

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Caelyx 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione doxorubicina cloridrato in liposomi pegilati

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

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

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

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

#### **1. Che cos'è CAELYX e a cosa serve**

Caelyx è un agente antitumorale.

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

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

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

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

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere CAELYX**

##### **Non prenda Caelyx**

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

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

Informi il medico delle condizioni seguenti:

- se è in trattamento per disturbi cardiaci o per disturbi al fegato;
- se soffre di diabete, poiché Caelyx contiene zucchero e può essere necessario modificare di conseguenza il trattamento del diabete;

- se ha il sarcoma di Kaposi e le è stata asportata la milza;
- se nota ulcere, cambiamento di colore o qualsiasi disturbo nella bocca.

### **Bambini e adolescenti**

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

### **Altri medicinali e Caelyx**

Informi il medico o il farmacista

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

Poiché il principio attivo di Caelyx, la doxorubicina cloridrato, può causare alterazioni nel nascituro, è importante che lei comunichi al medico se pensa di essere incinta. Le donne devono evitare la gravidanza qualora esse od il loro partner siano trattati con Caelyx, e nei sei mesi successivi alla sospensione del trattamento.

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

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

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

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

Caelyx contiene olio di soia. Se lei è allergico alle arachidi o alla soia, non utilizzi questo medicinale. Caelyx contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero "essenzialmente privo di sodio".

## **3. Come prendere CAELYX**

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

### **Quanto Caelyx viene somministrato**

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

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

Se lei viene trattato per il sarcoma di Kaposi, Caelyx sarà somministrato alla dose di 20 mg per ogni metro quadro di superficie del suo corpo (basata sulla sua altezza e sul suo peso). La dose è ripetuta

ogni 2 o 3 settimane per 2 o 3 mesi; successivamente essa verrà ripetuta quando sarà necessario per mantenere un miglioramento delle sue condizioni.

#### **Come viene somministrato Caelyx**

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

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

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

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

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

Durante l'infusione di Caelyx possono verificarsi le seguenti reazioni: rossore del viso, affanno, emicrania, brividi, dolore alla schiena, senso di oppressione toracica e/o alla gola, mal di gola, alta o bassa pressione del sangue, aumento del battito cardiaco, gonfiore al viso, febbre, vertigini, nausea, disturbi digestivi, prurito, improvvisi arrossamenti cutanei e sudorazione. In casi molto rari si sono verificate convulsioni. Possono anche verificarsi dolore pungente o gonfiore a livello del sito di iniezione. Se la flebo dovesse darle fastidio o dovesse provocarle dolore mentre sta assumendo una dose di Caelyx, informi immediatamente il medico.

Contatti immediatamente il medico se:

- sulle mani e sui piedi si sviluppa un arrossamento doloroso,
- sviluppa una sensazione di dolore sulla pelle e/o vescicole sul corpo o in bocca,
- ha problemi cardiaci,
- ha piaghe nella bocca,
- ha un aumento della temperatura o altri segni di infezione,
- ha un'improvvisa mancanza di respiro o un acuto dolore al petto che può peggiorare con respiro profondo o tosse,
- ha gonfiore, calore o sensibilità ai tessuti molli delle gambe, talvolta con dolore che peggiora se sta in piedi o cammina.

#### **Altri effetti indesiderati**

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

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

- rossore, gonfiore e piaghe sui palmi delle mani e sulle piante dei piedi. Questi effetti sono stati osservati frequentemente e sono talvolta gravi. In casi gravi, questi effetti possono interferire con alcune attività quotidiane e possono durare fino a 4 settimane o più a lungo prima di risolversi completamente. Il medico può a sua discrezione ritardare l'inizio e/o ridurre la dose del trattamento successivo (vedere di seguito Tecniche per prevenire e trattare la sindrome delle mani e piedi);
- dolore o piaghe in bocca o in gola, nausea, vomito, diarrea, stipsi, perdita di appetito, perdita di peso;
- diminuzione del numero di globuli bianchi, che può aumentare la possibilità di infezioni. L'anemia (riduzione dei globuli rossi) può causare sensazione di stanchezza e la diminuzione delle piastrine nel sangue può aumentare il rischio di sanguinamento. In casi rari, un basso numero di globuli bianchi può portare a gravi infezioni. A causa dei possibili cambiamenti delle cellule del sangue, è necessario eseguire regolari monitoraggi ematici. Da uno studio clinico

condotto in pazienti con KS-AIDS che confrontava Caelyx con un altro trattamento (bleomicina/vincristina), è emerso che ci può essere una maggiore possibilità di alcune infezioni con Caelyx. Tuttavia, contrariamente all'esperienza riscontrata nei pazienti con KS-AIDS, quando Caelyx è stato paragonato al trattamento standard per il tumore ovarico avanzato (topotecan), il rischio di infezioni era sostanzialmente più basso nel gruppo di pazienti trattate con Caelyx. Il rischio di bassi valori emocitometrici e di infezioni era ugualmente bassa in studi sul tumore mammario. Alcuni di questi effetti possono essere in relazione alla malattia non a Caelyx;

- sensazione generale di stanchezza, debolezza, sensazione di spilli e aghi o dolore alle mani e ai piedi;
- perdita di capelli.

