retrasar. En las tablas que se muestran a continuación se proporcionan las pautas de modificación de la dosis de Celdoxome pegylated liposomal en función de estas reacciones adversas. El grado de toxicidad en estas tablas se basa en los criterios terminológicos comunes para reacciones adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés) del National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos.

Las tablas para la EPP (tabla 1) y la estomatitis (tabla 2) proporcionan la pauta seguida para la modificación de la dosis en ensayos clínicos en el tratamiento del cáncer de mama o de ovario (modificación del ciclo de tratamiento recomendado de 4 semanas): si estas reacciones adversas se producen en pacientes con SK asociado a SIDA, el ciclo de tratamiento recomendado de 2-3 semanas se puede modificar de una forma similar.

La tabla para la toxicidad hematológica (tabla 3) proporciona la pauta seguida para la modificación de la dosis en ensayos clínicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama o de ovario solamente. La modificación de la dosis en pacientes con SK-SIDA se proporciona a continuación en la tabla 4.

Tabla 1. Eritrodisestesia palmoplantar

	Semana después de la dosis previa de Celdoxome pegylated liposomal
--	---

Grado de toxicidad en la valoración actual	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfieran en las actividades diarias)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso se debe esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso se debe esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que interfieran en, pero no imposibiliten, las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 3 (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfieran al caminar o en las actividades diarias normales; no poder llevar ropa normal)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente
Grado 4 (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración en cama u hospitalización)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente

Tabla 2. Estomatitis

	Semana después de la dosis previa de Celdoxome pegylated liposomal		
Grado de toxicidad en la valoración actual	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso se debe esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso se debe esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico
Grado 2	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver

(eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer)			al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico
Grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente
Grado 4 (requiere soporte parenteral o enteral)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente

Tabla 3. Toxicidad hematológica (recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas): manejo de pacientes con cáncer de mama o de ovario

GRADO	RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS	PLAQUETAS	MODIFICACIÓN
Grado 1	1 500-1 900	75 000-150 000	Reanudar el tratamiento sin reducción de la dosis.
Grado 2	1 000-< 1 500	50 000-< 75 000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1 500$ y el recuento de plaquetas sea $\geq 75 000$; volver a administrar la dosis sin reducción de la dosis.
Grado 3	500-< 1 000	25 000-< 50 000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1 500$ y el recuento de plaquetas sea $\geq 75 000$; volver a administrar la dosis sin reducción de la dosis.
Grado 4	< 500	< 25 000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1 500$ y el recuento de plaquetas sea $\geq 75 000$; disminuir la dosis en un 25 % o continuar con la dosis completa con soporte con factor de crecimiento.

En los pacientes con mieloma múltiple tratados con Celdoxome pegylated liposomal en combinación con bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de Celdoxome pegylated liposomal se debe modificar tal y como se describe en las tablas 1 y 2 anteriores, respectivamente. La tabla 4 que figura a continuación incluye la pauta que se siguió en otras modificaciones de la dosis durante el ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que recibieron el tratamiento combinado de Celdoxome pegylated liposomal y bortezomib. Para obtener una información más detallada sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver la ficha técnica o resumen de las características del producto del bortezomib.

Tabla 4. Ajustes posológicos durante el tratamiento combinado con Celdoxome pegylated liposomal y bortezomib: pacientes con mieloma múltiple

Estado del paciente	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Fiebre ≥ 38 °C y recuento absoluto de neutrófilos $< 1 000/\text{mm}^3$	Si es antes del día 4, no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4, reducir la siguiente dosis en un 25 %.	Reducir la siguiente dosis en un 25 %.

En cualquier día de administración del medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario < 25 000/mm ³ Hemoglobina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm ³	Si es antes del día 4, no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4, reducir la siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de bortezomib por toxicidad hematológica.*	No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis en un ciclo, reducir la dosis en un 25 % en los siguientes ciclos.
Toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 relacionada con el medicamento	No administrar la dosis hasta una recuperación hasta un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25 %.	No administrar la dosis hasta una recuperación hasta un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25 %.
Dolor neuropático o neuropatía periférica	No se requieren ajustes posológicos.	Ver la ficha técnica o resumen de las características del producto del bortezomib.

* Para más información sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver la ficha técnica o resumen de las características del producto del bortezomib.

En pacientes con SK-SIDA tratados con Celdoxome pegylated liposomal, la toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se debe interrumpir de forma temporal el tratamiento con doxorubicina liposomal en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1 000/mm³ y/o el recuento plaquetario sea < 50 000/mm³. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1 000/mm³ se puede administrar G-CSF (o GM-CSF) en los ciclos posteriores como tratamiento concomitante como soporte para el recuento sanguíneo.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la doxorubicina liposomal determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con una bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de Celdoxome pegylated liposomal en pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir teniendo en cuenta la experiencia de los programas de ensayos clínicos en mama y ovario de la siguiente forma: si al iniciar el tratamiento la bilirrubina se encuentra entre 1,2 mg/dl y 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25 %. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50 %. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento de la bilirrubina sérica ni de las enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, es decir, si se reduce en un 25 % en la primera dosis, se puede aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50 % en la primera dosis, se puede aumentar hasta el 75 % de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Celdoxome pegylated liposomal se puede administrar a pacientes con metástasis hepáticas con una elevación asociada de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas hasta 4 veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de Celdoxome pegylated liposomal, se debe evaluar la función hepática utilizando pruebas de análisis clínicos convencionales tales como ALT/AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Insuficiencia renal

Como la doxorubicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, no se debería requerir una modificación de la dosis. Los datos de farmacocinética poblacional (en el intervalo de aclaramiento de creatinina estudiado de 30-156 ml/min) demuestran que la función renal no influye en el aclaramiento de la doxorubicina liposomal. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

Pacientes con SK asociado a SIDA con esplenectomía

Debido a que no hay experiencia con Celdoxome pegylated liposomal en pacientes que se han sometido a una esplenectomía, no se recomienda el tratamiento con Celdoxome pegylated liposomal en estos pacientes.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Celdoxome pegylated liposomal no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Edad avanzada

El análisis poblacional demuestra que la edad en el intervalo estudiado (21-75 años) no altera significativamente la farmacocinética de Celdoxome pegylated liposomal.

Forma de administración

Celdoxome pegylated liposomal se debe administrar en forma de perfusión intravenosa. Para más instrucciones sobre la preparación y las precauciones especiales de manipulación, ver sección 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal no se debe administrar en forma de inyección en embolada o en dispersión sin diluir. Se recomienda que la vía de perfusión de Celdoxome pegylated liposomal se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución y reducir al mínimo el riesgo de trombosis y extravasación. La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica. No se deben utilizar filtros en la vía de perfusión. No se debe administrar Celdoxome pegylated liposomal por vía intramuscular o subcutánea (ver sección 6.6).

Para dosis <90 mg: Celdoxome pegylated liposomal se debe diluir en 250 ml de solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Para dosis ≥90 mg: Celdoxome pegylated liposomal se debe diluir en 500 ml de solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Cáncer de mama/cáncer de ovario/mieloma múltiple

Para reducir al mínimo el riesgo de reacciones a la perfusión, la dosis inicial se debe administrar a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa una reacción a la perfusión, las perfusiones posteriores de Celdoxome pegylated liposomal se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos.

En aquellos pacientes que experimenten una reacción a la perfusión, el método de perfusión se debe modificar de la siguiente manera:

El 5 % de la dosis total se debe perfundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacciones a la perfusión, la velocidad de perfusión se puede entonces duplicar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la perfusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de perfusión total de 90 minutos.

