

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para dispersão para perfusão contém 2 mg de cloridrato de doxorrubicina numa formulação lipossómica peguilada.

Celdoxome pegylated liposomal concentrado para dispersão para perfusão, uma formulação lipossómica, é o cloridrato de doxorrubicina encapsulado em lipossomas com metoxipolietilenoglicol (MPEG) ligado à superfície. Este processo é designado por peguilação e evita que os lipossomas sejam detetados pelo sistema fagocítico mononuclear (SFM), prolongando o tempo de circulação sanguínea.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de concentrado para dispersão para perfusão contém 9,6 mg de fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (proveniente de soja) (ver secção 4.3).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão para perfusão (concentrado estéril).

Uma suspensão translúcida, de cor vermelha, com pH 6,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Celdoxome pegylated liposomal é indicado em adultos:

- como monoterapia em doentes com cancro da mama metastizado, com um risco cardíaco aumentado.
- no tratamento do cancro do ovário em fase avançada em mulheres nas quais um regime quimioterapêutico de primeira linha baseado em platina se revelou ineficaz.
- em associação com o bortezomib no tratamento do mieloma múltiplo progressivo, em doentes que receberam pelo menos um tratamento prévio e que já foram submetidos a transplante de medula óssea ou não são elegíveis para o mesmo.
- no tratamento do sarcoma de Kaposi (SK) associado à SIDA em doentes com contagens de CD4 baixas (< 200 linfócitos CD4/mm³) e doença mucocutânea ou visceral extensa.

Celdoxome pegylated liposomal pode ser utilizado como quimioterapia sistémica de primeira linha ou como quimioterapia de segunda linha em doentes com SK-SIDA, cuja doença progrediu sob quimioterapia sistémica de associação prévia, ou em doentes com intolerância a esta terapêutica, que tenha incluído, pelo menos, dois dos seguintes fármacos: alcaloides da vinca, bleomicina e doxorrubicina padrão (ou outra antraciclina).

4.2 Posologia e modo de administração

Celdoxome pegylated liposomal deve ser administrado apenas sob supervisão de um oncologista qualificado, especializado na administração de agentes citotóxicos.

Celdoxome pegylated liposomal possui propriedades farmacocinéticas únicas e não pode ser utilizado permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

Posologia

Cancro da mama/cancro do ovário

Celdoxome pegylated liposomal deve ser administrado por via intravenosa numa dose de 50 mg/m², em intervalos de 4 semanas, desde que não se verifique progressão da doença e o doente continue a tolerar o tratamento.

Mieloma múltiplo

Celdoxome pegylated liposomal deve ser administrado numa dose de 30 mg/m² no dia 4 do regime de 3 semanas de bortezomib, numa perfusão de 1 hora, imediatamente após a perfusão de bortezomib. O regime de bortezomib consiste em 1,3 mg/m² nos dias 1, 4, 8, e 11, a cada 3 semanas. A dose deve ser repetida desde que os doentes respondam satisfatoriamente e tolerem o tratamento. A administração de ambos os medicamentos no dia 4, pode ser adiada até 48 horas segundo as necessidades médicas. As administrações de bortezomib deverão ter intervalos mínimos de 72 horas.

SK associado à SIDA

Celdoxome pegylated liposomal deve ser administrado por via intravenosa numa dose de 20 mg/m², em intervalos de duas a três semanas. Devem evitar-se intervalos inferiores a 10 dias dada a impossibilidade de se excluir a ocorrência de acumulação do medicamento e um aumento da toxicidade. Recomenda-se o tratamento dos doentes durante um período de dois a três meses para se obter uma resposta terapêutica. O tratamento deve ser continuado, conforme necessário, para manter uma resposta terapêutica.

Para todos os doentes

Se o doente apresentar sintomas ou sinais precoces de reação à perfusão (ver secções 4.4 e 4.8), a perfusão tem de ser imediatamente descontinuada, devendo instituir-se a pré-medicação apropriada (anti-histamínico e/ou corticoide de ação rápida) e reiniciar-se o tratamento a uma velocidade mais lenta.

Diretrizes relativas à modificação da dose de Celdoxome pegylated liposomal

Para controlo das reações adversas, nomeadamente eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatite ou toxicidade hematológica, a dose pode ser reduzida ou atrasada. Os quadros a seguir apresentados contêm as diretrizes relativas à modificação da dose de Celdoxome pegylated liposomal, secundária à ocorrência destas reações adversas. O grau de toxicidade nestes quadros baseia-se nos critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Oncologia (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* - NCI-CTC).

Os quadros relativos à EPP (Quadro 1) e estomatite (Quadro 2) apresentam o esquema adotado para modificação da dose em ensaios clínicos, no tratamento do cancro da mama ou do ovário (modificação do ciclo terapêutico recomendado de 4 semanas): caso se registem estas toxicidades em doentes com SK associado à SIDA, o ciclo terapêutico de 2 a 3 semanas recomendado pode ser modificado de forma semelhante.

O quadro relativo à toxicidade hematológica (Quadro 3) inclui o esquema adotado para modificação da dose em ensaios clínicos, no tratamento de doentes exclusivamente com cancro da mama ou do ovário. A modificação da dose em doentes com SK-SIDA é apresentada segundo o Quadro 4.

Quadro 1. Eritrodisestesia palmo-plantar

| | Semana após a dose anterior de Celdoxome pegylated liposomal | | |
|--|---|-----------------|-----------------|
| Grau de toxicidade na avaliação atual | Semana 4 | Semana 5 | Semana 6 |
| | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Grau 1 (ligeiro eritema, edema ou descamação, que não interfere com as atividades diárias) | Repetir a dose salvo se o doente apresentou previamente uma toxicidade cutânea de grau 3 ou 4; nesse caso, aguardar mais uma semana | Repetir a dose salvo se o doente apresentou previamente uma toxicidade cutânea de grau 3 ou 4; nesse caso, aguardar mais uma semana | Diminuir a dose em 25 %; voltar ao intervalo de 4 semanas |
| Grau 2 (eritema, descamação ou edema que interfere com, mas não impede, a prática de atividades físicas normais; pequenas vesículas ou ulcerações de diâmetro inferior a 2 cm) | Aguardar mais uma semana | Aguardar mais uma semana | Diminuir a dose em 25 %; voltar ao intervalo de 4 semanas |
| Grau 3 (vesículas, ulceração ou edema que interfere com a marcha ou com as atividades diárias normais; não consegue usar o vestuário normal) | Aguardar mais uma semana | Aguardar mais uma semana | Retirar o doente |
| Grau 4 (processo local ou difuso responsável por complicações infecciosas, pela permanência no leito ou por hospitalização) | Aguardar mais uma semana | Aguardar mais uma semana | Retirar o doente |

Quadro 2. Estomatite

| Grau de toxicidade na avaliação atual | Semana após a dose anterior de Celdoxome pegylated liposomal | | |
|---|--|--|---|
| | Semana 4 | Semana 5 | Semana 6 |
| Grau 1 (úlceras não dolorosas, eritema ou dor ligeira) | Repetir a dose salvo se o doente apresentou previamente uma estomatite de grau 3 ou 4; nesse caso, aguardar mais uma semana | Repetir a dose salvo se o doente apresentou previamente uma estomatite de grau 3 ou 4; nesse caso, aguardar mais uma semana | Reduzir a dose em 25 %; voltar ao intervalo de 4 semanas ou descontinuar o doente de acordo com a avaliação médica |
| Grau 2 (eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue comer) | Aguardar mais uma semana | Aguardar mais uma semana | Reduzir a dose em 25 %; voltar ao intervalo de 4 semanas ou descontinuar o doente de acordo com a avaliação médica |
| Grau 3 (eritema doloroso, edema ou úlceras, mas não consegue comer) | Aguardar mais uma semana | Aguardar mais uma semana | Retirar o doente |
| Grau 4 (requer suporte parentérico ou entérico) | Aguardar mais uma semana | Aguardar mais uma semana | Retirar o doente |

Quadro 3. Toxicidade hematológica (CTN ou plaquetas) - tratamento de doentes com cancro da mama ou do ovário

| GRAU | Contagem Total de Neutrófilos (CTN) | PLAQUETAS | MODIFICAÇÃO |
|---------------|--|------------------|--|
| Grau 1 | 1500-1900 | 75 000-150 000 | Retomar o tratamento sem reduzir a dose. |
| Grau 2 | 1000-< 1500 | 50 000-< 75 000 | Aguardar que a CTN \geq 1500 e as plaquetas \geq 75 000; repetir a dose sem a reduzir. |
| Grau 3 | 500-< 1000 | 25 000-< 50 000 | Aguardar que a CTN \geq 1500 e as plaquetas \geq 75 000; repetir a dose sem a reduzir. |
| Grau 4 | < 500 | < 25 000 | Aguardar que a CTN \geq 1500 e as plaquetas \geq 75 000; reduzir a dose em 25 % ou manter a dose total com suporte com fatores de crescimento. |

Nos doentes com mieloma múltiplo tratados com Celdoxome pegylated liposomal em associação com bortezomib, e que apresentem EPP ou estomatite, a dose de Celdoxome pegylated liposomal deverá ser modificada como descrito nos Quadros 1 e 2 acima, respetivamente. O Quadro 4 abaixo, fornece o escalonamento seguido para outros ajustes posológicos no ensaio clínico efetuado no tratamento de doentes com mieloma múltiplo, tratados com a associação terapêutica de Celdoxome pegylated liposomal e bortezomib. Para informação mais detalhada sobre a administração da dose e ajustes posológicos de bortezomib, ver o RCM de bortezomib.

