

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Caelyx 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

La sospensione è sterile, traslucida e rossa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Caelyx è indicato:

- In monoterapia in pazienti con tumore mammario metastatico, laddove sia presente un rischio cardiaco aumentato.
- Per il trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino.
- In associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo.
- Per il trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD4 (linfociti CD4 < 200/mm³) e malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Tumore mammario/Tumore ovarico

Caelyx va somministrato per via endovenosa al dosaggio di 50 mg/m² una volta ogni 4 settimane fino a progressione della malattia e fino a quando la paziente è in grado di tollerare il trattamento.

Mieloma multiplo

Caelyx è somministrato alla dose di 30 mg/m² il giorno 4 del regime terapeutico di bortezomib della durata di 3 settimane, tramite infusione endovenosa di 1 ora immediatamente dopo l'infusione di bortezomib. Il regime terapeutico di bortezomib è costituito da una dose di 1,3 mg/m² ai giorni 1, 4, 8 e 11 ogni 3 settimane. La terapia deve essere ripetuta fintanto che il paziente evidenzia una risposta soddisfacente ed è in grado di tollerare il trattamento. La dose del giorno 4 di entrambi i farmaci può essere ritardata fino a 48 ore, se necessario dal punto di vista medico. Le dosi di bortezomib devono essere separate di almeno 72 ore.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Caelyx va somministrato per via endovenosa a dosi di 20 mg/m² ogni due - tre settimane. Evitare intervalli inferiori a 10 giorni, in quanto non si può escludere un accumulo del prodotto ed un aumento della tossicità. Per ottenere una risposta terapeutica si raccomanda di trattare i pazienti per un periodo di due - tre mesi. Continuare il trattamento secondo necessità per mantenere la risposta terapeutica.

Per tutti i pazienti

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

Linee guida per l'aggiustamento posologico di Caelyx

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

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

La tabella per la tossicità ematologica (Tabella 3) fornisce lo schema seguito per modificare la dose durante gli studi clinici condotti solo nelle pazienti con tumore mammario o ovarico. Per l'aggiustamento della dose in pazienti con KS-AIDS si rimanda al paragrafo 4.8.

Tabella 1. ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE

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

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

Tabella 2. STOMATITE

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

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

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

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

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

Tabella 4. AGGIUSTAMENTO DEL DOSAGGIO DELLA TERAPIA DI COMBINAZIONE CAELYX + BORTEZOMIB - PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO

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

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con KS-AIDS splenectomizzati

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

Pazienti pediatrici

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

Pazienti anziani

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

Tumore mammario/Tumore ovarico/Mieloma multiplo

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

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

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

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Tossicità cardiaca

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

Metodi più specifici dell'elettrocardiogramma per la valutazione ed il controllo della funzionalità cardiaca sono la misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro per mezzo dell'ecocardiografia o, preferibilmente, per mezzo dell'arteriografia a porte multiple (MUGA). Questi metodi devono essere applicati routinariamente prima dell'inizio della terapia con Caelyx e devono essere ripetuti periodicamente durante il trattamento. La valutazione della funzionalità ventricolare sinistra è considerata indispensabile prima di ogni somministrazione aggiuntiva di Caelyx che superi un dosaggio cumulativo di antraciclina consentito per l'intera durata di vita, pari a 450 mg/m².

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

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

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

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

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

Si deve prestare cautela in pazienti trattati con altre antracicline. La dose totale di doxorubicina cloridrato deve anche tenere conto di ogni precedente (o concomitante) terapia con composti cardiotossici come altre antracicline/antrachinoni o ad es. 5-fluorouracile. Tossicità cardiaca può verificarsi anche con dosi cumulative di antracicline inferiori a 450 mg/m² in pazienti con precedente irradiazione mediastinica o in pazienti trattati in concomitanza con ciclofosfamide.

A livello cardiaco il profilo di sicurezza della posologia raccomandata sia per il tumore mammario che ovarico (50 mg/m²) è sovrapponibile a quello di 20 mg/m² in pazienti con KS-AIDS (vedere paragrafo 4.8).

Mielosoppressione

Molti pazienti trattati con Caelyx presentano una mielosoppressione di base dovuta a diversi fattori quali la preesistente infezione da HIV o le numerose terapie concomitanti o precedenti, o tumori che coinvolgono il midollo osseo. Nello studio principale (*pivotal*) condotto in pazienti con tumore ovarico trattate con 50 mg/m², la mielosoppressione è stata generalmente da lieve a moderata, reversibile e non è stata associata ad episodi di infezione neutropenica o sepsi. Inoltre in uno studio clinico controllato di Caelyx verso topotecan, l'incidenza della sepsi correlata al trattamento è stata sostanzialmente inferiore nel gruppo di pazienti con tumore ovarico trattate con Caelyx rispetto al gruppo in trattamento con topotecan. Una simile bassa incidenza di mielosoppressione è stata notata in pazienti con tumore mammario metastatico in trattamento con Caelyx in uno studio clinico di prima linea. In contrasto con l'esperienza nelle pazienti con tumore mammario o ovarico, la mielosoppressione sembra essere l'evento avverso che limita il dosaggio nei pazienti con KS-AIDS (vedere paragrafo 4.8). A causa della potenziale mieloablazione, i periodici esami ematologici devono essere effettuati di frequente nel corso della terapia con Caelyx, e per lo meno prima di ogni dose di Caelyx.