SK asociado a SIDA

La dosis de Celdoxome pegylated liposomal se debe diluir en 250 ml de solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml) y se administra mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, al cacahuete o a la soja, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No debe utilizarse Celdoxome pegylated liposomal para tratar el SK-SIDA que se puede tratar eficazmente con tratamiento local o interferón alfa sistémico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y las pautas posológicas, Celdoxome pegylated liposomal no se debe utilizar de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Toxicidad cardíaca

Se recomienda que todos los pacientes que reciban doxorubicina liposomal sean objeto de seguimiento sistemático con ECG frecuentes. Cambios pasajeros en el ECG como el aplanamiento de la onda T, la depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con doxorubicina liposomal. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Si se produce este cambio, se debe considerar la prueba más definitiva de daño miocárdico por antraciclina, esto es, la biopsia endomiocárdica.

Métodos más específicos que el ECG para la evaluación y el seguimiento de las funciones cardíacas son la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (MUGA, por sus siglas en inglés). Estos métodos se deben realizar de forma sistemática antes de iniciar el tratamiento con doxorubicina liposomal y se deben repetir periódicamente durante el tratamiento. La evaluación de la función del ventrículo izquierdo se considera obligatoria antes de cada administración adicional de doxorubicina liposomal que exceda de una dosis acumulada de antraciclina a lo largo de la vida de 450 mg/m².

Las pruebas de evaluación y los métodos anteriormente mencionados relativos al seguimiento del funcionamiento cardíaco durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización mediante ECG, medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y biopsia endomiocárdica. Si el resultado de una prueba indica un posible daño cardíaco asociado al tratamiento con doxorubicina liposomal, se debe sopesar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con enfermedad cardíaca que requiera tratamiento, solo se administrará doxorubicina liposomal cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente.

Se debe proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban doxorubicina liposomal.

Siempre que se sospeche una miocardiopatía, esto es, cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo haya disminuido sustancialmente con respecto a los valores previos al tratamiento y/o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sea inferior a un valor significativo desde el punto de vista pronóstico (por ejemplo, < 45 %), se puede considerar la práctica de una biopsia endomiocárdica y se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de desarrollo de un daño cardíaco irreversible.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a miocardiopatía puede ocurrir de forma repentina, sin cambios previos en el ECG, y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento.

Se debe tener precaución con los pacientes que hayan recibido otras antraciclina. La dosis total de doxorubicina clorhidrato también debe tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como otras antraciclina/antraquinonas o, por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina

menores de 450 mg/m² en pacientes con irradiación mediastínica previa o en aquellos que reciban tratamiento concomitante con ciclofosfamida.

El perfil de seguridad cardiaco para la pauta posológica recomendada para los cánceres de mama y de ovario (50 mg/m²) es similar al perfil de 20 mg/m² en pacientes con SK-SIDA (ver sección 4.8).

Mielodepresión

Muchos pacientes tratados con doxorubicina liposomal presentan mielodepresión inicial debida a factores tales como su enfermedad por el VIH preexistente o numerosos medicamentos concomitantes o previos, o tumores que afectan a la médula ósea. En el ensayo fundamental en pacientes con cáncer de ovario tratadas a una dosis de 50 mg/m², la mielodepresión fue generalmente de leve a moderada y reversible, y no se asoció a episodios de infección neutropénica o sepsis. Además, en un ensayo clínico controlado de doxorubicina liposomal frente a topotecán, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en las pacientes con cáncer de ovario tratadas con doxorubicina liposomal que en el grupo de tratamiento con topotecán. En pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron doxorubicina liposomal en un ensayo clínico de primera línea se observó una baja incidencia similar de mielodepresión. A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de mama o de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de la dosis parece ser la mielodepresión (ver sección 4.8). Debido al potencial de depresión de la médula ósea, se deben llevar a cabo hemogramas periódicos frecuentemente durante el transcurso del tratamiento con doxorubicina liposomal y, como mínimo, antes de cada dosis de doxorubicina liposomal.

La mielodepresión grave persistente puede producir sobreinfección o hemorragia.

En ensayos clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente a un tratamiento con bleomicina/vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con doxorubicina liposomal. Los pacientes y los médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar las medidas oportunas.

Neoplasias malignas hematológicas secundarias

Al igual que con otros antineoplásicos que provocan alteraciones del DNA, se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con doxorubicina. Por lo tanto, se debe mantener bajo supervisión hematológica a todos los pacientes tratados con doxorubicina.

Neoplasias bucales secundarias

Se han notificado casos muy raros de cáncer bucal secundario en pacientes expuestos a doxorubicina liposomal durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de doxorubicina liposomal mayor de 720 mg/m². Los casos de cáncer bucal secundario se diagnosticaron tanto durante el tratamiento con doxorubicina liposomal como hasta 6 años después de la última dosis. Se debe explorar a los pacientes regularmente en busca de la existencia de úlceras bucales o de cualquier molestia bucal que pueda ser indicativa de cáncer bucal secundario.

Reacciones asociadas a la perfusión

A los pocos minutos de iniciar la perfusión de Celdoxome pegylated liposomal pueden producirse reacciones a la perfusión graves y, a veces, potencialmente mortales de tipo alérgico o anafilactoide, con síntomas tales como asma, enrojecimiento facial, urticaria, dolor torácico, fiebre, hipertensión, taquicardia, prurito, sudoración, dificultad para respirar, edema facial, escalofríos, dolor de espalda, opresión en el pecho y la garganta y/o hipotensión. En relación con las reacciones a la perfusión también se han observado convulsiones muy raramente. Estos síntomas generalmente se resuelven con la interrupción temporal de la perfusión, sin tratamiento adicional. No obstante, debe disponerse para

un uso inmediato de medicamentos para tratar estos síntomas (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, epinefrina y anticonvulsivos), así como un equipo de emergencia. En la mayoría de los pacientes el tratamiento se puede reanudar después de que todos los síntomas se hayan resuelto, sin recurrencia. Raramente se vuelven a producir reacciones a la perfusión después del primer ciclo de tratamiento. Para reducir al mínimo el riesgo de reacciones a la perfusión, se debe administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto (ver sección 4.2).

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular. Esta reacción se observa generalmente en los pacientes que la padecen a los dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en 1-2 semanas y, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. Para la profilaxis y el tratamiento de la EPP se han utilizado piridoxina a dosis de 50-150 mg al día y corticosteroides; sin embargo, estos tratamientos no se han evaluado en ensayos clínicos de fase 3. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP son mantener las manos y los pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitar el calor/agua caliente excesivos y mantenerlos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1-2 semanas (ver sección 4.2). Sin embargo, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede tener un inicio agudo, se ha observado en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8). Si los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios tales como disnea, tos seca y fiebre, se debe suspender Celdoxome pegylated liposomal y examinar de inmediato al paciente. Si se confirma la EPI, se recomienda suspender Celdoxome pegylated liposomal y tratar al paciente adecuadamente.

Extravasación

Aunque muy raramente se ha notificado necrosis local tras la extravasación, Celdoxome pegylated liposomal se considera un irritante. Estudios en animales indican que la administración de doxorubicina clorhidrato como formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema), se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y reanudarla en otra vena. Puede ser útil la aplicación de hielo sobre el lugar de la extravasación durante aproximadamente 30 minutos para aliviar la reacción local. No se debe administrar Celdoxome pegylated liposomal por vía intramuscular o subcutánea.

Pacientes diabéticos

Se debe tener en cuenta que cada vial de Celdoxome pegylated liposomal contiene sacarosa y que la dosis se administra en solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Ver sección 4.8 para información acerca de las reacciones adversas frecuentes que requirieron la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con doxorubicina liposomal, aunque se han realizado ensayos de fase II de tratamiento combinado con fármacos quimioterápicos

convencionales en pacientes con neoplasias malignas ginecológicas. Debe procederse con precaución cuando se administren de forma concomitante medicamentos que se sabe que interaccionan con la doxorubicina clorhidrato estándar. Celdoxome pegylated liposomal, al igual que otros preparados de doxorubicina clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluidos el cáncer de mama y el cáncer de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observaron nuevas reacciones adversas asociadas. En pacientes con SIDA se ha notificado el agravamiento de la cistitis hemorrágica inducida por la ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina con la doxorubicina clorhidrato estándar. Se debe tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro fármaco citotóxico, especialmente fármacos mielotóxicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras ellas o sus parejas masculinas estén recibiendo Celdoxome pegylated liposomal y durante los seis meses posteriores a la interrupción del tratamiento con Celdoxome pegylated liposomal (ver sección 5.3).