Quadro 4. Ajustes posológicos da terapêutica combinada de Celdoxome pegylated liposomal + bortezomib – doentes com mieloma múltiplo

| Estado do doente | Celdoxome pegylated liposomal | Bortezomib |
|--|--|--|
| Febre \geq 38 °C e CTN < 1000/mm ³ | Não administrar neste ciclo se antes do dia 4; se depois do dia 4, reduzir a próxima dose em 25 %. | Reduzir a próxima dose em 25 %. |
| Em qualquer dia da administração do medicamento, depois do dia 1 de cada ciclo: Contagem de plaquetas < 25 000/mm ³ Hemoglobina < 8 g/dl CTN < 500/mm ³ | Não administrar a dose neste ciclo se antes do dia 4; se depois do dia 4, reduzir a dose em 25 % nos ciclos seguintes se o bortezomib for reduzido por toxicidade hematológica.* | Não administrar a dose; se 2 ou mais doses não forem administradas num ciclo, reduzir a dose em 25 % nos ciclos seguintes. |
| Toxicidade não hematológica de grau 3 ou 4, relacionada com medicamentos. | Não administrar a dose até recuperação para grau < 2 e reduzir a dose em 25 % para todas as doses subsequentes. | Não administrar a dose até recuperação para grau < 2 e reduzir a dose em 25 % para todas as doses subsequentes. |
| Dor neuropática ou neuropatia periférica. | Sem ajustes posológicos. | Ver o RCM do bortezomib. |

* para mais informação sobre a administração da dose e ajustes posológicos de bortezomib, ver o RCM de bortezomib

Para doentes com SK-SIDA tratados com Celdoxome pegylated liposomal, a toxicidade hematológica pode requerer a redução da dose, suspensão ou atraso do tratamento. O tratamento com doxorubicina lipossômica deve ser temporariamente suspenso nos doentes com uma contagem absoluta de neutrófilos < 1000/mm³ e/ou com uma contagem plaquetária < 50 000/mm³. Nos casos em que nos ciclos subsequentes a contagem absoluta de neutrófilos é < 1000/mm³, pode administrar-se G-CSF (ou GM-CSF) como terapêutica concomitante para manter os níveis de contagem sanguínea.

Compromisso hepático

A farmacocinética da doxorubicina lipossômica, determinada num pequeno número de doentes com níveis elevados de bilirrubina total, não difere da registada em doentes com níveis normais de bilirrubina total; no entanto, até obtenção de uma maior experiência, a dose de Celdoxome pegylated liposomal em doentes com compromisso da função hepática deve ser reduzida, da forma a seguir indicada, com base na experiência obtida nos programas de ensaios clínicos no cancro da mama e do ovário: no início da terapêutica, se os níveis de bilirrubina oscilarem entre 1,2-3,0 mg/dl, a primeira dose deve ser reduzida em 25 %. Se o nível de bilirrubina for > 3,0 mg/dl, a primeira dose deve ser reduzida em 50 %. Se o doente tolerar a primeira dose sem registar qualquer aumento dos níveis de bilirrubina sérica ou das enzimas hepáticas, a dose no ciclo 2 poderá ser aumentada para o nível posológico seguinte, i.e., se a primeira dose tiver sido reduzida em 25 %, a dose pode ser aumentada para a dose total no ciclo 2; se a primeira dose tiver sido reduzida em 50 %, a dose pode ser aumentada para 75 % da dose total no ciclo 2. Nos ciclos subsequentes, a dose pode ser aumentada até à dose total, caso seja tolerada. Celdoxome pegylated liposomal pode ser administrado a doentes com metástases hepáticas e que apresentem uma elevação concomitante dos níveis de bilirrubina e das enzimas hepáticas até $4 \times$ o limite superior do normal. Antes da administração de Celdoxome pegylated liposomal, tem de se avaliar a função hepática utilizando os testes de clínica laboratorial convencionais, nomeadamente ALT/AST, fosfatase alcalina e bilirrubina.

Compromisso renal

Dado que a doxorubicina é metabolizada pelo fígado e excretada pela bÍlis, não é necessário alterar as doses. Os dados farmacocinéticos da população (no intervalo de depuração da creatinina testado de 30-156 ml/min) demonstram que a depuração da doxorubicina lipossômica não é influenciada pela função renal. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.

Doentes com SK associado à SIDA esplenectomizados

Dada a ausência de experiência com Celdoxome pegylated liposomal em doentes que foram submetidos a esplenectomia, não se recomenda o seu uso nestes doentes.

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada. Não se recomenda a utilização de Celdoxome pegylated liposomal em doentes com menos de 18 anos de idade.

Idosos

Uma análise baseada na população demonstra que a idade, no intervalo testado (21-75 anos de idade), não altera de forma significativa a farmacocinética de Celdoxome pegylated liposomal.

Modo de administração

Celdoxome pegylated liposomal tem de ser administrado por perfusão intravenosa. Para informações adicionais sobre a preparação e precauções especiais de manuseamento, ver secção 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal não pode ser administrado na forma de injeção em bólus ou de dispersão não diluída. Recomenda-se que o sistema de perfusão de Celdoxome pegylated liposomal seja ligado a uma porta lateral de um sistema para perfusão intravenosa de glucose a 5 % (50 mg/ml), de forma a obter uma diluição adicional e minimizar o risco de trombose e de extravasamento. A perfusão pode ser administrada através de uma veia periférica. Não se podem utilizar filtros no sistema de perfusão. Celdoxome pegylated liposomal não pode ser administrado por via intramuscular ou subcutânea (ver secção 6.6.).

Para doses < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal tem de ser diluído em 250 ml de uma solução para perfusão de glucose a 5 % (50 mg/ml).

Para doses ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal tem de ser diluído em 500 ml de uma solução para perfusão de glucose a 5 % (50 mg/ml).

Cancro da mama/cancro do ovário/mieloma múltiplo

Para minimizar o risco de reações à perfusão, a dose inicial deve ser administrada a uma velocidade não superior a 1 mg/minuto. Caso não se observem reações à perfusão, as perfusões de Celdoxome pegylated liposomal subsequentes poderão ser administradas ao longo de um período de 60 minutos.

Nos doentes que sofram reações à perfusão, o método de perfusão deve ser modificado da seguinte forma:

Deve proceder-se à perfusão lenta de 5 % da dose total ao longo dos primeiros 15 minutos. Caso seja tolerada sem reação, a velocidade de perfusão pode ser duplicada nos 15 minutos seguintes. Caso esta seja tolerada, a perfusão poderá ser completada ao longo da hora seguinte, perfazendo uma duração total de perfusão de 90 minutos.

SK associado à SIDA

A dose de Celdoxome pegylated liposomal tem de ser diluída em 250 ml de uma solução para perfusão de glucose a 5 % (50 mg/ml) e administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, amendoim ou soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal não pode ser utilizado no tratamento do SK-SIDA quando este possa ser eficazmente tratado com uma terapêutica tópica ou com interferão alfa sistémico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido a diferenças nos perfis farmacocinéticos e esquemas posológicos, Celdoxome pegylated liposomal não deve ser utilizado permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

Toxicidade cardíaca

Recomenda-se que todos os doentes sob tratamento com doxorrubicina lipossómica sejam submetidos, por rotina, a uma monitorização frequente por ECG. As alterações eletrocardiográficas transitórias, tal como aplanamento da onda T, depressão do segmento S-T e arritmias benignas, não são consideradas indicações mandatórias para a suspensão da terapêutica com doxorrubicina lipossómica. No entanto, a redução do complexo QRS é considerada mais indicativa de toxicidade cardíaca. Na eventualidade de ocorrer esta alteração, terá de ser considerada a hipótese de realizar o teste mais rigoroso para despiste de lesão do miocárdio induzida por antraciclina, i.e., uma biópsia endomiocárdica.

A determinação da fração de ejeção ventricular esquerda por ecocardiografia ou, de preferência, por Angiografia de Múltipla Entrada (MUGA), constituem métodos mais específicos do que o ECG para avaliação e monitorização da função cardíaca. Estes métodos têm de ser aplicados, por rotina, antes do início da terapêutica com doxorrubicina lipossómica e repetidos periodicamente durante o tratamento. A avaliação da função ventricular esquerda é considerada mandatória antes de cada administração adicional de doxorrubicina lipossómica que exceda uma dose cumulativa total de antraciclina de 450 mg/m².

Os testes de avaliação e métodos atrás mencionados utilizados na monitorização da função cardíaca, durante a terapêutica com antraciclina, devem ser aplicados de acordo com a seguinte sequência: monitorização por ECG, determinação da fração de ejeção ventricular esquerda, biópsia endomiocárdica. No caso dos resultados de um destes exames indicarem a possível existência de uma lesão cardíaca associada à terapêutica com doxorubicina lipossómica, o benefício decorrente da terapêutica continuada tem de ser cuidadosamente ponderado em relação ao risco de lesão do miocárdio.

O tratamento com doxorubicina lipossómica só deve ser administrado a doentes com patologia cardíaca que necessitem de tratamento nos casos em que os benefícios do tratamento compensem os riscos para o doente.

O tratamento com doxorubicina lipossómica deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso da função cardíaca.

Sempre que exista suspeita de cardiomiopatia, i.e. nos casos em que se observa uma redução substancial da fração de ejeção ventricular esquerda em relação aos valores pré-tratamento e/ou em que a fração de ejeção ventricular esquerda é inferior a um valor relevante para o prognóstico (por ex. < 45 %), pode ser considerada a realização de biópsia endomiocárdica, sendo necessário ponderar cuidadosamente a relação entre o benefício obtido com a terapêutica continuada e o risco de desenvolver lesão cardíaca irreversível.

Pode ocorrer subitamente insuficiência cardíaca congestiva por cardiomiopatia, sem alterações prévias do ECG, a qual poderá persistir várias semanas após a suspensão da terapêutica.

Os doentes tratados previamente com outras antraciclina têm de ser mantidos sob vigilância. A dose total de cloridrato de doxorubicina tem também de tomar em consideração qualquer terapêutica prévia (ou concomitante) com compostos cardiotoxicos, tal como outras antraciclina/antraquinona ou, por ex., 5-fluorouracilo. Pode também ocorrer toxicidade cardíaca com doses cumulativas de antraciclina inferiores a 450 mg/m² em doentes com irradiação prévia do mediastino ou em doentes submetidos a terapêutica concomitante com ciclofosfamida.

O perfil de segurança cardíaca após o regime posológico recomendado no cancro da mama e do ovário (50 mg/m²) é semelhante ao perfil observado com 20 mg/m² em doentes com SK-SIDA (ver secção 4.8).