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

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

Tumori ematologici secondari

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

Neoplasie orali secondarie

Sono stati riportati casi molto rari di neoplasie orali secondarie nei pazienti con esposizione a lungo termine a Caelyx (più di un anno) o in coloro che hanno ricevuto una dose cumulativa di Caelyx superiore a 720 mg/m². I casi di neoplasie orali secondarie sono stati diagnosticati sia durante il trattamento con Caelyx che fino a 6 anni dopo l'ultima dose. I pazienti devono essere controllati ad intervalli regolari per la presenza di ulcerazione orale o qualsiasi disturbo orale che può indicare un tumore orale secondario.

Reazioni associate all'infusione

Entro alcuni minuti dall'inizio dell'infusione di Caelyx, possono verificarsi reazioni all'infusione gravi e talvolta pericolose per la vita del paziente. Esse sono caratterizzate da reazioni di tipo allergico o anafilattoide i cui sintomi includono asma, vampate di calore, rash pruriginoso, dolore al torace, febbre, ipertensione, tachicardia, prurito, sudorazione, respiro corto, edema facciale, brividi, dolore alla schiena, senso di oppressione al torace e alla gola e/o ipotensione. Molto raramente, sono state osservate convulsioni come reazione all'infusione (vedere paragrafo 4.8). Normalmente una sospensione temporanea dell'infusione risolve questi sintomi senza ulteriori interventi terapeutici. Tuttavia, i farmaci per trattare questi sintomi (per esempio: antistaminici, corticosteroidi, adrenalina e anticonvulsivanti), così come pure l'attrezzatura d'emergenza, devono essere disponibili per un uso

immediato. Nella maggior parte dei pazienti, il trattamento può essere ripreso dopo la risoluzione di tutti i sintomi, senza ricaduta. Le reazioni all'infusione raramente si ripresentano dopo il primo ciclo di trattamento. Per minimizzare il rischio di reazioni all'infusione, la dose iniziale deve essere somministrata ad una velocità di infusione non superiore a 1 mg/minuto (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti diabetici

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate di evitare la gravidanza sia che esse o il loro partner siano in trattamento con Caelyx sia che siano nei sei mesi successivi al termine della terapia con Caelyx (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il più comune effetto indesiderato riportato negli studi clinici condotti nel tumore mammario/ovarico (50 mg/m² ogni 4 settimane) è stato l'eritrodissesi palmo-plantare (PPE, *palmar plantar erythrodysesthesia*). L'incidenza globale di PPE riportata è stata del 44,0 % - 46,1 %. Questi effetti sono stati per la maggior parte lievi, con casi gravi (grado 3) riportati nel 17 % - 19,5 %. L'incidenza dei casi riportati con pericolo di vita (grado 4) è stata < 1 %. La PPE ha raramente causato l'interruzione del trattamento (3,7 % - 7,0%). La PPE è caratterizzata da eruzioni cutanee maculari, iperemiche e dolorose. Nelle pazienti in cui si è manifestata, si è verificata generalmente dopo 2 o 3 cicli di trattamento. Un miglioramento di solito si verifica dopo una - due settimane e, in alcuni casi, la completa guarigione si ha dopo 4 o più settimane. La piridossina alla dose di 50 - 150 mg al giorno e i corticosteroidi sono stati utilizzati per la profilassi e il trattamento della PPE, tuttavia queste terapie non sono state valutate in studi clinici di fase III. Altre strategie per prevenire e trattare la PPE includono il mantenere mani e piedi a basse temperature, tenendoli in acqua fredda (in ammollo, bagni o nuoto), evitando eccessive fonti di calore/acqua calda e senza costrizioni (niente calze, guanti o scarpe strette). La PPE sembra essere principalmente correlata allo schema posologico e può essere ridotta aumentando l'intervallo tra le dosi di 1 - 2 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, in alcune pazienti, questa reazione può essere grave e debilitante e richiedere l'interruzione del trattamento. Anche stomatiti/mucositi e nausea sono state comunemente riportate nei soggetti trattati per tumore mammario/ovarico, mentre nei pazienti con KS-AIDS (20 mg/m² ogni 2 settimane) la mielosoppressione (soprattutto leucopenia) è stato il più comune effetto indesiderato (vedere KS-AIDS). Casi di PPE sono stati riportati nel 16 % dei pazienti con mieloma multiplo trattati con Caelyx in associazione a bortezomib. Una PPE di grado 3 è stata riportata nel 5 % dei pazienti. Non sono stati riportati casi di PPE di grado 4. Gli effetti indesiderati (correlati o emergenti dalla terapia) più frequentemente riportati con la terapia di associazione (Caelyx + bortezomib), sono stati nausea (40 %), diarrea (35 %), neutropenia (33 %), trombocitopenia (29 %), vomito (28 %), affaticamento (27 %) e stitichezza (22 %).