Embarazo

Se cree que la doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, Celdoxome pegylated liposomal no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la doxorubicina clorhidrato se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluidas las antraciclinas, se excretan en la leche materna, y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en niños lactantes, las madres deben abandonar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina clorhidrato. Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de la doxorubicina clorhidrato sobre la fertilidad humana (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la doxorubicina clorhidrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, la administración de doxorubicina clorhidrato se ha asociado a mareo y somnolencia de forma infrecuente (<5 %). Los pacientes que sufran estos efectos deben evitar conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia y cansancio.

Las reacciones adversas graves (reacciones adversas de grado 3/4 que aparecen en $\geq 2\%$ de los pacientes) fueron neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, cansancio, diarrea, vómitos, náuseas, fiebre, disnea y neumonía. Las reacciones adversas graves notificadas con menos frecuencia fueron neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dolor abdominal,

infección por citomegalovirus que incluye coriorretinitis por citomegalovirus, astenia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 5 resume las reacciones adversas al medicamento que se produjeron en 4 231 pacientes que recibieron Celdoxome pegylated liposomal para el tratamiento del cáncer de mama, el cáncer de ovario, el mieloma múltiple y el SK asociado a SIDA. También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, indicadas mediante “^b”. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, en caso de que sea pertinente, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes tratados con Celdoxome pegylated liposomal

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia todos los grados	Reacción adversa al medicamento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
		Neumonía
		Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus
		Infección por el complejo <i>Mycobacterium avium</i>
		Candidiasis
		Herpes zóster
		Infección urinaria
		Infección
		Infección de vías respiratorias altas
		Candidiasis oral
	Foliculitis	
	Faringitis	
	Nasofaringitis	
Poco frecuentes	Herpes simple	
	Infección fúngica	
Raras	Infección oportunista (incl. infecciones por <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>) ^a	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida	Leucemia mieloide aguda ^b
		Síndrome mielodisplásico ^b
		Neoplasia bucal ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia
		Neutropenia
		Linfopenia
		Anemia (incl. anemia hipocrómica)
	Frecuentes	Trombocitopenia
		Neutropenia febril
	Poco frecuentes	Pancitopenia
		Trombocitosis

	Raras	Insuficiencia medular
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
		Reacción anafiláctica
	Raras	Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Caquexia
		Deshidratación
		Hipopotasemia
		Hiponatremia
		Hipocalcemia
	Poco frecuentes	Hiperpotasemia
	Hipomagnesemia	
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Confusión
		Ansiedad
		Depresión
		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica
		Neuropatía sensorial periférica
		Neuralgia
		Parestesia
		Hipoestesia
		Disgeusia
		Cefalea
		Letargo
		Mareos
	Poco frecuentes	Polineuropatía
		Convulsiones
		Síncope
		Disestesia
		Somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis
	Poco frecuentes	Visión borrosa
		Aumento del lagrimeo
	Raras	Retinitis
Trastornos cardíacos ^a	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Palpitaciones
		Paro cardíaco
		Insuficiencia cardíaca
		Insuficiencia cardíaca congestiva
		Miocardiopatía
		Cardiotoxicidad
	Raras	Arritmia ventricular
		Bloqueo de rama derecha
		Trastorno de la conducción cardíaca
		Bloqueo auriculoventricular
		Cianosis
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
		Hipotensión
		Enrojecimiento facial
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar
		Necrosis en el lugar de perfusión (incl. necrosis de partes blandas y necrosis cutánea)
		Flebitis
		Hipotensión ortostática
	Raras	Tromboflebitis

		Trombosis venosa
		Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
		Disnea de esfuerzo
		Epistaxis
		Tos
	Poco frecuentes	Asma
		Molestias torácicas
	Raras	Opresión en la garganta
Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estomatitis
		Náuseas
		Vómitos
		Diarrea
		Estreñimiento
	Frecuentes	Gastritis
		Estomatitis aftosa
		Ulceración en la boca
		Dispepsia
		Disfagia
		Esofagitis
		Dolor abdominal
		Dolor abdominal superior
		Dolor bucal
	Sequedad de boca	
	Poco frecuentes	Flatulencia
		Gingivitis
	Raras	Glositis
		Ulceración en los labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^a
		Exantema (incl. exantema eritematoso, maculopapuloso y papuloso)
		Alopecia
	Frecuentes	Exfoliación de la piel
		Ampollas
		Sequedad cutánea
		Eritema
		Prurito
		Hiperhidrosis
		Hiperpigmentación de la piel
		Poco frecuentes
	Dermatitis exfoliativa	
	Acné	
	Úlceras cutáneas	
	Dermatitis alérgica	
	Urticaria	
	Cambio de coloración de la piel	
	Petequias	
	Pigmentación anormal	
	Alteración en las uñas	
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica
		Eritema multiforme
		Dermatitis ampollosa
		Queratosis liquenoide
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ^b

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en las extremidades)
	Frecuentes	Espasmos musculares
		Mialgia
		Artralgia
Poco frecuentes	Dolor óseo	
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Debilidad muscular
	Frecuentes	Disuria
Trastornos del aparato reproductor	Poco frecuentes	Dolor en las mamas
	Raras	Infección vaginal
		Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre
		Cansancio
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión
		Dolor
		Dolor torácico
		Enfermedad seudogripal
		Escalofríos
		Mucositis
		Astenia
		Malestar general
		Edema
	Edema periférico	
	Poco frecuentes	Extravasación en el lugar de administración
		Reacción en el lugar de inyección
Edema facial		
Hipertermia		
Raras	Alteración de las mucosas	
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso
	Poco frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Raras	Anomalías en las pruebas de la función hepática (incl. niveles elevados de bilirrubina, alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa en sangre)
Niveles elevados de creatinina en sangre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Fenómeno de recuerdo por radioterapia ^a

^a Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

^b Reacción adversa poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eritrodisestesia palmoplantar

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos del cáncer de mama/ovario fue la eritrodisestesia palmoplantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 41,3 % y 51,1 % en los ensayos clínicos de cáncer de ovario y de mama, respectivamente. Estas reacciones

fueron principalmente leves, y fueron graves (grado 3) en el 16,3 % y el 19,6 % de los casos. La incidencia notificada de reacciones adversas potencialmente mortales (grado 4) fue <1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (1,9 % y 10,8 %). Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de Celdoxome pegylated liposomal más bortezomib. Se notificó EPP de grado 3 en el 5 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4. La tasa de EPP fue sustancialmente menor en la población con SK-SIDA (1,3 % para todos los grados; 0,4 % para la EPP de grado 3; ningún caso para la EPP de grado 4). Ver sección 4.4.

Infecciones oportunistas

En ensayos clínicos con doxorubicina liposomal aparecieron frecuentemente reacciones adversas respiratorias que pueden estar relacionadas con infecciones oportunistas en la población afectada por SIDA. Las infecciones oportunistas se observaron en pacientes con SK tras la administración de doxorubicina liposomal, y se observan frecuentemente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por el VIH. Las infecciones oportunistas más frecuentemente observadas en ensayos clínicos fueron candidiasis, infección por citomegalovirus, herpes simple, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infección por el complejo *Mycobacterium avium*.