Mielossupressão

Muitos doentes tratados com doxorubicina lipossómica apresentam mielossupressão no início do tratamento, devido a diversos fatores, tais como a sua doença por VIH preexistente, a administração concomitante ou prévia de numerosos medicamentos ou a tumores envolvendo a medula óssea. O ensaio principal realizado em doentes com cancro do ovário, tratadas com uma dose de 50 mg/m², revelou que a mielossupressão foi geralmente de natureza ligeira a moderada e reversível, e não esteve associada a episódios de infeção neutropénica ou sepsis. Além disso, foi comprovado, num ensaio clínico controlado de doxorubicina lipossómica vs. topotecano, que a incidência de sepsis relacionada com o tratamento foi substancialmente menor nas doentes com cancro do ovário tratadas com doxorubicina lipossómica do que no grupo tratado com topotecano. De forma similar, num ensaio clínico de primeira linha, foi observada uma incidência baixa de mielossupressão em doentes com cancro da mama metastizado que receberam doxorubicina lipossómica. Ao contrário da experiência obtida em doentes com cancro da mama ou do ovário, a mielossupressão parece ser um acontecimento adverso limitante da dose em doentes com SK-SIDA (ver secção 4.8). Dado o potencial de supressão da medula óssea, têm de ser realizados hemogramas periódicos e frequentes durante o curso terapêutico com doxorubicina lipossómica e, pelo menos, antes da administração de cada dose de doxorubicina lipossómica.

A mielossupressão grave e persistente pode dar origem a superinfeção ou hemorragia.

Os ensaios clínicos controlados realizados em doentes com SK-SIDA, em relação a um regime de bleomicina/vincristina, demonstraram que as infeções oportunistas eram aparentemente mais frequentes durante o tratamento com doxorubicina lipossómica. Os doentes e os médicos têm de estar conscientes desta maior incidência e adotar as medidas de precaução adequadas.

Neoplasias malignas hematológicas secundárias

Da mesma forma que com outros agentes antineoplásicos prejudiciais para o ADN, foram notificadas leucemias secundárias mieloides agudas e mielodisplasias em doentes que receberam tratamento de associação com doxorubicina. Por conseguinte, qualquer doente tratado com doxorubicina deve ser mantido sob supervisão hematológica.

Neoplasias orais secundárias

Foram notificados casos muito raros de neoplasia oral secundária em doentes com exposição prolongada (superior a um ano) à doxorubicina lipossómica ou que receberam uma dose cumulativa de doxorubicina lipossómica superior a 720 mg/m². Foram diagnosticados casos de cancro oral secundário, quer durante o tratamento com doxorubicina lipossómica, quer no período de até 6 anos após a última dose. Os doentes devem ser examinados em intervalos regulares para detetar a presença de ulceração oral ou qualquer desconforto oral que possa ser indicativo de cancro oral secundário.

Reações associadas à perfusão

Reações associadas à perfusão graves e algumas vezes potencialmente fatais, caracterizadas por reações do tipo alérgico ou anafilactoide, com sintomas que incluem asma, rubor, exantema urticárico, dor no tórax, febre, hipertensão, taquicardia, prurido, sudação, dispneia, edema facial, calafrios, lombalgias, sensação de aperto no tórax e garganta e/ou hipotensão, podem ocorrer minutos após o início da perfusão de Celdoxome pegylated liposomal. Muito raramente foram também observadas convulsões relacionadas com reações à perfusão. A suspensão temporária da perfusão resolve geralmente estes sintomas sem necessidade de uma terapêutica adicional. No entanto, os medicamentos para o tratamento destes sintomas (por ex.: anti-histamínicos, corticosteroides, adrenalina e anticonvulsivos), bem como o equipamento de emergência, deverão estar disponíveis para utilização imediata. Na maioria dos doentes, é possível retomar o tratamento após a resolução de todos os sintomas sem que se verifique recorrência. Só em casos raros se verifica recorrência das reações à perfusão após o primeiro ciclo terapêutico. Para minimizar o risco de reações associadas à perfusão, a dose inicial não deve ser administrada a uma velocidade superior a 1 mg/minuto (ver secção 4.2).

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)

A EPP caracteriza-se por erupções cutâneas maculares eritematosas dolorosas. Em doentes que apresentam este acontecimento, este é geralmente observado após dois ou três ciclos de tratamento. Normalmente, a melhoria ocorre em 1-2 semanas e, em alguns casos, a resolução completa pode demorar até 4 semanas ou mais. Tem-se utilizado piridoxina, numa dose de 50-150 mg por dia, e corticosteroides na profilaxia e tratamento da EPP, embora estas terapêuticas não tenham sido avaliadas em ensaios clínicos de fase III. Outras estratégias para prevenir e tratar a EPP incluem manter as mãos e os pés frios, expondo-os a água fria (imersão, banhos ou natação), evitar calor/água quente excessivos e mantendo-os arejados (não usar meias, luvas ou sapatos apertados). A EPP parece estar relacionada principalmente com o regime posológico e pode ser atenuada prolongando 1-2 semanas o intervalo entre as doses (ver secção 4.2). No entanto, esta reação pode ser grave e debilitante em alguns doentes e pode ser necessária a suspensão do tratamento (ver secção 4.8).

Doença pulmonar intersticial (DPI)

A doença pulmonar intersticial (DPI), que pode ter um início agudo, foi observada em doentes sob tratamento com doxorubicina lipossómica peguilada, incluindo casos fatais (ver secção 4.8). Se os doentes tiverem um agravamento dos sintomas respiratórios, como dispneia, tosse seca e febre, Celdoxome pegylated liposomal deve ser interrompido e o doente deve ser examinado imediatamente.

Se a DPI for confirmada, Celdoxome pegylated liposomal deve ser descontinuado e o doente deve ser tratado de forma adequada.

Extravasamento

Embora tenham sido notificados muito raramente casos de necrose local na sequência de extravasamento, considera-se que Celdoxome pegylated liposomal é uma substância irritante. Os estudos realizados em animais indicam que a administração de cloridrato de doxorubicina como formulação lipossômica reduz o potencial de lesão por extravasamento. Se surgirem quaisquer sinais ou sintomas de extravasamento (por ex., picadas, eritema), a perfusão tem de ser imediatamente terminada e reiniciada numa outra veia. A aplicação de gelo no local do extravasamento durante cerca de 30 minutos poderá ser útil no alívio da reação local. Celdoxome pegylated liposomal não pode ser administrado por via intramuscular ou subcutânea.

Doentes diabéticos

Dever-se-á ter presente que todos os frascos para injetáveis de Celdoxome pegylated liposomal ontêm sacarose e que a dose é administrada numa solução para perfusão de glucose a 5 % (50 mg/ml).

Para acontecimentos adversos frequentes que requerem a modificação ou descontinuação da dose, ver secção 4.8.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com doxorubicina lipossômica, embora tenham sido efetuados ensaios de associação de fase II com agentes quimioterapêuticos convencionais em doentes com neoplasias malignas ginecológicas. Tem de se ter precaução durante o uso concomitante com medicamentos que se sabe que interagem com o cloridrato de doxorubicina padrão. Celdoxome pegylated liposomal, à semelhança de outros preparados de cloridrato de doxorubicina, pode potenciar a toxicidade de outras terapêuticas antineoplásicas. Durante os ensaios clínicos, não foram observados quaisquer novos casos de toxicidade aditiva em doentes com tumores sólidos (incluindo cancro da mama e do ovário) submetidos a um tratamento concomitante com ciclofosfamida ou taxanos. Em doentes com SIDA foram notificados casos de exacerbação de cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida e potenciação da hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina com o cloridrato de doxorubicina padrão. Tem de se tomar precaução ao administrar simultaneamente quaisquer outros fármacos citotóxicos, em especial fármacos mielotóxicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estas, ou os seus parceiros, estiverem a ser tratados com Celdoxome pegylated liposomal e durante os seis meses após a suspensão da terapêutica com Celdoxome pegylated liposomal (ver secção 5.3).

Gravidez

Existe suspeita de que o cloridrato de doxorubicina pode provocar malformações congénitas graves quando administrado durante a gravidez. Assim, Celdoxome pegylated liposomal não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser quando estritamente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se o cloridrato de doxorubicina é excretado no leite humano. Dado que muitos medicamentos, incluindo as antraciclina, são excretados no leite humano, e dado o potencial para reações adversas graves no lactente, as mães têm de descontinuar a amamentação antes de iniciarem o tratamento com cloridrato de doxorubicina. Os especialistas em saúde recomendam que as mulheres infetadas com o VIH não devem amamentar os seus lactentes, em circunstância alguma, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

O efeito do cloridrato de doxorubicina na fertilidade humana não foi estabelecido (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do cloridrato de doxorubicina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, em ensaios clínicos feitos até à data foram referidos casos pouco frequentes (< 5 %) de tonturas e sonolência associados à administração de cloridrato de doxorubicina. Os doentes que sofram estes efeitos têm de evitar conduzir veículos e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia e fadiga.

As reações adversas graves (reações adversas de grau 3/4 que ocorreram em $\geq 2\%$ dos doentes) foram neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, fadiga, diarreia, vômitos, náuseas, pirexia, dispneia e pneumonia. As reações adversas graves notificadas com menos frequência incluem pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, dor abdominal, infeção por citomegalovírus, incluindo coriorretinite por citomegalovírus, astenia, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebite, trombose venosa, reação anafilática, reação anafilactoide, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson.

Lista tabelada de reações adversas

O Quadro 5 resume as reações adversas medicamentosas que ocorreram em 4231 doentes a receber Celdoxome pegylated liposomal para o tratamento do cancro da mama, cancro do ovário, mieloma múltiplo e SK associado à SIDA. As reações adversas pós-comercialização também se encontram descritas, conforme indicado por ^{“b”}. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade, quando relevante, em cada grupo de frequências.