Programma per il tumore mammario

In uno studio clinico di fase III (197-328), 509 pazienti con tumore mammario in stadio avanzato che non avevano ricevuto una precedente chemioterapia per la malattia metastatica sono state trattate con Caelyx (n = 254) alla dose di 50 mg/m² ogni 4 settimane o doxorubicina (n = 255) alla dose di 60 mg/m² ogni 3 settimane. I seguenti effetti indesiderati comuni sono stati riportati più spesso con doxorubicina che con Caelyx: nausea (53 % vs. 37 %; grado 3/4 5 % vs. 3 %), vomito (31 % vs. 19 %; grado 3/4 4 % vs. inferiore a 1 %), varie manifestazioni di alopecia (66 % vs. 20 %), alopecia pronunciata (54 % vs. 7 %) e neutropenia (10 % vs. 4 %; grado 3/4 8 % vs. 2 %).

Mucositi (23 % vs. 13 %; grado 3/4 4 % vs. 2 %) e stomatiti (22 % vs. 15 %; grado 3/4 5 % vs. 2 %) sono state riportate più frequentemente con Caelyx che con doxorubicina. La durata media dei più comuni eventi gravi (grado 3/4) per entrambe i gruppi è stato di 30 giorni o meno. Vedere Tabella 5 per la lista completa degli effetti indesiderati riportati nelle pazienti trattate con Caelyx.

L'incidenza degli effetti ematologici che hanno posto in pericolo di vita (grado 4) è stata < 1,0 % e la sepsi è stata riportata nell'1 % delle pazienti. Il supporto di un fattore di crescita o di trasfusione è stato necessario nel 5,1 % e 5,5 % delle pazienti, rispettivamente (vedere paragrafo 4.2).

In questo gruppo le anomalie di laboratorio (gradi 3 e 4) clinicamente significative sono state poche, con elevati livelli di bilirubina totale, AST e ALT riportati nel 2,4 %, 1,6 % e < 1% delle pazienti, rispettivamente. Non sono stati riportati aumenti clinicamente significativi della creatinina serica.

Tabella 5. Effetti indesiderati correlati al trattamento riportati negli studi clinici condotti nel tumore mammario (50 mg/m² ogni 4 settimane) (pazienti trattate con Caelyx) suddivisi per gravità, classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e indici Molto comune (≥ 1/10); Comune (≥ 1/100, < 1/10); Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
CIOMS III

| Effetti indesiderati per classificazione anatomica | Tumore mammario Gravità di ogni tipo n=254 (≥ 5 %) | Tumore mammario Grado 3/4 n=254 (≥ 5 %) | Tumore mammario n=404 (1-5 %) non riportati in precedenza in studi clinici |
|--|---|--|--|
| Infezioni ed infestazioni Comune | Faringite | | Follicolite, infezione fungina, herpes labiale (non-erpetico), infezione del tratto respiratorio superiore |
| Non comune | | Faringite | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico Comune | Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia | Leucopenia, anemia | Trombocitemia |
| Non comune | | Neutropenia | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune | Anoressia | | |
| Comune | | Anoressia | |
| Patologie del sistema nervoso Comune | Parestesia | Parestesia | Neuropatia periferica |
| Non comune | Sonnolenza | | |
| Patologie dell'occhio Comune | | | Lacrimazione, visione offuscata |
| Patologie cardiache Comune | | | Aritmia ventricolare |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune | | | Epistassi |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Patologie gastrointestinali Molto comune | Nausea, stomatite, vomito | | |
| Comune | Dolore addominale, costipazione, diarrea, dispepsia, ulcerazione della cavità orale | Dolore addominale, diarrea, nausea, stomatite | Dolore orale |
| Non comune | | Ulcerazione della cavità orale, costipazione, vomito | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune | PPE*, alopecia, rash | PPE* | |
| Comune | Cute secca, scolorimento cutaneo, pigmentazione anormale, eritema | Rash | Eruzione bollosa, dermatite, rash eritematoso, disturbi a livello ungueale, desquamazione della pelle |
| Non comune | | Pigmentazione anormale, eritema | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune | | | Crampi alle gambe, dolore osseo, dolore muscoloscheletrico |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune | | | Dolore al seno |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune | Astenia, affaticamento, mucosite NOS | | |
| Comune | Debolezza, febbre, dolore | Astenia, mucosite NOS | Edema, edema alle gambe |
| Non comune | | Affaticamento, debolezza, dolore | |

* eritrodisestesia palmo-plantare (*palmar-plantar erythrodysesthesia*) (sindrome mano-piede).

Programma per il tumore ovarico

512 pazienti con tumore ovarico (una sottopopolazione di 876 pazienti con tumore solido) sono state trattate nel corso di studi clinici con Caelyx ad un dosaggio di 50 mg/m². Vedere la Tabella 6 per gli effetti indesiderati riportati nelle pazienti trattate con Caelyx.