Toxicidad cardíaca

El tratamiento con doxorubicina a dosis acumuladas a lo largo de la vida > 450 mg/m² o a dosis menores en pacientes con factores de riesgo cardíaco se asocia a un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Las biopsias endomiocárdicas de nueve de diez pacientes con SK-SIDA que recibieron dosis acumuladas de doxorubicina liposomal mayores de 460 mg/m² demostraron ausencia de miocardiopatía inducida por antraciclinas. La dosis recomendada de Celdoxome pegylated liposomal para los pacientes con SK-SIDA es de 20 mg/m² cada entre dos y tres semanas. La dosis acumulada a la que la toxicidad cardíaca empezaría a ser preocupante en estos pacientes con SK-SIDA (> 400 mg/m²) requeriría más de 20 ciclos de tratamiento con Celdoxome pegylated liposomal durante entre 40 y 60 semanas.

Además, se realizaron biopsias endomiocárdicas en 8 pacientes con tumores sólidos con dosis acumuladas de antraciclina de 509-1 680 mg/m². El intervalo de las puntuaciones de cardiotoxicidad de Billingham fue de grados 0-1,5. Estos grados de afectación representan una toxicidad cardíaca leve o ausente.

En el ensayo fundamental de fase III en comparación con doxorubicina, 58 de los 509 (11,4 %) sujetos aleatorizados (10 tratados con doxorubicina liposomal a una dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas frente a 48 tratados con doxorubicina a una dosis de 60 mg/m² cada 3 semanas) cumplieron los criterios de toxicidad cardíaca definidos en el protocolo durante el tratamiento y/o el seguimiento. Se definió la toxicidad cardíaca como una disminución de 20 puntos o más con respecto al valor inicial si la FEVI en reposo permanecía en el intervalo normal o una disminución de 10 puntos o más si la FEVI llegaba a ser anormal (por debajo del límite inferior de la normalidad). Ninguno de los 10 sujetos tratados con doxorubicina liposomal que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI presentó signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Por el contrario, 10 de los 48 sujetos tratados con doxorubicina que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI presentaron también signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

En pacientes con tumores sólidos, incluido un subgrupo de pacientes con cáncer de mama y de ovario, tratados a una dosis de 50 mg/m²/ciclo con dosis acumuladas de antraciclina a lo largo de la vida de hasta 1 532 mg/m², la incidencia de disfunción cardíaca clínicamente significativa fue baja. De los 418 pacientes tratados con 50 mg/m²/ciclo de doxorubicina liposomal que tenían una medición inicial de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y por lo menos una medición de seguimiento evaluada mediante ventriculografía isotópica (MUGA), 88 pacientes recibieron una dosis acumulada de antraciclina > 400 mg/m², un nivel de exposición asociado a un aumento del riesgo de toxicidad cardiovascular con la doxorubicina convencional. Solo 13 de estos 88 pacientes (15 %) presentaron una alteración clínicamente significativa de la FEVI, definida como un valor de FEVI

menor del 45 % o una disminución de por lo menos 20 puntos con respecto al valor inicial. Además, solo 1 paciente (dosis acumulada de antraciclina de 944 mg/m²) interrumpió el tratamiento del estudio por síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Fenómeno de recuerdo por radioterapia

Se ha producido con poca frecuencia una reacción cutánea de recuerdo debida a una radioterapia previa con la administración de doxorubicina liposomal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosificación aguda de doxorubicina clorhidrato empeora los efectos tóxicos de mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda del paciente intensamente mielodeprimido consiste en hospitalización, antibióticos, transfusiones de plaquetas y granulocitos y tratamiento sintomático de la mucositis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, antraciclinas y sustancias relacionadas, código ATC: L01DB01.

Mecanismo de acción

El principio activo de Celdoxome pegylated liposomal es doxorubicina clorhidrato, un antibiótico citotóxico antraciclínico obtenido a partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. No se conoce el mecanismo exacto de la actividad antitumoral de la doxorubicina. Se cree que la inhibición de la síntesis proteica, del DNA y del RNA es la responsable de la mayor parte del efecto citotóxico. Esto probablemente sea el resultado de la intercalación de la antraciclina entre pares de bases adyacentes de la doble hélice del DNA, impidiendo así su desenrollamiento para la replicación.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizó un estudio aleatorizado de fase III de doxorubicina liposomal frente a doxorubicina en 509 pacientes con cáncer de mama metastásico. Se cumplió el objetivo especificado en el protocolo de demostrar la ausencia de inferioridad entre la doxorubicina liposomal y la doxorubicina; el cociente de riesgos instantáneos (CRI) para la supervivencia sin progresión (SSP) fue 1,00 (IC del 95 % para el CRI = 0,82-1,22). Cuando se ajustó para las variables pronósticas, el CRI del tratamiento para la SSP fue concordante con la SSP para la población analizada por intención de tratar.

El análisis principal de la toxicidad cardíaca mostró que el riesgo de desarrollo de un acontecimiento cardíaco dependiente de la dosis acumulada de antraciclina fue significativamente menor con doxorubicina liposomal que con doxorubicina (CRI = 3,16, p < 0,001). A dosis acumuladas superiores a 450 mg/m² no se produjeron acontecimientos cardíacos con doxorubicina liposomal.

Se ha realizado un estudio de fase III comparativo de doxorubicina liposomal frente a topotecán en 474 pacientes con cáncer epitelial de ovario después de fracasar la quimioterapia de primera línea con platino. Se observó un beneficio en la supervivencia global para los pacientes tratados con

doxorubicina liposomal en comparación con los pacientes tratados con topotecán, indicado por un CRI de 1,216 (IC del 95 %: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Las tasas de supervivencia con doxorubicina liposomal a los 1, 2 y 3 años fueron del 56,3 %, 34,7 % y 20,2 %, respectivamente, frente al 54,0 %, 23,6 % y 13,2 % con topotecán.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad sensible al platino, la diferencia fue mayor: CRI de 1,432 (IC del 95 %: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Las tasas de supervivencia con doxorubicina liposomal a los 1, 2 y 3 años fueron del 74,1 %, 51,2 % y 28,4 %, respectivamente, frente al 66,2 %, 31,0 % y 17,5 % con topotecán.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad resistente al platino los tratamientos fueron similares: CRI de 1,069 (IC del 95 %: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Las tasas de supervivencia con doxorubicina liposomal a los 1, 2 y 3 años fueron del 41,5 %, 21,1 % y 13,8 %, respectivamente, frente al 43,2 %, 17,2 % y 9,5 % con topotecán.