Quadro 5. Reações adversas em doentes tratados com Celdoxome pegylated liposomal

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência, todos os graus | Reações adversas medicamentosas |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Infeções e infestações | Frequentes | Sepsis |
| | | Pneumonia |
| | | Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> |
| | | Infeção por citomegalovírus, incluindo coriorretinite por citomegalovírus |
| | | Infeção por complexo <i>Mycobacterium avium</i> |
| | | Candidíase |
| | | Herpes zoster |
| | | Infeção do trato urinário |

| | | |
|---|-------------------------------|---|
| | | Infeção |
| | | Infeção do trato respiratório superior |
| | | Candidíase oral |
| | | Foliculite |
| | | Faringite |
| | | Nasofaringite |
| | Pouco frequentes | Herpes simplex |
| | | Infeção fúngica |
| | Raros | Infeção oportunista (incluindo <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>Tuberculosis</i>) ^a |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) | Desconhecido | Leucemia mieloide aguda ^b |
| | | Síndrome mielodisplásica ^b |
| | | Neoplasia oral ^b |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Muito frequentes | Leucopenia |
| | | Neutropenia |
| | | Linfopenia |
| | | Anemia (incluindo anemia hipocrômica) |
| | Frequentes | Trombocitopenia |
| | | Neutropenia febril |
| | Pouco frequentes | Pancitopenia |
| | Trombocitose | |
| Raros | Insuficiência da medula óssea | |
| Doenças do sistema imunitário | Pouco frequentes | Hipersensibilidade |
| | | Reação anafilática |
| | Raros | Reação anafilactoide |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Muito frequentes | Redução do apetite |
| | Frequentes | Caquexia |
| | | Desidratação |
| | | Hipocaliemia |
| | | Hiponatremia |
| | | Hipocalcemia |
| | Pouco frequentes | Hipercaliemia |
| | Hipomagnesemia | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Frequentes | Estado confusional |
| | | Ansiedade |
| | | Depressão |
| | | Insónia |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Neuropatia periférica |
| | | Neuropatia sensitiva periférica |
| | | Neuralgia |
| | | Parestesia |
| | | Hipoestesia |
| | | Disgeusia |
| | | Cefaleias |
| | | Letargia |
| | | Tonturas |
| | | Pouco frequentes |
| | Convulsão | |
| | Síncope | |
| | Disestesia | |
| | | Sonolência |
| Afeções oculares | Frequentes | Conjuntivite |

| | | |
|--|------------------|--|
| | Pouco frequentes | Visão turva |
| | | Hipersecreção lacrimal |
| | Raros | Retinite |
| Cardiopatias ^a | Frequentes | Taquicardia |
| | Pouco frequentes | Palpitações |
| | | Paragem cardíaca |
| | | Insuficiência cardíaca |
| | | Insuficiência cardíaca congestiva |
| | | Cardiomiopatia |
| | | Cardiotoxicidade |
| | Raros | Arritmia ventricular |
| | | Bloqueio do ramo direito |
| | | Perturbação da condução |
| Bloqueio auriculoventricular | | |
| Cianose | | |
| Vasculopatias | Frequentes | Hipertensão |
| | | Hipotensão |
| | | Rubor |
| | Pouco frequentes | Embolia pulmonar |
| | | Necrose no local de perfusão (incluindo necrose dos tecidos moles e necrose cutânea) |
| | | Flebite |
| | | Hipotensão ortostática |
| | Raros | Tromboflebite |
| | | Trombose venosa |
| | | Vasodilatação |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes | Dispneia |
| | | Dispneia de esforço |
| | | Epistaxe |
| | | Tosse |
| | Pouco frequentes | Asma |
| | | Desconforto torácico |
| | Raros | Aperto da garganta |
| | Desconhecidos | Doença pulmonar intersticial |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequentes | Estomatite |
| | | Náuseas |
| | | Vómitos |
| | | Diarreia |
| | | Obstipação |
| | Frequentes | Gastrite |
| | | Estomatite aftosa |
| | | Ulceração oral |
| | | Dispepsia |
| | | Disfagia |
| | | Esofagite |
| | | Dor abdominal |
| | | Dor na parte superior do abdómen |
| | | Dor na boca |
| | | Boca seca |
| | Pouco frequente | Flatulência |
| | | Gengivite |
| | Raros | Glossite |
| | | Ulceração labial |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Muito frequentes | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ^a |
| | | Erupção cutânea (incluindo eritematosa, |

| | | | |
|--|------------------|---|-----------------------------|
| | | maculopapular e papular) | |
| | | Alopecia | |
| | Frequentes | | Esfoliação da pele |
| | | | Vesículas |
| | | | Pele seca |
| | | | Eritema |
| | | | Prurido |
| | | | Hiperidrose |
| | | | Hiperpigmentação cutânea |
| | Pouco frequentes | | Dermatite |
| | | | Dermatite esfoliativa |
| | | | Acne |
| | | | Úlcera cutânea |
| | | | Dermatite alérgica |
| | | | Urticária |
| | | | Descoloração da pele |
| | | | Petéquias |
| | | | Alteração da pigmentação |
| | | | Afeção das unhas |
| Raros | | Necrólise epidérmica tóxica | |
| | | Eritema multiforme | |
| | | Dermatite bolhosa | |
| | | Queratose liquenoide | |
| Desconhecido | | Síndrome de Stevens-Johnson ^b | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Muito frequentes | Dor musculoesquelética (incluindo dor torácica musculoesquelética, dorsalgia, dor nas extremidades) | |
| | Frequentes | Espasmos musculares | |
| | | Mialgia | |
| | | Artralgia | |
| | Dor óssea | | |
| Pouco frequentes | | Fraqueza muscular | |
| Doenças renais e urinárias | Frequentes | Disúria | |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Pouco frequentes | Dor mamária | |
| | Raros | Infeção vaginal | |
| | | Eritema escrotal | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito frequentes | Pirexia | |
| | | Fadiga | |
| | Frequentes | Reação relacionada com a perfusão | |
| | | Dor | |
| | | Dor torácica | |
| | | Estado gripal | |
| | | Arrepios | |
| | | Inflamação da mucosa | |
| | | Astenia | |
| | | Mal-estar | |
| | | Edema | |
| | | Edema periférico | |
| | Pouco frequentes | Extravasamento no local de administração | |
| | | Reação no local de injeção | |
| | | Edema facial | |
| | | Hipertermia | |
| | Raros | | Anomalia da membrana mucosa |
| Exames complementares | Frequentes | Diminuição de peso | |

| | | |
|---|------------------|---|
| e de diagnóstico | Pouco frequentes | Diminuição da fração de ejeção |
| | Raros | Alterações no teste da função hepática (incluindo bilirrubinemia aumentada, alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada) Creatininemia aumentada |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Pouco frequentes | Fenómeno de radiorreativação ^a |

^a Ver “Descrição de reações adversas selecionadas”

^b Reação adversa pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Eritrodisestesia palmo-plantar

O efeito indesejável mais frequente notificado nos ensaios clínicos da mama/ovário foi a eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). A incidência global de EPP notificada foi de 41,3 % e 51,1 % nos ensaios clínicos do ovário e mama, respetivamente. Estes efeitos foram maioritariamente ligeiros, com casos graves (grau 3) relatados em 16,3 % e 19,6 % dos doentes. A incidência notificada de casos potencialmente fatais (grau 4) foi < 1 %. A EPP resultou pouco frequentemente na suspensão permanente do tratamento (1,9 % e 10,8 %). A EPP foi notificada em 16 % dos doentes com mieloma múltiplo tratados com terapêutica de associação de Celdoxome pegylated liposomal e bortezomib. A EPP de Grau 3 foi notificada em 5 % dos doentes. Não foi notificada EPP de Grau 4. A taxa de EPP foi substancialmente menor na população com SK-SIDA (1,3 % todos os graus, 0,4 % EPP de grau 3, nenhum EPP de grau 4). Ver secção 4.4.

Infecções oportunistas

Nos ensaios clínicos de doxorubicina lipossómica ocorreram frequentemente efeitos indesejáveis do foro respiratório, que podem estar relacionados com infeções oportunistas (IO) na população com SIDA. Após a administração de doxorubicina lipossómica, observam-se infeções oportunistas em doentes com SK, as quais são frequentemente observadas em doentes com imunodeficiência induzida pelo VIH. As IO observadas com maior frequência nos ensaios clínicos foram candidíase, citomegalovírus, herpes simplex, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e complexo *Mycobacterium avium*.

Toxicidade cardíaca

A terapêutica com doxorubicina em doses cumulativas totais > 450 mg/m² ou em doses mais baixas, para doentes com fatores de risco cardíaco, está associada a um aumento da incidência de insuficiência cardíaca congestiva. As biópsias endomiocárdicas de nove em dez doentes com SK-SIDA, tratados com doses cumulativas de doxorubicina lipossómica superiores a 460 mg/m², não revelaram quaisquer sinais de cardiomiopatia induzida por antraciclina. A dose recomendada de Celdoxome pegylated liposomal em doentes com SK-SIDA é de 20 mg/m², administrada em intervalos de duas a três semanas. A dose cumulativa que poderia suscitar preocupações relacionadas com a cardiotoxicidade nestes doentes com SK-SIDA (> 400 mg/m²) requereria mais de 20 cursos terapêuticos com Celdoxome pegylated liposomal durante um período de 40 a 60 semanas.

Adicionalmente, foram realizadas biópsias endomiocárdicas em 8 doentes com tumores sólidos submetidos a doses cumulativas de antraciclina de 509 mg/m²-1680 mg/m². Foi atribuído um intervalo de pontuações de cardiotoxicidade de Billingham de graus 0-1,5. Estas pontuações são compatíveis com uma toxicidade cardíaca nula ou ligeira.

No ensaio principal de fase III *versus* doxorubicina, 58/509 (11,4 %) participantes aleatorizados

(10 tratados com doxorubicina lipossômica numa dose de 50 mg/m²/intervalos de 4 semanas *versus* 48 tratados com doxorubicina numa dose de 60 mg/m²/intervalos de 3 semanas) correspondiam aos critérios definidos no protocolo para a toxicidade cardíaca durante o tratamento e/ou seguimento. A toxicidade cardíaca foi definida como uma diminuição de 20 ou mais pontos em relação ao valor inicial se a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em repouso se mantivesse no intervalo normal, ou uma diminuição de 10 ou mais pontos se a FEVE fosse anormal (menor que o limite normal inferior). Nenhum dos 10 participantes tratados com doxorubicina lipossômica que demonstraram toxicidade cardíaca pelos critérios da FEVE desenvolveu sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Em contraste, 10 dos 48 participantes que receberam doxorubicina que demonstraram toxicidade cardíaca pelos critérios da FEVE também desenvolveram sinais e sintomas de ICC.