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

- dolore allo stomaco;
- mugugno orale (infezione fungina della bocca), piaghe nel naso, sangue dal naso, herpes labiale e infiammazione della lingua;
- durante il trattamento con Caelyx i valori dei test relativi alla funzionalità del fegato, possono sia aumentare che diminuire;
- sonnolenza, capogiro, svenimento, dolore osseo, dolore al petto, tensione muscolare anomala, dolore muscolare, crampi o gonfiore agli arti inferiori, gonfiore generale, infiammazione della retina (la membrana dell'occhio stimolata dalla luce), lacrimazione aumentata, visione offuscata, sensazione di spilli e aghi o dolore alle mani e ai piedi;
- infiammazione dei follicoli piliferi, desquamazione della pelle, infiammazione o eruzioni cutanee, anomala pigmentazione (colorazione) della pelle e problemi alle unghie;
- problemi cardiaci, ad es. battito cardiaco irregolare, vasi sanguigni dilatati;
- febbre, innalzamento della temperatura o altri segni di infezione che possono essere correlati alla malattia;
- problemi respiratori, cioè difficoltà a respirare o a tossire che può essere correlata alle infezioni contratte a causa della malattia;
- non sufficiente acqua nel corpo (disidratazione), perdita di peso grave e atrofia muscolare, bassi livelli di calcio, magnesio, potassio o sodio nel sangue, alti livelli di potassio nel sangue;
- infiammazione dell'esofago (esofagite), infiammazione delle pareti gastriche, difficoltà a deglutire, bocca secca, flatulenza, gengive infiammate (gengivite), alterazioni nel senso del gusto;
- infiammazione della vagina;
- dolore durante la minzione;
- se in precedenza, in corso di radio-terapia, si sono sviluppate reazioni della pelle e cioè dolore, rossore e secchezza cutanea, queste possono verificarsi ancora in corso di trattamento con Caelyx;
- dolore alle giunture, ridotta o anormale sensazione alla stimolazione, infiammazione della cornea, arrossamento dell'occhio, arrossamento dello scroto si possono verificare con la combinazione di Caelyx e bortezomib.

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

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

- confusione;
- infiammazione delle vene e formazione di trombi nelle vene che possono bloccare il flusso del sangue nei polmoni e causare difficoltà respiratorie, dolore al petto e palpitazioni;
- ritmo cardiaco anormale, battito cardiaco veloce o irregolare (palpitazioni), insufficienza cardiaca, che può causare mancanza di respiro e gonfiore delle gambe, arresto cardiaco.

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

- colore blu della pelle e delle mucose causato da un basso livello di ossigeno nel sangue;
- zone di ispessimento della pelle

**Molto raro** (interessa fino a 1 paziente su 10.000)

- grave reazione cutanea come desquamazione diffusa della pelle, vesciche nonchè erosione (ulcere) delle mucose (sindrome di Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica);
- può verificarsi tumore della bocca se Caelyx viene assunto per un tempo lungo (più di un anno).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

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

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

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

Piridoxina (Vitamina B6):

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

## **5. Come conservare CAELYX**

Tenere Caelyx fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Dopo la diluizione:

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

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

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

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

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Caelyx**

- Il principio attivo è la doxorubicina cloridrato. Un ml di Caelyx contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato in una formulazione di liposomi pegilati.
- Gli eccipienti sono  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfossi]etilcarbamoil)- $\omega$ -metossipoli(ossietilen)-40 sale di sodio (MPEG-DSPE), fosfatidilcolina di soia completamente

idrogenata (HSPC), colesterolo, ammonio solfato, saccarosio, istidina, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH). Vedere paragrafo 2.

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

#### **Descrizione dell'aspetto di Caelyx e contenuto della confezione**

La soluzione per infusione è sterile, traslucida e rossa. Caelyx è disponibile in fiale di vetro in confezione singola o contenente 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio.

#### **Produttore**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio.

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

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

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

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

**ALLEGATO IV**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## Conclusioni scientifiche

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

Sulla base della revisione dei dati di sicurezza della doxorubicina cloridrato liposomiale pegilata (Caelyx), è stata rilevata la segnalazione di cheratosi lichenoidale per un totale di 10 casi riportati. Tre casi erano scarsamente documentati e sono stati esclusi dalla valutazione. Tra i sette casi esaminati, la causalità è stata dichiarata come probabile in 4 casi e possibile in 1 caso. Sebbene il meccanismo biologico della cheratosi lichenoidale dopo la doxorubicina non sia noto, il PRAC ritiene che la "cheratosi lichenoidale" deve essere inclusa come una nuova reazione avversa al farmaco nella sezione 4.8 del RCP sulla base della revisione dei casi. La frequenza della cheratosi lichenoidale è stata determinata come "rara" sulla base degli studi clinici. La sezione 4 del foglio illustrativo deve essere aggiornata di conseguenza con il termine "zone di ispessimento della pelle".

Inoltre, sulla base dell'analisi aggregata di 4.231 pazienti in diverse indicazioni, l'RCP deve essere aggiornato al fine di dettagliare meglio il rischio di cardiotoxicità associato a Caelyx. In questa analisi aggregata di 4.231 pazienti trattati con Caelyx, sono stati riportati con una frequenza non comune aritmia ventricolare, palpitazioni, insufficienza cardiaca, arresto cardiaco, blocco di branca destra completo e diminuita frazione di eiezione, e sono stati riportati raramente blocco atrioventricolare, cianosi e disturbo della conduzione.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

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

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