Tabella 6 Effetti indesiderati correlati al trattamento riportati negli studi clinici condotti nel tumore ovarico (50 mg/m² ogni 4 settimane) (pazienti trattate con Caelyx) suddivisi per gravità, classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e indici Molto comune (≥ 1/10); Comune (≥ 1/100, < 1/10); Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
CIOMS III

| Effetti indesiderati per classificazione anatomica | Tumore ovarico Gravità di ogni tipo n=512 (≥ 5 %) | Tumore ovarico Grado 3/4 n=512 (≥ 5 %) | Tumore ovarico n=512 (1-5%) |
|--|--|---|--|
| Infezioni ed infestazioni Comune | Faringite | | Infezione, moniliasi orale, herpes zoster, infezione del tratto urinario |
| Non comune | | Faringite | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune | Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia | Neutropenia | |
| Comune | | Leucopenia, anemia, trombocitopenia | Anemia ipocromica |
| Disturbi del sistema immunitario Comune | | | Reazione allergica |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune | Anoressia | | |
| Comune | | | Disidratazione, cachessia |
| Non comune | | Anoressia | |
| Disturbi psichiatrici Comune | | | Ansia, depressione, insonnia |
| Patologie del sistema nervoso Comune | Parestesia, sonnolenza | | Cefalea, capogiri, neuropatia, ipertonìa |
| Non comune | | Parestesia, sonnolenza | |
| Patologie dell'occhio Comune | | | Congiuntivite |
| Patologie cardiache Comune | | | Disturbi cardiovascolari |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Patologie vascolari Comune | | | Vasodilatazione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune | | | Dispnea, aumento delle reazioni tossive |
| Patologie gastrointestinali Molto comune | Stitichezza, diarrea, nausea, stomatite, vomito | | Ulcerazione della cavità orale, esofagite, nausea e vomito, gastrite, disfagia, secchezza delle fauci, flatulenza, gengivite, alterazione del gusto |
| Comune | Dolore addominale, dispepsia, ulcerazione della cavità orale | Nausea, stomatite, vomito, dolore addominale, diarrea | |
| Non comune | | Costipazione, dispepsia, ulcerazione della cavità orale | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune | PPE*, alopecia, rash | PPE* | Rash vescicolobollosi, prurito, dermatite esfoliativa, disturbi della pelle, rash maculopapulare, sudorazione, acne, ulcerazione cutanea |
| Comune | Cute secca, scolorimento cutaneo | Alopecia, rash | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune | | | Mal di schiena, mialgia |
| Patologie renali e urinarie Comune | | | Disuria |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune | | | Vaginite |

| | | | |
|---|---|---|--|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune | | | |
| Comune | Astenia, disturbi della membrana mucosa | | |
| Non comune | Febbre, dolore | Astenia, disturbi della membrana mucosa, dolore | Brividi, dolore al seno, malessere, edema periferico |
| Esami diagnostici Comune | | Febbre | Calo ponderale |

* eritrodissesi palmoplantare (*palmar-plantar erythrodysesthesia*) (sindrome mano-piede).

La mielosoppressione è stata soprattutto di grado lieve o moderato e gestibile. La sepsi correlata alla leucopenia non è stata osservata frequentemente (< 1 %). Il supporto del fattore di crescita non era frequentemente richiesto (< 5 %) e il supporto di trasfusioni era richiesto nel 15 % circa di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

In una sottopopolazione di 410 pazienti con tumore ovarico, le alterazioni dei parametri di laboratorio clinicamente significative verificatesi nel corso degli studi clinici con Caelyx hanno incluso aumento della bilirubina totale (di solito in pazienti con metastasi epatiche) (5 %) e dei livelli serici di creatinina (5 %). Aumenti dei livelli delle AST sono stati riportati meno frequentemente (< 1 %).

Pazienti con tumori solidi: in un più ampio studio di coorte di 929 pazienti con tumore solido (inclusi tumore mammario e tumore ovarico) trattati nella maggior parte ad un dosaggio di 50 mg/m² ogni 4 settimane, il profilo di sicurezza e l'incidenza di eventi avversi sono stati paragonabili a quelli dei pazienti trattati negli studi clinici pilota sul tumore mammario e ovarico.

Programma per il mieloma multiplo

In uno studio clinico di fase III, dei 646 pazienti con mieloma multiplo che avevano ricevuto in precedenza almeno un trattamento, 318 sono stati trattati con Caelyx 30 mg/m² somministrato per infusione endovenosa della durata di 1 ora al giorno 4 della terapia con bortezomib. Bortezomib era somministrato alla dose di 1,3 mg/m² ai giorni 1, 4, 8 e 11 ogni tre settimane in associazione a Caelyx oppure in monoterapia. Vedere la tabella 7 per gli effetti indesiderati riportati in una percentuale ≥ 5 % dei pazienti trattati con la terapia di associazione Caelyx e bortezomib.

Neutropenia, trombocitopenia ed anemia sono stati gli eventi di tipo ematologico più comunemente riportati con l'associazione Caelyx e bortezomib e bortezomib in monoterapia. L'incidenza di neutropenia di grado 3 e 4 è risultata più alta nel gruppo trattato con la terapia di associazione rispetto al gruppo trattato in monoterapia (28 % vs 14 %). L'incidenza della trombocitopenia di grado 3 e 4 è risultata più alta per la terapia di associazione rispetto alla monoterapia (22 % vs 14 %). L'incidenza di anemia è risultata sovrapponibile nei due gruppi (7 % vs 5 %).