Em doentes com tumores sólidos, incluindo um subconjunto de doentes com câncros da mama e do ovário, tratados com um regime posológico de 50 mg/m²/ciclo, com doses cumulativas totais de antraciclina até 1532 mg/m², foi observada uma incidência reduzida, clinicamente significativa, de casos de disfunção cardíaca. Em 418 doentes tratados com 50 mg/m²/ciclo de doxorubicina lipossômica, com uma determinação da FEVE no início e, pelo menos, uma determinação por MUGA no decurso do período de acompanhamento, 88 doentes tinham uma dose cumulativa de antraciclina > 400 mg/m², um nível de exposição associado a um risco aumentado de toxicidade cardiovascular com doxorubicina convencional. Somente 13 destes 88 doentes (15 %) registaram, pelo menos, uma alteração clinicamente significativa da sua FEVE, definida como um valor da FEVE inferior a 45 % ou uma redução de, pelo menos, 20 pontos em relação aos valores iniciais. Para além disso, apenas 1 doente (dose cumulativa de antraciclina de 944 mg/m²) suspendeu o tratamento em estudo devido a sintomatologia clínica característica de insuficiência cardíaca congestiva.

Fenómeno de radiorreativação

Durante a administração de doxorubicina lipossômica foi observada pouco frequentemente a reativação de reações cutâneas devidas a radioterapia prévia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).*

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda com cloridrato de doxorubicina agrava os efeitos tóxicos de mucosite, leucopenia e trombocitopenia. O tratamento da sobredosagem aguda do doente com mielossupressão grave consiste em hospitalização, antibioterapia, transfusões de plaquetas e de granulócitos e tratamento sintomático da mucosite.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas, antraciclina e substâncias relacionadas, código ATC: L01DB01.

Mecanismo de ação

A substância ativa de Celdoxome pegylated liposomal é o cloridrato de doxorubicina, um antibiótico citotóxico do grupo das antraciclina, obtido a partir do *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Desconhece-se o mecanismo exato da atividade antitumoral da doxorubicina. Em geral, pensa-se que

a inibição do ADN, ARN e síntese proteica é responsável pela maior parte dos efeitos citotóxicos. Este facto resulta, provavelmente, da intercalação da antraciclina entre os pares das bases adjacentes da dupla hélice do ADN, impedindo o seu desenrolamento para replicação.

Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio aleatorizado de fase III de doxorubicina lipossómica *versus* doxorubicina em doentes com cancro da mama metastizado foi completado em 509 doentes. O objetivo especificado no protocolo de demonstrar a não inferioridade entre a doxorubicina lipossómica e a doxorubicina foi alcançado, tendo a razão de risco (*hazard ratio* - HR) para a sobrevida livre de progressão (*progression free survival* - PFS) sido de 1,00 (IC 95 % para HR= 0,82-1,22). A HR do tratamento para a PFS, quando ajustada para as variáveis de prognóstico, foi consistente com a PFS para a população ITT.

A análise primária da toxicidade cardíaca demonstrou que o risco de desenvolvimento de um acontecimento cardíaco como função da dose cumulativa de antraciclina era significativamente mais baixo com a doxorubicina lipossómica do que com a doxorubicina (HR= 3,16; $p < 0,001$). Em doses cumulativas superiores a 450 mg/m² não ocorreram acontecimentos cardíacos com a doxorubicina lipossómica.

Um estudo comparativo de fase III com doxorubicina lipossómica *versus* topotecano em doentes com cancro do epitélio do ovário, após a falência de quimioterapia de primeira linha baseada em platina, foi completado em 474 doentes. Houve um benefício na sobrevida global (*overall survival* - OS) para os doentes tratados com doxorubicina lipossómica sobre os doentes tratados com topotecano, tal como indicado pela razão de risco (HR) de 1,216 (IC 95 %: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. As taxas de sobrevida aos 1, 2 e 3 anos foram, respetivamente, de 56,3 %, 34,7 % e 20,2 % com a doxorubicina lipossómica em comparação com 54,0 %, 23,6 % e 13,2 % com o topotecano.

A diferença foi superior para o subgrupo de doentes com doença sensível à platina: HR de 1,432 (IC 95 %: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. As taxas de sobrevida aos 1, 2 e 3 anos foram, respetivamente, de 74,1 %, 51,2 % e 28,4 % com a doxorubicina lipossómica em comparação com 66,2 %, 31,0 % e 17,5 % com o topotecano.

Os tratamentos foram semelhantes no subgrupo de doentes com doença refratária à platina: HR de 1,069 (IC 95 %: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. As taxas de sobrevida aos 1, 2 e 3 anos foram, respetivamente, de 41,5 %, 21,1 % e 13,8 % com a doxorubicina lipossómica em comparação com 43,2 %, 17,2 % e 9,5 % com o topotecano.

Foi realizado um estudo aleatorizado de grupos paralelos, aberto e multicêntrico de fase III em 646 doentes, que comparou a segurança e eficácia da terapêutica de associação de doxorubicina lipossómica e bortezomib com o bortezomib em monoterapia, em doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos 1 tratamento prévio e que não progrediram enquanto estavam a receber terapêutica baseada em antraciclina. Verificou-se uma melhoria significativa no objetivo final primário relativo ao tempo até à progressão (*time to progression* - TTP) para os doentes tratados com terapêutica de associação com doxorubicina lipossómica e bortezomib em comparação com os doentes tratados com bortezomib em monoterapia, conforme indicado pela redução do risco (*risk reduction* - RR) de 35 % (IC 95 %: 21-47 %), $p < 0,0001$, baseado em 407 acontecimentos de TTP. A mediana do TTP foi de 6,9 meses para os doentes tratados com bortezomib em monoterapia em comparação com 8,9 meses para os doentes tratados com terapêutica de associação com doxorubicina lipossómica e bortezomib. Uma análise interina definida pelo protocolo (baseada em 249 acontecimentos de TTP) conduziu à terminação precoce do estudo devido a questões de eficácia. Esta análise interina mostrou uma redução do risco do TTP de 45 % (IC 95 %: 29-57 %), $p < 0,0001$. A mediana do TTP foi de 6,5 meses para os doentes tratados com bortezomib em monoterapia em comparação com 9,3 meses para os doentes com terapêutica de associação com doxorubicina lipossómica e bortezomib. Estes resultados, embora não amadurecidos, constituem a análise final definida pelo protocolo. A análise final da sobrevida global (OS), realizada após uma mediana de seguimento de 8,6 anos, não demonstrou diferenças significativas na OS entre os dois braços de tratamento. A mediana da OS foi de 30,8 meses (IC 95 %: 25,2-36,5 meses) para os doentes que receberam bortezomib em monoterapia e 33,0 meses (IC 95 %: 28,9-37,1 meses) para os doentes

tratados com terapêutica de associação com doxorubicina lipossômica e bortezomib.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Celdoxome pegylated liposomal é uma formulação lipossômica peguilada, de circulação prolongada, de cloridrato de doxorubicina. Os lipossomas peguilados contêm segmentos enxertados do polímero hidrofílico metoxipoli(etil)enoglicol (MPEG) na sua superfície. Estes grupos lineares de MPEG estendem-se a partir da superfície lipossômica, criando uma camada de revestimento protetora que reduz as interações entre a membrana lipídica de camada dupla e os componentes do plasma. Este mecanismo permite aos lipossomas de Celdoxome pegylated liposomal manterem-se em circulação na corrente sanguínea durante períodos prolongados. Os lipossomas peguilados são suficientemente pequenos (diâmetro médio de, aproximadamente, 100 nm) para passarem intactos (extravasamento) através dos vasos sanguíneos lesados que irrigam os tumores. Foi comprovada a penetração dos lipossomas peguilados através dos vasos sanguíneos e a sua entrada e acumulação nas células tumorais em ratinhos com carcinomas do cólon C-26 e em ratinhos transgênicos com lesões semelhantes ao SK. Os lipossomas peguilados possuem também uma matriz lipídica de reduzida permeabilidade e um sistema tampão aquoso interno que se combinam para manter o cloridrato de doxorubicina encapsulado durante o tempo de permanência dos lipossomas em circulação.

A farmacocinética plasmática do cloridrato de doxorubicina lipossômico no ser humano difere significativamente da que está referida na literatura para preparações de cloridrato de doxorubicina padrão. Em doses mais baixas (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2), o cloridrato de doxorubicina lipossômico apresentou uma farmacocinética linear. No intervalo posológico de 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 , o cloridrato de doxorubicina lipossômico apresentou uma farmacocinética não linear. O cloridrato de doxorubicina padrão apresenta uma extensa distribuição tecidual (volume de distribuição: 700 a $1\ 100 \text{ l/m}^2$) e uma rápida depuração (24 a 73 l/h/m^2). Pelo contrário, o perfil farmacocinético do cloridrato de doxorubicina lipossômico indica que o fármaco se confina maioritariamente ao volume do líquido vascular e que a depuração de doxorubicina do sangue depende do transportador lipossômico. A doxorubicina fica disponível após a passagem dos lipossomas para o espaço extravascular e a sua penetração no compartimento tecidual.

Em doses equivalentes, a concentração plasmática e os valores da AUC do cloridrato de doxorubicina lipossômico, que representam maioritariamente o cloridrato de doxorubicina lipossômico peguilado (contendo 90 % a 95 % da doxorubicina determinada), são significativamente superiores aos que são atingidos com preparações de cloridrato de doxorubicina padrão.

Celdoxome pegylated liposomal não deve ser utilizado permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorubicina.