En un ensayo de fase III aleatorizado, con grupos paralelos, abierto y multicéntrico, llevado a cabo en 646 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos 1 tratamiento previo y que no habían experimentado progresión al recibir un tratamiento con antraciclinas, se comparó la seguridad y la eficacia de la combinación de doxorubicina liposomal más bortezomib frente a bortezomib en monoterapia. Se observó una mejoría significativa en la variable principal, el tiempo hasta la progresión (THP), en los pacientes tratados con la combinación de doxorubicina liposomal más bortezomib en comparación con aquellos tratados con bortezomib en monoterapia, tal como indica la reducción del riesgo (RR) del 35 % (IC del 95 %: 21-47 %), $p < 0,0001$, basada en 407 acontecimientos definidos como THP. La mediana del THP fue de 6,9 meses para los pacientes que recibieron bortezomib en monoterapia en comparación con 8,9 meses para los pacientes que recibieron la combinación de doxorubicina liposomal más bortezomib. Un análisis intermedio definido en el protocolo (basado en 249 acontecimientos definidos como THP) provocó la finalización precoz del ensayo basada en la eficacia. Este análisis intermedio mostró una reducción del riesgo de THP del 45 % (IC del 95 %: 29-57 %), $p < 0,0001$. La mediana del THP fue de 6,5 meses para los pacientes tratados con bortezomib en monoterapia en comparación con 9,3 meses para los pacientes tratados con la combinación de doxorubicina liposomal más bortezomib. Estos resultados, aunque no son definitivos, constituyeron el análisis final definido en el protocolo. El análisis final de la supervivencia global (SG) realizado después de una mediana de seguimiento de 8,6 años mostró una diferencia no significativa en la SG entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la SG fue de 30,8 meses (IC del 95 %: 25,2-36,5 meses) para los pacientes tratados con bortezomib en monoterapia y de 33,0 meses (IC del 95 %: 28,9-37,1 meses) para los pacientes tratados con la combinación de doxorubicina liposomal más bortezomib.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Celdoxome pegylated liposomal es una formulación liposomal pegilada de doxorubicina clorhidrato de larga permanencia en la circulación sanguínea. Los liposomas pegilados contienen segmentos del polímero hidrofílico metoxipoli-etilenglicol (MPEG) unidos a su superficie. Estos grupos de MPEG lineal se extienden desde la superficie del liposoma creando una capa protectora que reduce las interacciones entre la bicapa lipídica de la membrana y los componentes del plasma. Esto permite que los liposomas de Celdoxome pegylated liposomal circulen durante períodos prolongados de tiempo por la circulación sanguínea. Los liposomas pegilados son lo suficientemente pequeños (diámetro medio de aproximadamente 100 nm) como para que pasen intactos (extravasación) a través de los vasos sanguíneos defectuosos que irrigan los tumores. La penetración de los liposomas pegilados desde los vasos sanguíneos y su entrada y acumulación en los tumores se ha comprobado en ratones con tumores de carcinoma de colon C-26 y en ratones transgénicos con lesiones de tipo SK. Los liposomas pegilados también tienen una matriz lipídica de baja permeabilidad y un sistema amortiguador acuoso interno que se combinan para mantener la doxorubicina clorhidrato encapsulada durante el tiempo de permanencia del liposoma en la circulación.

La farmacocinética plasmática de la doxorubicina clorhidrato liposomal en humanos difiere de forma significativa de la presentada en la bibliografía para los preparados de doxorubicina clorhidrato estándar. La doxorubicina clorhidrato liposomal presentó una farmacocinética lineal a dosis más bajas

(10-20 mg/m²). En el intervalo de dosis de 10-60 mg/m² la doxorubicina clorhidrato liposomal presentó una farmacocinética no lineal. La doxorubicina clorhidrato estándar presenta una distribución tisular extensa (volumen de distribución de entre 700 y 1 100 l/m²) y un rápido aclaramiento de eliminación (de 24 a 73 l/h/m²). En contraste, el perfil farmacocinético de la doxorubicina clorhidrato liposomal indica que esta se restringe principalmente al volumen de líquido vascular y que el aclaramiento de la doxorubicina de la sangre depende del transportador liposomal. La doxorubicina pasa a estar disponible una vez que los liposomas se extravasan y penetran en el compartimento tisular.

A dosis equivalentes, la concentración plasmática y los valores de AUC de la doxorubicina clorhidrato liposomal que representan principalmente la doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada (que contiene el 90-95 % de la doxorubicina medida) son significativamente superiores con respecto a los alcanzados con los preparados de doxorubicina clorhidrato estándar.

Celdoxome pegylated liposomal no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Farmacocinética poblacional

La farmacocinética de la doxorubicina liposomal se evaluó en 120 pacientes de 10 ensayos clínicos diferentes utilizando el enfoque de la farmacocinética poblacional. La mejor descripción de la farmacocinética de la doxorubicina liposomal en el intervalo de dosis de 10-60 mg/m² se obtuvo con un modelo no lineal bicompartimental con cinética de orden cero y eliminación de Michaelis-Menten. El aclaramiento intrínseco medio de la doxorubicina liposomal fue 0,030 l/h/m² (intervalo 0,008-0,152 l/h/m²) y el volumen de distribución central medio fue 1,93 l/m² (intervalo 0,96-3,85 l/m²), que se aproximaba al volumen plasmático. La semivida aparente osciló entre 24 horas y 231 horas, con una media de 73,9 horas.

Pacientes con cáncer de mama

La farmacocinética de la doxorubicina liposomal determinada en 18 pacientes con carcinoma de mama fue similar a la farmacocinética determinada en la población más grande de 120 pacientes con diversos cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,016 l/h/m² (intervalo 0,008-0,027 l/h/m²) y el volumen de distribución central medio fue 1,46 l/m² (intervalo 1,10-1,64 l/m²). La semivida aparente media fue 71,5 horas (intervalo 45,2-98,5 horas).

Pacientes con cáncer de ovario

La farmacocinética de la doxorubicina liposomal determinada en 11 pacientes con carcinoma ovárico fue similar a la farmacocinética determinada en la población más grande de 120 pacientes con diversos cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,021 l/h/m² (intervalo 0,009-0,041 l/h/m²) y el volumen de distribución central medio fue 1,95 l/m² (intervalo 1,67-2,40 l/m²). La semivida aparente media fue 75,0 horas (intervalo 36,1-125 horas).

Pacientes con SK asociado a SIDA

La farmacocinética plasmática de la doxorubicina liposomal se evaluó en 23 pacientes con SK, que recibieron dosis únicas de 20 mg/m² mediante perfusión de 30 minutos. Los parámetros farmacocinéticos de la doxorubicina liposomal (representada principalmente por la doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada y niveles bajos de doxorubicina clorhidrato sin encapsular) que se observaron después de las dosis de 20 mg/m² se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos en pacientes con SK-SIDA tratados con doxorubicina liposomal

	Media ± error estándar
Parámetro	20 mg/m ² (n = 23)
Concentración plasmática máxima* (µg/ml)	8,34 ± 0,49

Aclaramiento plasmático (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volumen de distribución (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ de semivida (horas)	5,2 ± 1,4
λ ₂ de semivida (horas)	55,0 ± 4,8

* Medida al final de una perfusión de 30 minutos

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios a dosis repetidas realizados en animales, el perfil de toxicidad de la doxorubicina liposomal parece ser muy similar al descrito en humanos sometidos a perfusiones de larga duración de doxorubicina clorhidrato estándar. En la doxorubicina liposomal, la encapsulación de la doxorubicina clorhidrato en liposomas pegilados hace que estos efectos difieran en intensidad tal como se indica a continuación.

Cardiotoxicidad

Estudios en conejos han mostrado que la cardiotoxicidad de la doxorubicina liposomal es menor que la de los preparados de doxorubicina clorhidrato convencionales.

Toxicidad dérmica

En estudios realizados tras la administración repetida de doxorubicina liposomal a ratas y perros, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente pertinentes. En el estudio en perros, la aparición y la gravedad de estas lesiones se redujeron disminuyendo la dosis o prolongando los intervalos entre dosis. Se observaron también lesiones dérmicas similares, que se describen como eritrodisestesia palmoplantar, en pacientes tras una perfusión intravenosa de larga duración (ver sección 4.8).

Respuesta anafilactoide

Durante estudios toxicológicos a dosis repetidas en perros, se observó una respuesta aguda caracterizada por hipotensión, palidez de mucosas, salivación, emesis y períodos de hiperactividad seguidos de hipoactividad y letargo tras la administración de liposomas pegilados (placebo). Una respuesta similar pero menos grave se observó también en perros tratados con doxorubicina liposomal y doxorubicina estándar.

La respuesta hipotensora se redujo en cuanto a magnitud mediante el tratamiento previo con antihistamínicos. No obstante, la respuesta no fue potencialmente mortal y los perros se recuperaron rápidamente tras la interrupción del tratamiento.

Toxicidad local

Estudios de tolerancia subcutánea indican que la doxorubicina liposomal en comparación con la doxorubicina clorhidrato estándar causa una menor irritación local o daño a los tejidos tras una posible extravasación.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Aunque no se han realizado estudios con doxorubicina liposomal, la doxorubicina clorhidrato, el componente farmacológicamente activo de Celdoxome pegylated liposomal, es mutagénico y carcinogénico. Los liposomas pegilados de placebo no son ni mutagénicos ni genotóxicos.