Casi di stomatite sono stati riportati più frequentemente nel gruppo trattato con l'associazione (16 %) rispetto al gruppo trattato in monoterapia (3 %) e molti di essi erano di grado 2 o meno. Stomatiti di grado 3 sono state riportate nel 2 % dei pazienti in terapia di associazione. Non sono state segnalate stomatiti di grado 4.

Nausea e vomito sono stati riportati con maggior frequenza nel gruppo trattato con l'associazione (40 % e 28 %) rispetto a quello trattato in monoterapia (32 % e 15 %); la maggioranza avevano un grado di severità 1 e 2.

Una sospensione del trattamento con uno o entrambi i farmaci, a causa di effetti indesiderati, è stata attuata nel 38 % dei pazienti. Gli effetti indesiderati più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento con bortezomib e Caelyx includevano PPE, nevralgia, neuropatia periferica, neuropatia periferica sensoriale, trombocitopenia, diminuzione della frazione di eiezione ed affaticamento.

Tabella 7 Effetti indesiderati correlati al trattamento riportati negli studi clinici condotti nel mieloma multiplo (Caelyx 30 mg/m² in associazione a bortezomib ogni 3 settimane) suddivisi per gravità, per classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e indici

Molto comune (≥ 1/10); Comune (≥ 1/100, < 1/10); Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

| Effetti indesiderati per classificazione anatomica | Gravità di ogni tipo n=318 (≥ 5 %) | Grado 3/4** n=318 (≥ 5 %) | Gravità di ogni tipo n=318 (1-5 %) |
|--|--|--|--|
| Infezioni ed infestazioni Comune | Herpes simplex, herpes zoster | Herpes zoster | Polmonite, nasofaringite, infezione delle vie aeree superiori, candidiasi orale |
| Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune Comune | Anemia, neutropenia, trombocitopenia Leucopenia | Neutropenia, trombocitopenia Anemia, leucopenia | Neutropenia febbrile, linfopenia |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune Comune Non comune | Anoressia Diminuzione dell'appetito | Anoressia Diminuzione dell'appetito | Disidratazione, ipopotassiemia, iperpotassiemia, ipomagnesemia, iposodiemia, ipocalcemia |
| Disturbi psichiatrici Comune | Insomnia | | Ansia |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Patologie del sistema nervoso Molto comune | Neuropatia periferica sensoriale, nevralgia, cefalea | | |
| Comune | Neuropatia periferica, neuropatia, parestesia, polineuropatia, vertigini, disgeusia | Nevralgia, neuropatia periferica, neuropatia | Letargia, ipoestesia, sincope, disestesia |
| Non comune | | Cefalea, neuropatia sensoriale periferica, parestesia, vertigini | |
| Patologie dell'occhio Comune | | | Congiuntivite |
| Patologie vascolari Comune | | | Ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate, ipertensione, flebite |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune | Dispnea | | Tosse, epistassi, da sforzo, dispnea |
| Non comune | | Dispnea | |
| Patologie gastrointestinali Molto comune | Nausea, diarrea, vomito, stitichezza, stomatite | | |
| Comune | Dolore addominale, dispepsia | Nausea, diarrea, vomito, stomatite | Dolore addominale alto, ulcerazione della cavità orale, secchezza delle fauci, disfagia, stomatite aftosa |
| Non comune | | Stitichezza, dolore addominale, dispepsia | |

| | | | |
|---|----------------------------------|--|---|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune Comune Non comune | PPE*, rash Cute secca | PPE* Rash | Prurito, rash vescicoloboloso, dermatite allergica, eritema, iperpigmentazione della pelle, petecchie, alopecia, eruzione causata dal farmaco |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune | Dolore alle estremità | | Artralgia, mialgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico al petto |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune | | | Eritema dello scroto |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune Comune Non comune | Astenia, affaticamento, piressia | Astenia, affaticamento Piressia | Edema periferico, brividi, sintomi para-influenzali, malessere, ipertermia |
| Esami diagnostici Comune | Calo ponderale | | Aumento della aspartato aminotransferasi, diminuzione della frazione di eiezione, aumento della creatinina nel sangue, aumento della alanina aminotransferasi |

- * eritrodissesi palmoplantare (*palmar-plantar erythrodysesthesia*) (sindrome mano-piede).
- ** Gli effetti indesiderati di grado 3 e 4 sono basati sugli eventi avversi di ogni gravità con un'incidenza globale $\geq 5\%$ (vedere gli effetti indesiderati elencati nella prima colonna)

Programma per il KS-AIDS

Studi clinici effettuati su pazienti con KS-AIDS trattati con Caelyx al dosaggio di 20 mg/m² indicano che l'effetto indesiderato più frequente considerato associato alla somministrazione di Caelyx è la mielosoppressione che peraltro si verifica molto comunemente (circa la metà dei pazienti).