Farmacocinética populacional

A farmacocinética da doxorubicina lipossômica foi avaliada em 120 doentes que participaram em 10 ensaios clínicos diferentes utilizando a abordagem da farmacocinética populacional. A farmacocinética da doxorubicina lipossômica, no intervalo posológico de 10 mg/m^2 a 60 mg/m^2 , foi mais bem descrita como um modelo não linear de dois compartimentos com uma entrada de ordem zero e uma eliminação de Michaelis-Menten. A depuração intrínseca média da doxorubicina lipossômica foi de $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (limites de $0,008$ a $0,152 \text{ l/h/m}^2$) e o volume de distribuição central médio foi de $1,93 \text{ l/m}^2$ (limites de $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$), aproximando-se do volume plasmático. A semivida aparente variou entre 24-231 horas, sendo a média de 73,9 horas.

Doentes com cancro da mama

A farmacocinética da doxorubicina lipossômica determinada em 18 doentes com carcinoma da mama, foi semelhante à farmacocinética determinada numa população de maiores dimensões, incluindo 120 doentes com vários cancros. A depuração intrínseca média foi de $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (intervalo de $0,008$ - $0,027 \text{ l/h/m}^2$) e o volume de distribuição central médio foi de $1,46 \text{ l/m}^2$ (intervalo de $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2$). A semivida aparente média foi de 71,5 horas (intervalo de 45,2-98,5 horas).

Doentes com cancro do ovário

A farmacocinética da doxorubicina lipossômica determinada em 11 doentes com carcinoma do ovário, foi semelhante à farmacocinética determinada numa população de maiores dimensões, incluindo 120 doentes com vários cancros. A depuração intrínseca média foi de 0,021 l/h/m² (intervalo de 0,009-0,041 l/h/m²) e o volume de distribuição central médio foi de 1,95 l/m² (intervalo de 1,67-2,40 l/m²). A semivida aparente média foi de 75,0 horas (intervalo de 36,1-125 horas).

Doentes com SK associado à SIDA

A farmacocinética plasmática da doxorubicina lipossômica foi avaliada em 23 doentes com SK que receberam doses únicas de 20 mg/m², administradas numa perfusão durante 30 minutos. No Quadro 6 estão apresentados os parâmetros farmacocinéticos da doxorubicina lipossômica (representando principalmente cloridrato de doxorubicina lipossômico peguilado e níveis baixos de cloridrato de doxorubicina não encapsulado), observados após a administração de doses de 20 mg/m².

Quadro 6. Parâmetros farmacocinéticos em doentes com SK-SIDA tratados com doxorubicina lipossômica

| Parâmetro | Média ± erro padrão 20 mg/m ² (n= 23) |
|--|---|
| Concentração plasmática máxima* (µg/ml) | 8,34 ± 0,49 |
| Depuração plasmática (l/h/m ²) | 0,041 ± 0,004 |
| Volume de distribuição (l/m ²) | 2,72 ± 0,120 |
| AUC (µg/ml•h) | 590,00 ± 58,7 |
| Semivida λ ₁ (horas) | 5,2 ± 1,4 |
| Semivida λ ₂ (horas) | 55,0 ± 4,8 |

* Determinada no final de uma perfusão administrada durante 30 minutos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de doses repetidas realizados em animais, o perfil de toxicidade da doxorubicina lipossômica parece ser muito semelhante ao que está descrito no ser humano tratado com perfusões prolongadas de cloridrato de doxorubicina padrão. Com a doxorubicina lipossômica, a encapsulação do cloridrato de doxorubicina nos lipossomas peguilados determina que estes efeitos possuam diferentes intensidades, conforme se segue:

Cardiotoxicidade

Os estudos realizados no coelho demonstraram que a cardiotoxicidade da doxorubicina lipossômica é reduzida em comparação com as preparações de cloridrato de doxorubicina convencionais.

Toxicidade dérmica

Nos estudos efetuados após a administração repetida de doxorubicina lipossômica no rato e no cão, observaram-se processos inflamatórios dérmicos graves e formação de úlceras com as doses clinicamente relevantes. No estudo realizado no cão, a ocorrência e gravidade destas lesões diminuíram ao reduzir-se a dose ou prolongando os intervalos entre as doses. Foram igualmente observadas lesões dérmicas semelhantes, descritas como eritrodisestesia palmo-plantar, em doentes submetidos a perfusões intravenosas prolongadas (ver secção 4.8).

Resposta anafilactoide

No decurso dos estudos toxicológicos com doses repetidas, realizados no cão, observou-se uma resposta aguda caracterizada por hipotensão, palidez das membranas mucosas, salivação, emese e períodos de hiperatividade seguidos de hipoatividade e letargia, após a administração de lipossomas peguilados (placebo). Foi igualmente observada uma resposta semelhante, embora menos grave, em

cães tratados com doxorubicina lipossômica e com doxorubicina padrão.

O grau da resposta hipotensiva diminuiu com um tratamento prévio com anti-histamínicos. No entanto, a resposta não colocou em risco a vida dos cães, os quais recuperaram rapidamente após a suspensão do tratamento.

Toxicidade local

Os estudos de tolerância subcutânea indicam que a doxorubicina lipossômica, ao contrário do cloridrato de doxorubicina padrão, provoca irritação local ligeira ou lesão tecidual após um eventual extravasamento.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Embora não tenham sido realizados estudos com doxorubicina lipossômica, o cloridrato de doxorubicina, o princípio farmacologicamente ativo de Celdoxome pegylated liposomal, é mutagénico e carcinogénico. Os lipossomas de placebo peguilados não são mutagénicos nem genotóxicos.

Toxicidade reprodutiva

A doxorubicina lipossômica provocou atrofia ovárica e testicular ligeira a moderada no ratinho, após uma dose única de 36 mg/kg. No rato, foi comprovada redução do peso testicular e hipospermia após a administração de doses repetidas $\geq 0,25$ mg/kg/dia, e no cão, foi observada degenerescência difusa dos túbulos seminíferos e uma diminuição marcada da espermatogénese após doses repetidas de 1 mg/kg/dia (ver secção 4.6).

Nefrotoxicidade

Um estudo demonstrou que a doxorubicina lipossômica numa dose intravenosa única, superior ao dobro da dose clínica, produz toxicidade renal em macacos. Foi observada toxicidade renal em ratos e coelhos, mesmo com doses únicas mais baixas de cloridrato de doxorubicina. Uma vez que uma avaliação da base de dados de segurança pós-comercialização da doxorubicina lipossômica não sugeriu um potencial nefrotóxico significativo da doxorubicina lipossômica, estes resultados em macacos poderão não ter relevância na avaliação do risco para o doente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal sódico de N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol 2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3 fosfoetanolamina (MPEG-DSPE)

Fosfatidilcolina, hidrogenada (soja) (HSPC)

Colest-5-en-3 β -ol

Sulfato de amónio

Sacarose

Histidina

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis por abrir

18 meses.

Após a diluição

A estabilidade química e física durante a utilização verifica-se durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso contrário, a responsabilidade do tempo de conservação durante a utilização e das condições que precedem a utilização é do utilizador, não devendo ultrapassar as 24 horas entre os 2 °C e 8 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I, com rolha de borracha bromobutílica e tampa destacável de alumínio e PP com um volume de 10 ml (20 mg) ou 25 ml (50 mg).

Apresentação

1 frasco para injetáveis

10 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não utilizar medicamento que apresente sinais de precipitação ou quaisquer outras partículas em suspensão.

Celdoxome pegylated liposomal tem de ser manuseado com precaução. É necessária a utilização de luvas. No caso de Celdoxome pegylated liposomal entrar em contacto com a pele ou as mucosas, estas têm de ser imediata e cuidadosamente lavadas com água e sabão. Celdoxome pegylated liposomal tem de ser manuseado e eliminado de forma análoga à adotada para outros medicamentos antineoplásicos e de acordo com os requisitos locais.

A dose de Celdoxome pegylated liposomal a administrar tem de ser determinada (com base na dose recomendada e na área de superfície corporal do doente). Tem de se extrair o volume apropriado de Celdoxome pegylated liposomal para dentro de uma seringa estéril. É necessário cumprir rigorosamente a técnica asséptica, visto que Celdoxome pegylated liposomal não contém quaisquer agentes conservantes ou bacteriostáticos. Antes da administração, tem de se diluir a dose apropriada de Celdoxome pegylated liposomal em solução para perfusão de glucose a 5 % (50 mg/ml). Para doses < 90 mg, tem de se diluir Celdoxome pegylated liposomal em 250 ml e para doses ≥ 90 mg, tem de se diluir Celdoxome pegylated liposomal em 500 ml. Este volume pode ser perfundido durante 60 ou 90 minutos, conforme indicado na secção 4.2.

A utilização de qualquer outro diluente para além da solução para perfusão de glucose a 5 % (50 mg/ml) ou a presença de qualquer agente bacteriostático, como o álcool benzílico, pode provocar a

precipitação de Celdoxome pegylated liposomal.

Recomenda-se a ligação da linha de perfusão de Celdoxome pegylated liposomal a uma porta lateral de um sistema para perfusão intravenosa de glucose a 5 % (50 mg/ml). A perfusão pode ser administrada através de uma veia periférica. Não utilizar filtros no sistema de perfusão.

Os frascos para injetáveis parcialmente utilizados têm de ser eliminados.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 Setembro 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107. -C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersão para perfusão
cloridrato de doxorrubicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado para dispersão para perfusão contém 2 mg de cloridrato de doxorrubicina lipossômico peguilado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sal sódico de N-(carbonil-metoxipoli(etileno)glicol 2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3 fosfoetanolamina, fosfatidilcolina, hidrogenada (soja), colest-5-en-3 β -ol, sulfato de amônio, sacarose, histidina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão para perfusão

20 mg/10 ml

1 frasco para injetáveis

10 frascos para injetáveis

50 mg/25 ml

1 frasco para injetáveis

10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não utilizar permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Citotóxico

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE VIDRO (25 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado estéril
cloridrato de doxorrubicina

IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/25 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE VIDRO (10 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado estéril
cloridrato de doxorubicina

IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg/10 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersão para perfusão cloridrato de doxorubicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Celdoxome pegylated liposomal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Celdoxome pegylated liposomal
3. Como utilizar Celdoxome pegylated liposomal
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Celdoxome pegylated liposomal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Celdoxome pegylated liposomal e para que é utilizado

Celdoxome pegylated liposomal é um agente antitumoral.