Toxicidad para la reproducción

La doxorubicina liposomal provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada en ratones tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos en ratas tras

dosis repetidas $\geq 0,25$ mg/kg/día y se observó degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermatogénesis en perros tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día (ver sección 4.6).

Nefrotoxicidad

Un estudio ha demostrado que la doxorubicina liposomal a una dosis intravenosa única por encima del doble de la dosis clínica produce toxicidad renal en monos. Se ha observado toxicidad renal en ratas y conejos con dosis únicas de doxorubicina clorhidrato incluso menores. Como la valoración de la base de datos de seguridad poscomercialización de la doxorubicina liposomal en pacientes no ha sugerido una responsabilidad significativa de la doxorubicina liposomal en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en monos pueden no tener importancia en la evaluación del riesgo para los pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

N-(carbonil-metoxipolietilenglicol 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero-3 fosfoetanolamina sal sódica (MPEG-DSPE)

Fosfatidilcolina hidrogenada (soja) (HSPC)

Colest-5-en-3 β -ol

Sulfato de amonio

Sacarosa

Histidina

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses.

Tras la dilución

Se comprobó la estabilidad química y física durante su utilización durante un periodo de 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de conservación durante su utilización y las condiciones antes de utilizarlo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula de cierre sobrepuesta de aluminio y PP, que contiene un volumen de 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

Tamaño del envase

1 vial

10 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No utilizar el producto si muestra signos de precipitación o presencia de partículas.

Se debe tener cuidado al manipular una dispersión de Celdoxome pegylated liposomal. Se requiere la utilización de guantes. En caso de que Celdoxome pegylated liposomal entre en contacto con la piel o las mucosas, se deberá lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. Celdoxome pegylated liposomal se debe manipular y eliminar como otros medicamentos antineoplásicos de acuerdo con la normativa local.

Se debe determinar la dosis de Celdoxome pegylated liposomal que se debe administrar (basada en la dosis recomendada y la superficie corporal del paciente). Se debe aspirar el volumen adecuado de Celdoxome pegylated liposomal en una jeringa estéril. Se debe seguir de forma estricta una técnica aséptica dado que Celdoxome pegylated liposomal no contiene ningún conservante o agente bacteriostático. La dosis adecuada de Celdoxome pegylated liposomal se debe diluir en una solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml) antes de la administración. Para dosis < 90 mg, se debe diluir Celdoxome pegylated liposomal en 250 ml, y para dosis \geq 90 mg, se debe diluir Celdoxome pegylated liposomal en 500 ml. Esto puede perfundirse durante 60 o 90 minutos tal como se detalla en la sección 4.2.

La utilización de cualquier diluyente que no sea solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml), o la presencia de cualquier agente bacteriostático tal como el alcohol bencílico, puede causar la precipitación de Celdoxome pegylated liposomal.

Se recomienda que la vía de perfusión de Celdoxome pegylated liposomal se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml). La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar con filtros en la vía de perfusión.

Los viales parcialmente utilizados deben desecharse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Straße 7
61352 Bad Homburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1666/001

EU/1/22/1666/002

EU/1/22/1666/003

EU/1/22/1666/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 Septiembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión
doxorubicina clorhidrato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado para dispersión para perfusión contiene 2 mg de doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene N-(carbonil-metoxipoletilenglicol 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero-3 fosfoetanolamina sal sódica, fosfatidilcolina hidrogenada (soja), colest-5-en-3 β -ol, sulfato de amonio, sacarosa, histidina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión para perfusión

20 mg/10 ml

1 vial

10 viales

50 mg/25 ml

1 vial

10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Citotóxico

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Straße 7
61352 Bad Homburg
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1666/001
EU/1/22/1666/002
EU/1/22/1666/003
EU/1/22/1666/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

VIAL DE VIDRIO (25 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado estéril
doxorubicina clorhidrato

IV tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg/25 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE VIDRIO (10 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado estéril
doxorubicina clorhidrato

IV tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg/10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión doxorubicina clorhidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Celdoxome pegylated liposomal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Celdoxome pegylated liposomal
3. Cómo usar Celdoxome pegylated liposomal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Celdoxome pegylated liposomal
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Celdoxome pegylated liposomal y para qué se utiliza

Celdoxome pegylated liposomal es un fármaco antitumoral.

Celdoxome pegylated liposomal se utiliza para tratar el cáncer de mama en pacientes con riesgo de problemas cardíacos. Celdoxome pegylated liposomal también se utiliza para tratar el cáncer de ovario. Se utiliza para matar las células afectadas por el cáncer, disminuir el tamaño del tumor, retrasar el crecimiento del tumor y prolongar la supervivencia de los pacientes.

Celdoxome pegylated liposomal también se utiliza en combinación con otro medicamento, bortezomib, para el tratamiento del mieloma múltiple, un cáncer de la sangre, en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

Celdoxome pegylated liposomal también se utiliza para producir una mejoría del sarcoma de Kaposi, que incluyen aplanamiento, adelgazamiento e incluso disminución del cáncer. También pueden mejorar e incluso eliminarse otros síntomas del sarcoma de Kaposi, tales como la tumefacción alrededor del tumor.

Celdoxome pegylated liposomal contiene un medicamento capaz de interactuar con las células, de tal modo que mata selectivamente las células afectadas por el cáncer. La doxorubicina clorhidrato presente en Celdoxome pegylated liposomal está encerrada en esferas diminutas llamadas liposomas pegilados que facilitan la salida del medicamento de la circulación sanguínea al tejido canceroso más que al tejido normal y sano.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Celdoxome pegylated liposomal

No use Celdoxome pegylated liposomal

- si es alérgico a la doxorubicina clorhidrato, al cacahuete o a la soja, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a recibir Celdoxome pegylated liposomal:

- si está recibiendo algún tratamiento para una enfermedad cardíaca o hepática;
- si tiene diabetes, ya que Celdoxome pegylated liposomal contiene azúcar y puede ser necesario un ajuste del tratamiento de su diabetes;
- si tiene sarcoma de Kaposi y se le ha quitado el bazo;
- si observa úlceras, cambio de coloración o cualquier molestia en la boca.

Se han notificado casos de enfermedades pulmonares intersticiales en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluyendo casos mortales. Los síntomas de enfermedad pulmonar intersticial son tos y dificultad para respirar, en ocasiones con fiebre, que no son provocados por la realización de actividad física. Solicite atención médica de inmediato si experimenta síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial.

Niños y adolescentes

Celdoxome pegylated liposomal no se debe usar en niños y adolescentes porque se desconoce cómo les afectará el medicamento.

Otros medicamentos y Celdoxome pegylated liposomal

Informe a su médico o farmacéutico:

- si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento;
- acerca de otros tratamientos antineoplásicos que esté tomando o haya tomado, ya que se tiene que tener especial cuidado con los tratamientos que reducen el número de glóbulos blancos debido a que pueden causar una reducción aún mayor del número de glóbulos blancos. Si no está seguro de los tratamientos que ha recibido o de las enfermedades que ha padecido, coméntelo con su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Dado que el principio activo de Celdoxome pegylated liposomal, doxorubicina clorhidrato, puede provocar defectos congénitos, es importante que se ponga en contacto con su médico si cree que está embarazada. Debe evitar quedarse embarazada mientras usted o su pareja estén tomando Celdoxome pegylated liposomal y durante los seis meses posteriores a la interrupción del tratamiento con Celdoxome pegylated liposomal.

Dado que la doxorubicina clorhidrato puede ser dañina para los niños lactantes, las mujeres deben suspender la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Celdoxome pegylated liposomal. Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni use herramientas o máquinas si se siente cansado o somnoliento como consecuencia del tratamiento con Celdoxome pegylated liposomal.

Celdoxome pegylated liposomal contiene aceite de soja y sodio

Celdoxome pegylated liposomal contiene aceite de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuete o a la soja. Consulte “No use Celdoxome pegylated liposomal.”