La leucopenia è l'effetto indesiderato più frequentemente riscontrato con Caelyx in questa popolazione; sono state riscontrate neutropenia, anemia e trombocitopenia. Questi effetti possono verificarsi subito all'inizio del trattamento. La tossicità ematologica può richiedere la riduzione della dose o la sospensione o la posticipazione del trattamento. Sospendere temporaneamente il trattamento con Caelyx nei pazienti quando la conta assoluta dei neutrofili è $< 1.000/\text{mm}^3$ e/o la conta delle piastrine è $< 50.000/\text{mm}^3$. G-CSF (o GM-CSF) possono essere somministrati come terapia concomitante di supporto nei cicli successivi quando la conta assoluta dei neutrofili è $< 1.000/\text{mm}^3$. La tossicità ematologica per le pazienti con tumore ovarico è meno grave che nei pazienti con KS-AIDS (vedere più sopra la sezione dedicata alle pazienti con tumore ovarico).

Effetti indesiderati di tipo respiratorio sono stati osservati comunemente negli studi clinici di Caelyx e possono essere correlati a infezioni opportunistiche nei pazienti affetti da AIDS. Infezioni opportunistiche si sono verificate in pazienti affetti da KS dopo la somministrazione di Caelyx; tali infezioni sono frequenti nei pazienti affetti da immuno-deficienza indotta da HIV. Le infezioni opportunistiche più comuni osservate negli studi clinici sono state candidiasi, citomegalovirus, herpes simplex, polmonite da *Pneumocystis carinii* e *Mycobacterium avium* complex.

Tabella 8. Effetti indesiderati osservati in pazienti con KS-AIDS secondo le categorie di frequenza CIOMS III

Molto comune ($> 1/10$); Comune ($> 1/100, < 1/10$); Non comune ($> 1/1.000, < 1/100$)

| | |
|--|--|
| Infezioni ed infestazioni | |
| comune | moniliasi orale |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
| molto comune | neutropenia, anemia, leucopenia |
| comune | trombocitopenia |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| comune | anoressia |
| Disturbi psichiatrici | |
| non comune | confusione |
| Patologie del sistema nervoso | |
| comune | capogiro |
| non comune | parestesia |
| Patologie dell'occhio | |
| comune | retinite |
| Patologie vascolari | |
| common | vasodilatazione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| comune | dispnea |
| Patologie gastrointestinali | |
| molto comune | nausea |
| comune | diarrea, stomatite, vomito, ulcerazione della cavità orale, dolore addominale, glossite, costipazione, nausea e vomito |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| comune | alopecia, rash |
| non comune | eritrodissesi palmoplantare (PPE) |

| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
|---|---|
| comune | astenia, febbre, reazioni acute associate all'infusione |
| Esami diagnostici | |
| comune | calo ponderale |

Altri effetti indesiderati, riscontrati meno frequentemente (< 5 %), hanno incluso reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche. Dopo la commercializzazione del prodotto è stata raramente segnalata in questa popolazione una eruzione a bolle.

Alterazioni dei parametri di laboratorio clinicamente significative sono comparse frequentemente ($\geq 5\%$) e includevano l'aumento della fosfatasi alcalina, delle AST e della bilirubinemia che sono stati considerati associati alla malattia e non a Caelyx. Riduzione dell'emoglobina e delle piastrine sono state riscontrate meno frequentemente (< 5 %). È stata osservata raramente (< 1 %) sepsi correlata a leucopenia. Alcune di queste anomalie potevano essere dovute all'infezione da virus HIV e non a Caelyx.

Tutti i pazienti

In 100 su 929 pazienti (10,8 %) con tumori solidi sono state riscontrate reazioni associate alla somministrazione per infusione di Caelyx definite dai seguenti indici Costart: reazione allergica, reazione anafilattoide, asma, edema facciale, ipotensione, vasodilatazione, orticaria, dolore alla schiena, dolore al torace, brividi, febbre, ipertensione, tachicardia, dispepsia, nausea, sensazione di instabilità, dispnea, faringite, rash, prurito, sudorazione, reazioni al sito d'iniezione e interazioni farmacologiche. L'interruzione definitiva del trattamento è stata riportata raramente (2 %). Con una simile incidenza sono state riportate reazioni all'infusione (12,4 %) e casi di interruzione del trattamento (1,5 %) nel programma per il tumore mammario. Nei pazienti con mieloma multiplo trattati con Caelyx e bortezomib, le reazioni associate all'infusione sono state riportate con una frequenza del 3 %. In pazienti con KS-AIDS, le reazioni associate all'infusione sono state caratterizzate da vampate di calore, respiro corto, edema facciale, cefalea, brividi, dolore alla schiena, senso di oppressione toracica e alla gola e/o ipotensione e si possono prevedere con un'incidenza del 5 % - 10 %. Molto raramente, sono state osservate convulsioni come reazione all'infusione. In tutti i pazienti, le reazioni correlate all'infusione si sono verificate principalmente durante la prima infusione. Solitamente una sospensione temporanea dell'infusione risolve questi sintomi senza l'utilizzo di ulteriore terapia. In quasi tutti i pazienti il trattamento con Caelyx può essere ripreso dopo che tutti i sintomi si sono risolti senza ricaduta. Le reazioni all'infusione insorgono raramente dopo il primo ciclo di trattamento con Caelyx (vedere paragrafo 4.2).