Celdoxome pegylated liposomal é utilizado no tratamento do cancro da mama em doentes em risco de sofrer de problemas de coração. Celdoxome pegylated liposomal é também utilizado no tratamento do cancro do ovário. É utilizado para matar as células cancerosas, reduzir o tamanho do tumor, atrasar o crescimento do tumor e prolongar a sua sobrevivência.

Celdoxome pegylated liposomal é igualmente utilizado em associação com outro medicamento, o bortezomib, no tratamento do mieloma múltiplo, um cancro do sangue, em doentes que receberam pelo menos 1 tratamento prévio.

Celdoxome pegylated liposomal destina-se também a melhorar o seu sarcoma de Kaposi, permitindo ainda obter o aplanamento, empalidecimento e mesmo a redução do cancro. Pode também melhorar ou fazer desaparecer outros sintomas do sarcoma de Kaposi, tal como o inchaço à volta do tumor.

Celdoxome pegylated liposomal contém um medicamento que é capaz de interagir com as células de modo a matar seletivamente as células cancerosas. O cloridrato de doxorubicina contido em Celdoxome pegylated liposomal está encerrado em minúsculas esferas designadas por lipossomas peguilados, que ajudam a transportar o medicamento da corrente sanguínea para o tecido canceroso e não para o tecido normal saudável.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Celdoxome pegylated liposomal

Não utilize Celdoxome pegylated liposomal

- se tem alergia ao cloridrato de doxorubicina, amendoim ou soja, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de receber Celdoxome pegylated liposomal:

- se estiver a receber qualquer tratamento para uma doença do coração ou doença do fígado
- se é diabético, porque Celdoxome pegylated liposomal contém açúcar o que poderá requerer o ajuste do seu tratamento para a diabetes
- se tem sarcoma de Kaposi e se foi submetido a cirurgia para extração do baço
- se notar o aparecimento de feridas, descoloração ou algum desconforto na boca.

Os casos de doença pulmonar intersticial (DPI) foram observados em doentes sob tratamento com doxorrubicina lipossômica peguilada, incluindo casos fatais. Os sintomas de doença pulmonar intersticial são tosse e falta de ar, por vezes com febre, que não são provocadas por atividade física. Procure ajuda médica de imediato, caso tenha sintomas que possam ser sinais de doença pulmonar intersticial.

Crianças e adolescentes

Celdoxome pegylated liposomal não deve ser utilizado em crianças e adolescentes, porque não se sabe de que forma o medicamento os irá afetar.

Outros medicamentos e Celdoxome pegylated liposomal

Informe o seu médico ou farmacêutico

- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos;
- sobre quaisquer outros tratamentos para o cancro que esteja a fazer ou tenha estado a tomar, uma vez que é necessário um cuidado especial com tratamentos que reduzem o número de glóbulos brancos, pois pode provocar uma redução adicional do número de glóbulos brancos. Se tiver dúvidas quanto aos tratamentos a que foi submetido ou qualquer doença que tenha sofrido, discuta estes aspetos com o seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Uma vez que a substância ativa, cloridrato de doxorrubicina, contida em Celdoxome pegylated liposomal pode provocar malformações congénitas, é importante informar o seu médico se pensa que está grávida. Deve evitar engravidar enquanto você ou o seu companheiro estiverem a ser tratados com Celdoxome pegylated liposomal e no período de seis meses após terminar o tratamento com Celdoxome pegylated liposomal.

Dado que o cloridrato de doxorrubicina pode ser prejudicial para os bebés amamentados, as mulheres têm de deixar de amamentar antes de iniciarem o tratamento com Celdoxome pegylated liposomal. Os especialistas em saúde recomendam que as mulheres infetadas com VIH não amamentem, em circunstância alguma, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza veículos nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se se sentir cansado ou sonolento devido ao tratamento com Celdoxome pegylated liposomal.

Celdoxome pegylated liposomal contém óleo de soja e sódio

Celdoxome pegylated liposomal contém óleo de soja. Se for alérgico ao amendoim ou à soja, não utilize este medicamento. Ver “Não utilize Celdoxome pegylated liposomal”.

Celdoxome pegylated liposomal contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal é uma formulação única. Não pode ser utilizado permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

Qual a quantidade de Celdoxome pegylated liposomal que é administrada

Se está a ser tratado devido a cancro da mama ou do ovário, Celdoxome pegylated liposomal ser-lhe-á administrado numa dose de 50 mg por metro quadrado da sua área de superfície corporal (com base na sua altura e peso). A dose é repetida em intervalos de 4 semanas, desde que a doença não progrida e consiga tolerar o tratamento.

Se está a ser tratado para o mieloma múltiplo, e já recebeu pelo menos 1 tratamento prévio, Celdoxome pegylated liposomal será administrado numa dose de 30 mg por metro quadrado da sua área de superfície corporal (com base na sua altura e peso) numa perfusão de 1 hora, no dia 4 do regime de 3 semanas de bortezomib, imediatamente após a perfusão de bortezomib. A dose é repetida desde que responda satisfatoriamente e tolere o tratamento.

Se está a ser tratado devido a sarcoma de Kaposi, Celdoxome pegylated liposomal ser-lhe-á administrado numa dose de 20 mg por metro quadrado da sua área de superfície corporal (com base na sua altura e peso). A dose é repetida em intervalos de 2 a 3 semanas, durante 2-3 meses e, em seguida, sempre que for necessário para manter as melhoras da sua doença.

De que forma é administrado Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal ser-lhe-á administrado pelo seu médico por gota-a-gota (por perfusão) numa veia. Dependendo da dose e da indicação, a perfusão poderá demorar entre 30 minutos até mais de uma hora (i.e., 90 minutos).

Se utilizar mais Celdoxome pegylated liposomal do que deveria

A sobredosagem aguda agrava os efeitos indesejáveis como feridas na boca ou diminuição do número de glóbulos brancos e plaquetas no sangue. O tratamento consiste em administração de antibióticos, transfusões de plaquetas, utilização de fatores que estimulam a produção de glóbulos brancos e tratamento sintomático das feridas na boca.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Durante a perfusão

Durante a perfusão de Celdoxome pegylated liposomal podem ocorrer as seguintes reações:

- reação alérgica grave que pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta; dificuldade em engolir ou em respirar; erupção na pele com comichão (urticária)
- vias respiratórias inflamadas e estreitas nos pulmões, causando tosse, pieira ou falta de ar (asma)
- rubor, transpiração, calafrios ou febre
- dor ou desconforto no peito
- dor nas costas
- pressão arterial alta ou baixa
- batimento cardíaco acelerado
- crises (convulsões)

Pode ocorrer fuga do líquido de injeção das veias para os tecidos sob a pele. Se sentir ardor ou dor enquanto lhe está a ser administrada uma dose de Celdoxome pegylated liposomal, informe imediatamente o seu médico.

Efeitos indesejáveis graves

O seu médico deve ser contactado imediatamente se algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves forem observados:

- tiver febre, sentir-se cansado ou se tiver sinais de nódos negros ou hemorragias (muito frequente)
- vermelhidão, inchaço, descamação ou sensibilidade, principalmente nas mãos ou nos pés (síndrome “mão-pé”).
Estes efeitos têm sido observados muito frequentemente e, por vezes, são graves. Em casos graves, estes efeitos podem interferir com certas atividades diárias e podem persistir durante 4 semanas ou mais antes da sua resolução completa. O seu médico pode decidir atrasar o início e/ou reduzir a dose do tratamento seguinte (ver abaixo Estratégias para evitar e tratar a síndrome mão-pé)
- feridas na boca, diarreia grave, vômitos ou náuseas (muito frequentes)
- infeções (frequentes), incluindo infeções pulmonares (pneumonia) ou infeções que podem afetar a sua visão
- ter falta de ar (frequente)
- dor de estômago grave (frequente)
- fraqueza extrema (frequente)
- reação alérgica grave que pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta; dificuldade em engolir ou em respirar; erupção na pele com comichão (urticária) (pouco frequente)
- paragem cardíaca (o coração para de bater); insuficiência cardíaca, na qual o coração não bombeia sangue suficiente para o resto do corpo, o que faz com que sinta falta de ar ou as pernas inchadas (pouco frequente)
- um coágulo de sangue que se move até ao pulmão, causando dor no peito e faz com que sinta falta de ar (pouco frequente)
- inchaço, calor ou sensibilidade nos tecidos moles das suas pernas, por vezes com dor que agrava quando está de pé ou caminha (raro)
- erupções na pele graves ou potencialmente fatais com bolhas e descamação da pele, particularmente à volta da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson) ou por todo o corpo (necrólise epidérmica tóxica) (raro)

Outros efeitos indesejáveis

Entre as perfusões poderá ocorrer o seguinte:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- redução do número de glóbulos brancos que pode aumentar o risco de infeções. Em casos raros, um número baixo de glóbulos brancos pode causar infeções graves. A anemia (redução do número de glóbulos vermelhos) pode provocar fadiga e um número de plaquetas diminuído pode aumentar o risco de hemorragia. É devido às potenciais alterações nas suas células sanguíneas que irá realizar análises regulares ao sangue.
- perda de apetite
- prisão de ventre
- erupções na pele, incluindo vermelhidão da pele, erupção alérgica na pele, erupção avermelhada ou saliente na pele
- perda de cabelo
- dor, incluindo nos músculos e músculo do peito, articulações, braços ou pernas
- sentir muito cansaço

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeções, incluindo infeções graves generalizadas em todo o corpo (sepsis), infeções pulmonares, infeções virais por herpes zoster (zona), um tipo de infeção bacteriana (infeção por complexo *Mycobacterium avium*), infeções do trato urinário, infeções fúngicas (incluindo candidíase e sapinhos na boca), infeção das raízes do cabelo, garganta infetada ou irritada, nariz, seios nasais ou garganta infetados (constipação)
- baixo número de um tipo de glóbulos brancos (neutrófilos), com febre
- perda de peso grave e perda muscular, água insuficiente no corpo (desidratação), níveis baixos de potássio, sódio ou cálcio no sangue