Celdoxome pegylated liposomal contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal es una formulación de características particulares. Por ello, no debe intercambiarse con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Cuánto Celdoxome pegylated liposomal se administra

Si se le está tratando por cáncer de mama o de ovario, se le administrará Celdoxome pegylated liposomal a una dosis de 50 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se calcula a partir de su estatura y su peso). La dosis se repetirá cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y usted pueda tolerar el tratamiento.

Si está siendo tratado por mieloma múltiple y ya ha recibido al menos un tratamiento previo, se le administrará Celdoxome pegylated liposomal a una dosis de 30 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se calcula a partir de su estatura y su peso) en perfusión intravenosa de 1 hora el día 4 de la pauta de 3 semanas de bortezomib e inmediatamente después de la perfusión de bortezomib. Se repetirá la dosis siempre que usted responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento.

Si se le está tratando por sarcoma de Kaposi, se le administrará Celdoxome pegylated liposomal a una dosis de 20 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se calcula a partir de su estatura y su peso). La dosis se repetirá cada entre 2 y 3 semanas durante 2-3 meses y luego tan frecuentemente como sea necesario para mantener la mejoría de su enfermedad.

Cómo se administra Celdoxome pegylated liposomal

Su médico le administrará Celdoxome pegylated liposomal mediante un gotero (perfusión) en una vena. Dependiendo de la dosis y la indicación, esto puede durar entre 30 minutos y más de una hora (esto es, 90 minutos).

Si usa más Celdoxome pegylated liposomal del que debe

La sobredosificación aguda empeora efectos adversos tales como las úlceras en la boca o disminuye el número de glóbulos blancos y plaquetas en la sangre. El tratamiento incluirá la administración de antibióticos, transfusiones de plaquetas, uso de factores que estimulan la producción de glóbulos blancos y tratamiento sintomático de las úlceras bucales.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante la perfusión

Durante la perfusión de Celdoxome pegylated liposomal pueden aparecer las siguientes reacciones:

- reacción alérgica grave que puede incluir hinchazón en cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar o respirar; erupción cutánea pruriginosa (urticaria)
- inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias pulmonares, que causan tos, sibilancias (“pitos”) y dificultad para respirar (asma)
- enrojecimiento facial, sudoración, escalofríos o fiebre
- dolor o malestar en el pecho
- dolor de espalda
- aumento o disminución de la tensión arterial
- ritmo cardíaco rápido
- crisis (convulsiones)

Se puede producir una fuga del líquido de la inyección de las venas al tejido situado bajo la piel. En caso de que la perfusión le provoque picor o dolor mientras esté recibiendo una dosis de Celdoxome pegylated liposomal, informe inmediatamente al médico.

Efectos adversos graves

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- tiene fiebre, se siente cansado o presenta signos de hematomas o hemorragia (muy frecuentes)
- enrojecimiento, hinchazón, descamación o dolor a la palpación, principalmente en manos o pies (síndrome mano-pie)
Estos efectos se han visto muy frecuentemente y, algunas veces, son graves. En casos graves, estos efectos pueden interferir en ciertas actividades diarias y pueden durar hasta 4 semanas o más antes de solucionarse completamente. El médico puede retrasar el comienzo y/o reducir la dosis del siguiente tratamiento (ver a continuación “Estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie”).
- úlceras en la boca, diarrea grave o vómitos o náuseas (muy frecuentes)
- infecciones (frecuentes), que incluyen infecciones pulmonares (neumonía) o infecciones que pueden afectar a la visión
- dificultad para respirar (frecuente)
- dolor intenso de estómago (frecuente)
- debilidad intensa (frecuente)
- reacción alérgica grave que puede incluir hinchazón en cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar o respirar; erupción cutánea pruriginosa (urticaria) (poco frecuentes)
- paro cardíaco (el corazón deja de latir); insuficiencia cardíaca, en la que el corazón no bombea suficiente sangre al resto del cuerpo, que puede provocar dificultad para respirar e hinchazón de las piernas (poco frecuentes)
- formación de coágulos en la sangre que llegan a los pulmones y causan dolor torácico y dificultad para respirar (poco frecuente)
- hinchazón, calor o dolor a la palpación en las partes blandas de la pierna, a veces con dolor que empeora al estar de pie o caminar (raros)
- erupción grave o potencialmente mortal con ampollas y descamación, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) o en la mayor parte del cuerpo (necrólisis epidérmica tóxica) (raros)

Otros efectos adversos

En el espacio de tiempo entre perfusiones puede ocurrir lo siguiente:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- disminución del número de glóbulos blancos, que puede aumentar las posibilidades de infecciones. En casos raros, la disminución de glóbulos blancos puede provocar una infección grave. La anemia (disminución de los glóbulos rojos) puede provocar cansancio, y la disminución de plaquetas en la sangre puede aumentar el riesgo de hemorragia. Debido a los posibles cambios en las células sanguíneas, se le realizarán análisis de sangre periódicos.
- pérdida de apetito
- estreñimiento
- erupciones cutáneas, que incluyen enrojecimiento de la piel, erupción cutánea alérgica, erupción con elevación o enrojecimiento de la piel
- caída del cabello
- dolor, que incluye los músculos, y dolor en pecho, articulaciones, brazos o piernas
- sensación de cansancio intenso

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes)

- infecciones, que incluyen infección grave en todo el cuerpo (sepsis), infecciones pulmonares, infecciones por el virus del herpes zóster (zóster), un tipo de infección bacteriana (infección por el complejo *Mycobacterium avium*), infección urinaria, infecciones por hongos (que incluyen candidiasis y candidiasis oral en la boca), infección de los folículos pilosos, infección o irritación de la garganta, infección de nariz, senos nasales o garganta (resfriado)
- número bajo de un tipo de glóbulos blancos (neutrófilos), con fiebre

- pérdida de peso intensa y atrofia muscular, agua insuficiente en el cuerpo (deshidratación), niveles bajos de potasio, sodio o calcio en la sangre
- sensación de confusión, sensación de ansiedad, depresión, dificultad para dormir
- daño nervioso que puede causar hormigueo, entumecimiento, dolor o pérdida de la sensación de dolor, dolor nervioso, sensación extraña en la piel (como hormigueo o cosquilleo), disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel
- alteración del sentido del gusto, dolor de cabeza, sentir mucho sueño con poca energía, sentirse mareado
- inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- ritmo cardíaco rápido
- aumento o disminución de la tensión arterial, enrojecimiento facial
- dificultad para respirar que puede aparecer tras la realización de actividad física, hemorragia nasal, tos
- inflamación de la mucosa gástrica o del esófago, úlceras (llagas) en la boca, indigestión, dificultad para tragar, dolor en la boca, boca seca
- problemas de piel, que incluyen piel seca o escamosa, enrojecimiento de la piel, ampollas o úlceras (llagas) en la piel, prurito, manchas oscuras en la piel
- sudoración excesiva
- espasmos o dolores musculares
- dolor que afecta a músculos, huesos o la espalda
- dolor al orinar
- reacción alérgica a la perfusión del medicamento, enfermedad similar a la gripe, escalofríos, inflamación de la mucosa de las cavidades y conductos del cuerpo, tales como nariz, boca o tráquea, sensación de debilidad, sensación generalizada de malestar, hinchazón causada por retención de líquidos en el cuerpo, hinchazón de manos, tobillos o pies
- pérdida de peso

Cuando Celdoxome pegylated liposomal se utiliza como único medicamento, es menos probable que se produzcan algunos de estos efectos adversos, y algunos de ellos no se han producido nunca.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 pacientes)