La mielosoppressione associata ad anemia, trombocitopenia, leucopenia e raramente neutropenia di tipo febbrile, è stata riportata nei pazienti trattati con Caelyx.

La stomatite si è manifestata nei pazienti trattati con infusioni continue di doxorubicina cloridrato convenzionale, e frequentemente nei pazienti trattati con Caelyx. La stomatite non ha interferito con il completamento della terapia da parte dei pazienti e generalmente non ha richiesto aggiustamenti di dosaggio, a meno che non avesse influenzato la capacità di alimentarsi da parte del paziente. In tal caso l'intervallo tra le dosi può essere aumentato di 1-2 settimane oppure si può ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2).

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

Sono stati sottoposti a biopsia endomiocardica 8 pazienti con tumore solido trattati con dosi cumulative di antracicline di 509 mg/m² - 1680 mg/m². Il punteggio dell'intervallo di cardiotoxicità di Billingham è risultato pari a 0 - 1,5. Questi punteggi corrispondono ad una tossicità cardiaca assente o lieve.

Nello studio clinico principale (pivotal) di Fase III vs doxorubicina, 58/509 (11,4 %) soggetti randomizzati (10 trattati con Caelyx ad una dose di 50 mg/m²/ogni 4 settimane rispetto ai 48 pazienti trattati con doxorubicina ad una dose di 60 mg/m²/ogni 3 settimane) rispondevano ai criteri definiti dal protocollo riguardo la tossicità cardiaca durante il trattamento e/o il follow-up. La tossicità cardiaca era definita come una riduzione maggiore o uguale a 20 punti dal valore basale se la LVEF a riposo rimaneva nel normale intervallo o come riduzione maggiore o uguale a 10 punti se la LVEF diventava anormale (inferiore al limite inferiore della norma). Nessuno dei 10 soggetti trattati con Caelyx che, sulla base dei valori di LVEF, presentavano tossicità cardiaca, ha sviluppato segni e sintomi caratteristici di CHF. Contrariamente, 10 dei 48 soggetti trattati con doxorubicina che presentavano tossicità cardiaca sulla base dei valori di LVEF hanno sviluppato anche segni e sintomi di CHF.

In pazienti con tumori solidi, inclusa una sottopopolazione di pazienti con tumore mammario e ovarico, trattati con una dose di 50 mg/m²/ciclo con dosi cumulative di antraciclina consentite per l'intera durata di vita, cioè fino a 1.532 mg/m², l'incidenza di disfunzioni cardiache clinicamente significative è stata bassa. Dei 418 pazienti trattati con 50 mg/m²/ciclo di Caelyx e monitorati per la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) prima del trattamento ed almeno una volta durante il follow-up tramite MUGA scan, 88 pazienti hanno ricevuto una dose cumulativa di antracicline > 400 mg/m², livello di esposizione associato ad un aumentato rischio di tossicità cardiovascolare con doxorubicina convenzionale. Di questi 88 pazienti solo 13 (15 %) hanno riportato almeno un'alterazione clinicamente significativa del loro LVEF, definita come un valore di LVEF inferiore al 45 % o una diminuzione pari ad almeno 20 punti dal valore basale. Inoltre, solo 1 paziente (trattato con una dose cumulativa di antraciclina pari a 944 mg/m²) ha sospeso il trattamento a causa di sintomi clinici di insufficienza cardiaca congestizia.

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

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

Raramente con la somministrazione di Caelyx si può verificare la ricomparsa di reazioni cutanee dovute ad una precedente radioterapia.

Esperienza post-marketing

Gli effetti indesiderati identificati durante l'esperienza post-marketing con Caelyx sono descritti nella Tabella 9. Le frequenze sono fornite in base alla seguente convenzione:

| | |
|--------------|---|
| Molto comune | ≥ 1/10 |
| Comune | ≥ 1/100 e < 1/10 |
| Non comune | ≥ 1/1.000 e < 1/100 |
| Raro | ≥ 1/10.000, < 1/1.000 |
| Molto raro | < 1/10.000 incluso segnalazioni isolate |

Tabella 9. Effetti indesiderati identificati durante l'esperienza post-marketing con Caelyx

| | |
|--|--|
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | |
| molto raro | neoplasie orali secondarie ¹ |
| Patologie vascolari | |
| non comune | tromboembolismo venoso, incluso tromboflebite, trombosi venosa e embolia polmonare |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| molto raro | eritema multiforme, syndrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica |

¹ Casi di neoplasie orali secondarie sono stati riportati in pazienti con esposizione a lungo termine a Caelyx (più di un anno) o che hanno ricevuto una dose cumulativa di Caelyx superiore a 720 mg/m² (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

L'analisi primaria della tossicità cardiaca ha mostrato che il rischio di sviluppare un evento cardiaco in funzione della dose cumulativa di antraciclina era significativamente inferiore con Caelyx che con doxorubicina (HR = 3,16, p < 0,001). A dosi cumulative superiori a 450 mg/m² non si sono verificati eventi cardiaci con Caelyx.