- sentir confusão, ansiedade, depressão, dificuldade em dormir
- danos nos nervos que podem causar formigueiro, dormência, dor ou perda da sensação de dor, dor no nervo, sensação invulgar na pele (tal como formigueiro ou sensação de rastejamento), sensação ou sensibilidade diminuída, especialmente na pele
- alteração do paladar, dores de cabeça, sentir muita sonolência e pouca energia, sentir tonturas;
- inflamação dos olhos (conjuntivite)
- batimento cardíaco acelerado
- pressão arterial alta ou baixa, rubor
- falta de ar que pode ser causada pela atividade física, hemorragia nasal, tosse
- inflamação do revestimento do estômago ou esófago, úlceras (feridas) na boca, indigestão, dificuldade em engolir, dor na boca, boca seca
- problemas na pele, incluindo pele escamosa ou seca, vermelhidão da pele, bolhas ou úlceras (feridas) na pele, comichão, manchas escuras na pele
- transpiração excessiva
- espasmos ou dores musculares
- dor incluindo os músculos, ossos ou costas
- dor ao urinar
- reação alérgica à perfusão do medicamento, estado gripal, calafrios, inflamação do revestimento das cavidades e passagens do corpo, tais como nariz, boca ou traqueia, sentir fraqueza, sentir um mal-estar geral, inchaço causado pela acumulação de líquidos no corpo, mãos, tornozelos ou pés inchados
- perda de peso

Quando Celdoxome pegylated liposomal é utilizado sozinho, é possível que alguns destes efeitos ocorram menos e outros nem sequer ocorram.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- infeções virais por herpes simplex (herpes labial ou herpes genital), infeções fúngicas
- número baixo de todos os tipos de células sanguíneas, aumento do número de “plaquetas” (células que ajudam o sangue a coagular)
- reação alérgica
- níveis elevados de potássio no sangue, níveis baixos de magnésio no sangue
- dano no nervo afetando mais do que uma parte do corpo
- crises (convulsões), desmaio
- sensação desagradável ou dolorosa, especialmente ao toque, sentir sonolência
- visão turva, olhos lacrimejantes
- sensação de batimento cardíaco acelerado ou irregular (palpitações), doença do músculo cardíaco, danos cardíacos
- dano dos tecidos (necrose) no local de administração da injeção, veias inflamadas que causam inchaço e dor, sentir tonturas ao sentar-se ou ao levantar-se
- desconforto no peito
- flatulência, inflamação das gengivas (gengivite)
- problemas ou erupções na pele, incluindo pele escamosa ou descamativa, erupção alérgica na pele, úlcera (ferida) ou urticária, pele descolorada, mudança na cor natural (pigmento) da pele, pequenos pontos vermelhos ou roxos causados por uma hemorragia sob a pele, problemas nas unhas, acne
- fraqueza muscular
- dor na mama
- irritação ou dor onde a injeção é administrada
- inchaço da face, temperatura corporal elevada
- sintomas (tais como inflamação, vermelhidão ou dor) reaparecem na parte do corpo que recebeu radioterapia anteriormente ou que sofreu um dano anterior pela injeção de quimioterapia na veia

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- infeções que ocorrem em pessoas com um sistema imunitário fraco
- número baixo de células sanguíneas produzidas na medula óssea
- inflamação da retina que pode causar alterações na visão ou cegueira

- batimento cardíaco anormal, traçado cardíaco anormal no ECG (eletrocardiograma), podendo estar associado a um batimento cardíaco lento, problemas no coração que afetam o batimento e ritmo cardíaco, pele e mucosa com coloração azulada devido ao baixo nível de oxigênio no sangue
- alargamento dos vasos sanguíneos
- sensação de aperto na garganta
- língua dorida e inchada, úlcera (ferida) no lábio
- erupção cutânea com bolhas de líquido
- infecção vaginal, vermelhidão no escroto
- problemas com o revestimento das cavidades e passagens do corpo, tais como nariz, boca ou traqueia
- resultados anormais da função do fígado nas análises ao sangue, aumento dos níveis de “creatinina” no sangue

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- cancro do sangue que se desenvolve rapidamente e que afeta as células do sangue (leucemia mieloide aguda), doença da medula óssea que afeta as células do sangue (síndrome mielodisplásica), cancro da boca ou lábio
- Tosse e falta de ar, possivelmente acompanhadas de febre, que não são provocadas por atividade física (doença pulmonar intersticial)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Estratégias para evitar e tratar a síndrome mão-pé incluem

- mergulhar as mãos e/ou pés numa bacia contendo água fria, sempre que possível (por ex., enquanto vê televisão, lê ou ouve rádio)
- manter as mãos e pés destapados (sem luvas, meias, etc.)
- manter-se em locais frescos
- tomar banhos de água fria durante o tempo quente
- evitar a prática de exercício físico vigoroso suscetível de provocar traumatismo nos pés (por ex. *jogging*)
- evitar a exposição da pele a água muito quente (por ex. jacuzzis, saunas)
- evitar usar sapatos muito apertados ou de salto alto.

Piridoxina (vitamina B6):

- a vitamina B6 pode ser adquirida sem receita médica
- tome 50-150 mg por dia logo aos primeiros sinais de vermelhidão ou de sensação de picadas.

5. Como conservar Celdoxome pegylated liposomal

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior.

Frasco para injetáveis por abrir

Conservar no frigorífico (2 °C -8 °C). Não congelar.

Após a diluição

A estabilidade física e química durante a utilização verifica-se durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso contrário, a responsabilidade do tempo de conservação durante a utilização e das condições que precedem a utilização é do utilizador, não devendo ultrapassar as 24 horas entre os 2 °C e 8 °C. Os frascos para injetáveis parcialmente utilizados têm de ser eliminados.

Não utilize este medicamento se verificar sinais de precipitação ou quaisquer partículas em suspensão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Celdoxome pegylated liposomal

- A substância ativa é o cloridrato de doxorrubicina. Cada ml de Celdoxome pegylated liposomal contém 2 mg de cloridrato de doxorrubicina numa formulação lipossómica peguilada.
- Os outros componentes são o sal sódico de N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol 2000)-1,2-distearoil-sn- glicero-3 fosfoetanolamina (MPEG-DSPE), fosfatidilcolina, hidrogenada (soja) (HSPC), colest-5-en-3 β -ol, sulfato de amónio, sacarose, histidina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (para ajuste do pH). Ver secção 2 “Celdoxome pegylated liposomal contém óleo de soja e sódio”.

Qual o aspeto de Celdoxome pegylated liposomal e conteúdo da embalagem

O concentrado para dispersão para perfusão é estéril translúcido e vermelho com um pH de 6,5. Celdoxome pegylated liposomal é apresentado em frascos para injetáveis de vidro com 10 ml (20 mg) ou 25 ml (50 mg).

Cada embalagem contém 1 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos ou profissionais de saúde (ver secção 3):

Celdoxome pegylated liposomal tem de ser manuseado com precaução. É necessária a utilização de luvas. No caso de Celdoxome pegylated liposomal entrar em contacto com a pele ou as mucosas, lavar imediata e cuidadosamente com água e sabão. Celdoxome pegylated liposomal tem de ser manuseado e eliminado de forma análoga à adotada para outros medicamentos anticancerosos.

Determinar a dose de Celdoxome pegylated liposomal a administrar (com base na dose recomendada e na área de superfície corporal do doente). Extrair o volume apropriado de Celdoxome pegylated liposomal para dentro de uma seringa estéril. É necessário cumprir rigorosamente a técnica asséptica, visto que Celdoxome pegylated liposomal não contém agentes conservantes ou bacteriostáticos. Antes da administração, diluir a dose apropriada de Celdoxome pegylated liposomal em solução para perfusão de glucose a 5 % (50 mg/ml). Para doses < 90 mg, diluir Celdoxome pegylated liposomal em 250 ml e para doses \geq 90 mg, diluir Celdoxome pegylated liposomal em 500 ml.

Para reduzir ao mínimo o risco de reações à perfusão, a dose inicial é administrada a uma velocidade não superior a 1 mg/minuto. Caso não se observe qualquer reação à perfusão, as perfusões subsequentes de Celdoxome pegylated liposomal podem ser administradas durante um período de 60 minutos.

No programa de ensaio do cancro da mama, foi permitida a modificação da perfusão para os doentes que evidenciavam uma reação à perfusão, da forma a seguir indicada: 5 % da dose total foi perfundida lentamente durante os primeiros 15 minutos. Se houvesse tolerância sem reação, a taxa de perfusão era duplicada durante os 15 minutos seguintes. Se houvesse tolerância, completava-se a perfusão durante a hora seguinte com um tempo total de perfusão de 90 minutos.

Se o doente apresentar sintomas ou sinais precoces de uma reação à perfusão, deve interromper imediatamente a perfusão, administrar a pré-medicação apropriada (anti-histamínico e/ou corticoide de ação rápida) e reiniciar o tratamento a uma velocidade mais lenta.

A utilização de qualquer outro diluente para além da solução para perfusão de glucose a 5 % (50 mg/ml) ou a presença de qualquer agente bacteriostático, como o álcool benzílico, pode provocar a precipitação de Celdoxome pegylated liposomal.

Recomenda-se a ligação da linha de perfusão de Celdoxome pegylated liposomal a uma porta lateral de um sistema para perfusão intravenosa de glucose a 5 % (50 mg/ml). A perfusão pode ser administrada através de uma veia periférica. Não utilizar filtros no sistema de perfusão.

ANEXO IV
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para doxorrubicina, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Com base nos dados disponíveis sobre doença pulmonar intersticial na bibliografia e nas notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal próxima, o PRAC considera que a existência de uma relação causal entre doxorrubicina lipossômica peguilada e a doença pulmonar intersticial é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm doxorrubicina lipossômica peguilada deve ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a doxorrubicina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) doxorrubicina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.