- infecciones por el virus del herpes simple (herpes labial o herpes genital), infección por hongos
- número bajo de todos los tipos de células sanguíneas, aumento del número de plaquetas (células que ayudan a que la sangre coagule)
- reacción alérgica
- nivel alto de potasio en la sangre, nivel bajo de magnesio en la sangre
- daño en los nervios que afecta a más de una zona del cuerpo
- crisis (convulsiones), desmayo
- sensación desagradable o dolorosa, especialmente al tacto, somnolencia
- visión borrosa, ojos llorosos
- sensación de latido rápido o irregular del corazón (palpitaciones), enfermedad del músculo cardíaco, daño cardíaco
- daño en los tejidos (necrosis) en el punto de inyección, inflamación de las venas que causa hinchazón y dolor, sensación de mareo al sentarse o levantarse
- malestar en el pecho
- flatulencia, encías inflamadas (gingivitis)
- problemas de piel o erupciones, que incluyen piel seca o escamosa, erupción cutánea alérgica, úlceras (llagas) o ampollas en la piel, cambio de coloración de la piel, cambio en el color natural (pigmentación) de la piel, pequeños puntos rojos o morados causados por hemorragias bajo la piel, problemas en las uñas, acné
- debilidad muscular
- dolor en las mamas
- irritación o dolor en el punto de inyección
- cara hinchada, temperatura corporal elevada
- reaparición de síntomas (como inflamación, enrojecimiento o dolor) en partes del cuerpo que han sido tratadas previamente con radioterapia o que han sufrido daños como consecuencia de una inyección de quimioterapia en una vena

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 pacientes)

- infección que se produce en personas con un sistema inmunitario debilitado
- número bajo de células sanguíneas generadas en la médula ósea
- inflamación de la retina, que puede causar cambios en la visión o ceguera
- ritmo cardíaco anormal, trazado anormal en un ECG (electrocardiograma) que se puede producir con una frecuencia cardíaca baja, problema de corazón que afecta a la frecuencia cardíaca y al ritmo cardíaco, coloración azulada de la piel y de las mucosas causada por una concentración baja de oxígeno en la sangre
- dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de opresión en la garganta
- úlceras e hinchazón en la lengua, úlceras (llagas) en los labios
- erupción cutánea con ampollas llenas de líquido
- infección vaginal, enrojecimiento del escroto
- problemas con las mucosas de las cavidades y conductos del cuerpo, tales como nariz, boca o tráquea
- resultados anormales en pruebas sanguíneas del hígado, aumento del nivel de creatinina en la sangre

Efectos adversos de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- cáncer de la sangre que se desarrolla rápidamente y que afecta a las células sanguíneas (leucemia mieloide aguda), enfermedad de la médula ósea que afecta a las células sanguíneas (síndrome mielodisplásico), cáncer de boca o de labio
- tos y dificultad para respirar, posiblemente acompañadas de fiebre, que no son provocadas por la realización de actividad física (enfermedad pulmonar intersticial)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Las estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie incluyen

- poner en remojo las manos y/o los pies en recipientes con agua fría cuando sea posible (por ejemplo, mientras se ve la televisión, se lee o se escucha la radio)
- mantener las manos y los pies descubiertos (sin guantes, calcetines, etc.)
- permanecer en lugares frescos
- tomar baños de agua fría cuando hace calor
- evitar el ejercicio enérgico que pueda causar un traumatismo en los pies (por ejemplo, *jogging*)
- evitar la exposición de la piel al agua muy caliente (por ejemplo, jacuzzis, saunas)
- evitar calzado que quede estrecho o zapatos con tacones altos.

Piridoxina (vitamina B6):

- la vitamina B6 está disponible sin receta;
- tome 50-150 mg al día empezando cuando aparezcan los primeros signos de enrojecimiento u hormigueo.

5. Conservación de Celdoxome pegylated liposomal

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja.

Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Tras la dilución

Se comprobó la estabilidad química y física durante su utilización durante un periodo de 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de conservación durante su utilización y las condiciones antes de utilizarlo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Los viales parcialmente utilizados deben desecharse.

No utilice este medicamento si observa signos de precipitación o presencia de partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Para conocer qué necesita saber antes de empezar a usar Celdoxome pegylated liposomal, ver sección 2.

Composición de Celdoxome

- El principio activo es doxorubicina clorhidrato. Cada mililitro de Celdoxome pegylated liposomal contiene 2 mg de doxorubicina clorhidrato en una formulación liposomal pegilada.
- Los demás componentes son N-(carbonil-metoxipolietilenglicol 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicerol-3 fosfoetanolamina sal sódica (MPEG-DSPE), fosfatidilcolina hidrogenada (soja) (HSPC), colest-5-en-3 β -ol, sulfato de amonio, sacarosa, histidina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico (para ajuste del pH) e hidróxido de sodio (para ajuste del pH). Consulte la sección 2 “Celdoxome pegylated liposomal contiene aceite de soja y sodio.”

Celdoxome pegylated liposomal concentrado para dispersión para perfusión: viales con 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

Aspecto de Celdoxome pegylated liposomal y contenido del envase

El concentrado para dispersión para perfusión es estéril, translúcido y de color rojo, con un pH de 6,5. Celdoxome pegylated liposomal está disponible en viales de vidrio de 10 ml (20 mg) o de 25 ml (50 mg).

Cada envase contiene 1 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Straße 7
61352 Bad Homburg
Alemania

Responsable de la fabricación

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios (ver sección 3): Se debe tener cuidado al manipular Celdoxome pegylated liposomal. Se requiere la utilización de guantes. En caso de que Celdoxome pegylated liposomal entre en contacto con la piel o las mucosas, lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. Celdoxome pegylated liposomal se debe manipular y eliminar como otros medicamentos antineoplásicos.

Determinar la dosis de Celdoxome pegylated liposomal que se debe administrar (basada en la dosis recomendada y la superficie corporal del paciente). Tomar el volumen adecuado de Celdoxome pegylated liposomal en una jeringa estéril. Se debe seguir de forma estricta una técnica aséptica dado que Celdoxome pegylated liposomal no contiene ningún conservante o agente bacteriostático. La dosis adecuada de Celdoxome pegylated liposomal se debe diluir en una solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml) antes de la administración. Para dosis <90 mg, diluir Celdoxome pegylated liposomal en 250 ml, y para dosis \geq 90 mg, diluir Celdoxome pegylated liposomal en 500 ml.

Para minimizar el riesgo de reacciones a la perfusión, la dosis inicial se administra a una velocidad no mayor de 1 mg/minuto. Si no se observan reacciones a la perfusión, las perfusiones de Celdoxome pegylated liposomal posteriores se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos.

En el programa de ensayos clínicos en el cáncer de mama, se permitió la modificación de la perfusión en aquellos pacientes que experimentaron una reacción a la perfusión de la siguiente forma: el 5 % de la dosis total se perfundió lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se toleraba sin reacción, la velocidad de perfusión se duplicaba durante los 15 minutos siguientes. Si se toleraba, se completaba la perfusión durante la siguiente hora para un tiempo total de perfusión de 90 minutos.

Si el paciente experimenta síntomas o signos precoces de reacción a la perfusión, interrumpir inmediatamente la perfusión, administrar el tratamiento sintomático adecuado (antihistamínico y/o corticosteroide de acción corta) y reanudar a una velocidad más lenta.

La utilización de cualquier diluyente que no sea solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml), o la presencia de cualquier agente bacteriostático tal como el alcohol bencílico, puede causar la precipitación de Celdoxome pegylated liposomal.

Se recomienda que la vía de perfusión de Celdoxome pegylated liposomal se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml). La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar con filtros en la vía de perfusión.

ANEXO IV
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para doxorubicina, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la enfermedad pulmonar intersticial de la bibliografía y de las notificaciones espontáneas que incluyen, en algunos casos, una relación temporal cercana, el PRAC considera que una relación causal entre doxorubicina liposomal pegilada y la enfermedad pulmonar intersticial es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen doxorubicina liposomal pegilada debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para doxorubicina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) doxorubicina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.