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Le farmacocinetiche plasmatiche di Caelyx nell'uomo differiscono significativamente da quelle riportate in letteratura per le preparazioni standard di doxorubicina cloridrato. Alle dosi più basse

(10 mg/m² - 20 mg/m²) Caelyx è caratterizzato da una farmacocinetica lineare. Nell'intervallo compreso tra 10 mg/m² e 60 mg/m² Caelyx è caratterizzato da una farmacocinetica non lineare. La doxorubicina cloridrato standard mostra una notevole distribuzione tissutale (volume di distribuzione da 700 a 1.100 l/m²) e una clearance di eliminazione rapida (da 24 a 73 l/h/m²). Il profilo farmacocinetico di Caelyx indica, invece, che tale prodotto rimane confinato principalmente all'interno del volume plasmatico, e che la clearance della doxorubicina dal sangue dipende dal trasportatore liposomiale. La disponibilità della doxorubicina inizia dopo lo stravasamento dei liposomi e il loro ingresso nel compartimento tissutale.

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

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

Farmacocinetica di popolazione

La farmacocinetica di Caelyx è stata valutata in 120 pazienti provenienti da 10 differenti studi clinici utilizzando l'approccio della farmacocinetica di popolazione. La farmacocinetica di Caelyx nell'intervallo di dosaggio compreso tra 10 mg/m² e 60 mg/m² è descritta al meglio da un modello a due compartimenti, non lineare con input di ordine zero ed eliminazione di Michealis-Menten. La clearance intrinseca media di Caelyx era di 0,030 l/h/m² (intervallo compreso tra 0,008 e 0,152 l/h/m²) e il volume medio centrale di distribuzione è stato 1,93 l/m² (intervallo compreso tra 0,96 e 3,85 l/m²) approssimando il volume plasmatico. L'emivita apparente era compresa tra 24 e 231 ore, con una media di 73,9 ore.

Pazienti con tumore mammario

La farmacocinetica di Caelyx determinata in 18 pazienti con carcinoma mammario era simile alla farmacocinetica determinata in una più ampia popolazione di 120 pazienti con vari tumori. La clearance intrinseca media era di 0,016 l/h/m² (intervallo di 0,008-0,027 l/h/m²), il volume di distribuzione medio era 1,46 l/m² (intervallo 1,10 - 1,64 l/m²). L'emivita apparente media era di 71,5 ore (intervallo di 45,2 - 98,5 ore).

Pazienti con tumore ovarico

La farmacocinetica di Caelyx valutata in 11 pazienti con tumore ovarico è stata simile a quella determinata nella popolazione più vasta di 120 pazienti con diversi tumori. La clearance intrinseca media è stata di 0,021 l/h/m² (intervallo compreso tra 0,009 e 0,041 l/h/m²) e il volume medio centrale di distribuzione è stata 1,95 l/m² (intervallo compreso tra 1,67 e 2,40 l/m²). L'emivita apparente media è stata di 75,0 ore (intervallo compreso tra 36,1 e 125 ore).

Pazienti con KS-AIDS

La farmacocinetica plasmatica di Caelyx è stata valutata su 23 pazienti affetti da KS, a cui venivano somministrate dosi singole di 20 mg/m² mediante infusione in 30 minuti. I parametri farmacocinetici di Caelyx (primariamente rappresentanti la doxorubicina cloridrato in liposomi pegilati e bassi livelli di doxorubicina cloridrato non incapsulata) sono stati misurati dopo la somministrazione di 20 mg/m² e sono presentati nella tabella 10.

Tabella 10. Parametri farmacocinetici in pazienti con KS-AIDS trattati con Caelyx

| | Media ± errore standard |
|---|-----------------------------|
| Parametro | 20 mg/m ² (n=23) |
| Massima concentrazione plasmatica* (µg/ml) | 8,34 ± 0,49 |
| Clearance plasmatica (l/h/m ²) | 0,041 ± 0,004 |
| Volume di distribuzione (l/m ²) | 2,72 ± 0,120 |
| AUC (µg/ml·h) | 590,00 ± 58,7 |

| | |
|---------------------------|----------------|
| λ_1 emivita (ore) | $5,2 \pm 1,4$ |
| λ_2 emivita (ore) | $55,0 \pm 4,8$ |

*Misurata al termine di una infusione di 30 minuti

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Cardiotossicità

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

Tossicità cutanea

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

Risposta anafilattoide

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

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

Tossicità locale

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

Mutagenicità e carcinogenicità

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

Tossicità riproduttiva

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

Nefrotossicità

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfossi]etilcarbamoil)- ω -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
sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

20 mesi

Dopo diluizione:

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro Tipo I, con tappo in bromobutile grigio siliconato e guarnizione in alluminio contenente un volume in grado di garantire 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).
Caelyx è fornito in confezioni singole o da dieci flaconcini.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

La soluzione di Caelyx deve essere 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 deve essere maneggiato ed eliminato nel rispetto delle normali precauzioni utilizzate per altri farmaci antitumorali in accordo alle normative locali.

Determinare la dose di Caelyx da somministrare (a seconda della dose consigliata 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. Questo volume può essere somministrato in 60 o 90 minuti come specificato in paragrafo 4.2.

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

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 somministrata attraverso una vena periferica. Non utilizzare con filtri in linea.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco