

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/mL concentrato per dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato per dispersione per infusione contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato in una formulazione di liposomi pegilati.

Celdoxome pegylated liposomal concentrato per dispersione per infusione, una formulazione liposomiale, consiste in doxorubicina cloridrato incapsulata in liposomi sulla cui superficie è legato 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.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni mL di concentrato per dispersione per infusione contiene 9,6 mg di fosfatidilcolina di soia completamente idrogenata (ottenuta dalla soia) (vedere paragrafo 4.3).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione per infusione (concentrato sterile)

Sospensione traslucida e rossa con pH pari a 6,5

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Celdoxome pegylated liposomal è indicato negli adulti:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti con cancro della mammella metastatico, laddove sia presente un rischio cardiaco aumentato
- per il trattamento del cancro dell'ovaio in stadio avanzato in donne in cui sia 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.

Celdoxome pegylated liposomal può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima linea o chemioterapia di seconda linea in pazienti affetti da KS-AIDS con malattia che è progredita con, 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

Celdoxome pegylated liposomal deve essere somministrato solo sotto il controllo di un oncologo qualificato, specializzato nella somministrazione di agenti citotossici.

Celdoxome pegylated liposomal possiede proprietà farmacocinetiche uniche; pertanto non deve essere

utilizzato in modo intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

Posologia

Cancro della mammella/cancro dell'ovaio

Celdoxome pegylated liposomal deve essere 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

Celdoxome pegylated liposomal deve essere 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 somministrate a distanza di almeno 72 ore.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Celdoxome pegylated liposomal deve essere somministrato per via endovenosa a dosi di 20 mg/m² ogni due - tre settimane. Intervalli inferiori a 10 giorni devono essere evitati, in quanto non si può escludere un accumulo del medicinale ed un aumento della tossicità. Per ottenere una risposta terapeutica si raccomanda di trattare i pazienti per un periodo di due - tre mesi. Il trattamento deve essere continuato secondo necessità per mantenere la risposta terapeutica.

Per tutti i pazienti

Se il paziente manifesta segni o sintomi precoci di reazione all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8), l'infusione deve essere sospesa immediatamente, devono essere somministrate appropriate premedicazioni (antistaminici e/o corticosteroidi a breve durata d'azione) e l'infusione deve essere ripresa ad una velocità inferiore.

Linee guida per l'aggiustamento posologico di Celdoxome pegylated liposomal

Per la gestione delle reazioni avverse, quali eritrodisestesia palmo-plantare (EPP), stomatite o tossicità ematologica, la dose può essere ridotta o la somministrazione posticipata. Le linee guida per l'aggiustamento posologico di Celdoxome pegylated liposomal 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 del National Cancer Institute (NCI-CTC).

Le tabelle relative a EPP (Tabella 1) e stomatite (Tabella 2) forniscono lo schema seguito per aggiustare la dose negli studi clinici sul trattamento del cancro della mammella o cancro dell'ovaio (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 relativa alla tossicità ematologica (Tabella 3) fornisce lo schema seguito per modificare la dose durante gli studi clinici condotti solo nelle pazienti con cancro della mammella o cancro dell'ovaio. L'aggiustamento della dose in pazienti con KS-AIDS è illustrato dopo la Tabella 4.

Tabella 1. Eritrodisestesia palmo-plantare

	Settimane dopo la dose precedente di Celdoxome pegylated liposomal		
Grado di tossicità alla valutazione attuale	4 settimane	5 settimane	6 settimane
Grado 1 (eritema lieve, tumefazione o desquamazione che non interferiscono con le attività giornaliere)	Riprendere la somministrazione a meno che il paziente non abbia precedentemente manifestato una tossicità cutanea di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	Riprendere la somministrazione 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 tumefazione 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 (eruzione cutanea con vescicole, ulcerazione o tumefazione 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 od ospedalizzazione)	Attendere un'altra settimana	Attendere un'altra settimana	Sospendere definitivamente il trattamento

Tabella 2. Stomatite

	Settimane dopo la dose precedente di Celdoxome pegylated liposomal		
Grado di tossicità secondo il grado attuale di valutazione	4 Settimane	5 Settimane	6 Settimane
Grado 1 (ulcere indolori, eritema o lieve irritazione)	Riprendere la somministrazione a meno che il paziente non abbia precedentemente manifestato una stomatite di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	Riprendere la somministrazione 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 ad 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 (conta assoluta dei neutrofili – ANC - o piastrine) - gestione delle pazienti con cancro della mammella o cancro dell'ovaio

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 ANC \geq 1 500 e le piastrine \geq 75 000; riprendere la somministrazione senza riduzione della dose.
Grado 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Attendere fino a ANC \geq 1 500 e le piastrine \geq 75 000; riprendere la somministrazione senza riduzione della dose.
Grado 4	< 500	< 25 000	Attendere fino a ANC \geq 1 500 e le piastrine \geq 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 Celdoxome pegylated liposomal in associazione a bortezomib che sviluppano EPP o stomatite, la dose di Celdoxome pegylated liposomal deve essere modificata come descritto rispettivamente 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 Celdoxome pegylated liposomal e bortezomib in terapia di associazione. 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 associazione celdoxome pegylated liposomal + bortezomib - pazienti con mieloma multiplo

Condizioni del paziente	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Febbre \geq 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	Non somministrare questo ciclo se prima del giorno 4; se dopo il giorno 4, ridurre la dose successiva del 25 % nei	Non somministrare; se 2 o più dosi non vengono somministrate in un ciclo, ridurre la dose del 25 % nei

ANC < 500/mm ³	cicli seguenti se bortezomib viene ridotto a causa di tossicità ematologica.*	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 della dose.	Vedere RCP di bortezomib.

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

Nei pazienti con KS-AIDS trattati con Celdoxome pegylated liposomal la tossicità ematologica può richiedere la riduzione della dose o la sospensione o la posticipazione del trattamento. Il trattamento con doxorubicina liposomiale deve essere sospeso temporaneamente nei pazienti quando la conta assoluta dei neutrofili è < 1 000/mm³ e/o la conta delle piastrine è < 50 000/mm³. 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/mm³.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale, 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 Celdoxome pegylated liposomal in pazienti con funzionalità epatica compromessa deve essere ridotto sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici sul cancro della mammella e sul cancro dell'ovaio, 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 %, può essere portata al dosaggio pieno al secondo ciclo; se la prima dose è stata ridotta del 50 %, può essere portata al 75 % del dosaggio pieno al secondo ciclo. Se tollerato, il dosaggio può essere aumentato al dosaggio pieno ai cicli successivi. Celdoxome pegylated liposomal 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 Celdoxome pegylated liposomal, la funzionalità epatica deve essere valutata con test clinici di laboratorio convenzionali come ALT/AST, fosfatasi alcalina e bilirubina.

Pazienti con compromissione renale

Poiché 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 doxorubicina liposomiale 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 Celdoxome pegylated liposomal in pazienti sottoposti a splenectomia, il trattamento con Celdoxome pegylated liposomal non è raccomandato.

Pazienti pediatrici

L'esperienza nei bambini è limitata. Celdoxome pegylated liposomal 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 Celdoxome pegylated liposomal.

Modo di somministrazione

Celdoxome pegylated liposomal deve essere somministrato come infusione endovenosa. Per ulteriori istruzioni sulla preparazione e precauzioni particolari per la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal non deve essere somministrato come iniezione in bolo o dispersione non diluita. Si raccomanda di collegare la linea di infusione contenente Celdoxome pegylated liposomal all'ingresso laterale di un'infusione endovenosa di soluzione glucosata 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 devono essere utilizzati filtri in linea. Celdoxome pegylated liposomal non deve essere somministrato per via intramuscolare o per via sottocutanea (vedere paragrafo 6.6).

Per dosi < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal deve essere diluito in 250 mL di soluzione glucosata al 5 % (50 mg/mL) per infusione endovenosa.

Per dosi ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal deve essere diluito in 500 mL di soluzione glucosata al 5 % (50 mg/mL) per infusione endovenosa.

Cancro della mammella/cancro dell'ovaio/mieloma multiplo

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

In quei pazienti che manifestano una reazione legata all'infusione, la modalità di infusione deve essere modificata come segue:

il 5 % della dose totale deve essere somministrato 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 Celdoxome pegylated liposomal deve essere diluita in 250 mL di soluzione glucosata al 5 % (50 mg/mL) per infusione endovenosa e somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle arachidi o alla soia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal 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 d'impiego

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

Tossicità cardiaca

Si raccomanda di sottoporre regolarmente tutti i pazienti trattati con doxorubicina liposomiale 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 doxorubicina liposomiale. Tuttavia, la riduzione del complesso QRS è considerato il segno più indicativo di tossicità cardiaca. Se si verifica questa alterazione, deve essere presa in considerazione la biopsia endomiocardica, test decisivo di danno miocardico da antraciclina.

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

I test di valutazione e i metodi sopra descritti riguardanti il monitoraggio della performance cardiaca durante la terapia con antraciclina 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 doxorubicina liposomiale, il beneficio di continuare la terapia deve essere attentamente valutato rispetto al rischio di una lesione miocardica.

I pazienti con malattie cardiache che necessitano di trattamento devono essere trattati con doxorubicina liposomiale solo quando il beneficio sia maggiore del rischio.

Occorre prestare cautela in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa in trattamento con doxorubicina liposomiale.

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 della prosecuzione 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, , senza essere preceduta da variazioni dell'elettrocardiogramma, anche parecchie settimane dopo la sospensione del trattamento.

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 cancro della mammella che dell'ovaio (50 mg/m²) è simile a quello di 20 mg/m² in pazienti con KS-AIDS (vedere paragrafo 4.8).

Mielosoppressione

Molti pazienti trattati con doxorubicina liposomiale presentano una mielosoppressione di base dovuta a diversi fattori quali la preesistente infezione da HIV o i numerosi medicinali concomitanti o precedenti, o tumori che coinvolgono il midollo osseo. Nello studio principale (*pivotal*) condotto in pazienti con cancro dell'ovaio 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 doxorubicina liposomiale verso topotecan, l'incidenza della sepsi correlata al trattamento è stata sostanzialmente inferiore nel gruppo di pazienti con cancro dell'ovaio trattate con doxorubicina liposomiale rispetto al gruppo in trattamento con topotecan. Una simile bassa incidenza di mielosoppressione è stata notata in pazienti con cancro della mammella metastatico in trattamento con doxorubicina liposomiale in uno studio clinico di prima linea. In contrasto con l'esperienza nelle pazienti con cancro della mammella o dell'ovaio, 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 doxorubicina liposomiale, e per lo meno prima di ogni dose di doxorubicina liposomiale.

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

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

Tumori ematologici maligni 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 (più di un anno) a doxorubicina liposomiale o in coloro che hanno ricevuto una dose cumulativa di doxorubicina liposomiale superiore a 720 mg/m². I casi di neoplasie orali secondarie sono stati diagnosticati sia durante il trattamento con doxorubicina liposomiale 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 Celdoxome pegylated liposomal, possono verificarsi reazioni associate 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, eruzione orticarioide, dolore al torace, febbre, ipertensione, tachicardia, prurito, sudorazione, respiro affannoso, edema facciale, brividi, dolore al dorso, senso di costrizione al torace e alla gola e/o ipotensione. Molto raramente, sono state osservate convulsioni come reazione all'infusione.

Normalmente una sospensione temporanea dell'infusione risolve questi sintomi senza ulteriori interventi terapeutici. Tuttavia, i medicinali 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 associate all'infusione raramente si ripresentano dopo il primo ciclo di trattamento. Per minimizzare il rischio di reazioni associate all'infusione, la dose iniziale deve essere somministrata ad una velocità di infusione non superiore a 1 mg/minuto (vedere paragrafo 4.2).

Eritrodisestesia palmo-plantare (EPP)

L'EPP è caratterizzata da eruzioni cutanee maculari arrossate e dolorose. Nei pazienti che manifestano questo evento, esso viene osservato generalmente dopo due o tre cicli di trattamento. Un miglioramento si verifica normalmente entro 1-2 settimane e, in alcuni casi, può richiedere fino a

4 settimane o più per una completa risoluzione. Piridossina alla dose di 50-150 mg al giorno e corticosteroidi sono stati usati per la profilassi e il trattamento dell'EPP, tuttavia queste terapie non sono state valutate in studi clinici di fase 3. Altre strategie per prevenire e trattare l'EPP includono: mantenere freschi mani e piedi esponendoli ad acqua fredda (maniluvi/pediluvi, bagni in vasca o nuoto), evitare calore eccessivo/acqua troppo calda e costrizioni (calze, guanti o scarpe stretti). L'EPP sembra essere primariamente associata alla dose assunta e può essere ridotta allungando l'intervallo posologico di 1-2 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, in alcuni pazienti questa reazione può essere grave e debilitante e può richiedere la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)

La malattia polmonare interstiziale (ILD), che può avere un esordio acuto, è stata osservata in pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata, inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti manifestano un peggioramento dei sintomi respiratori come dispnea, tosse secca e febbre, il trattamento con Celdoxome pegylated liposomal deve essere interrotto e il paziente deve essere prontamente esaminato. Se l'ILD è confermata, Celdoxome pegylated liposomal deve essere interrotto e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

Stravasato

Sebbene la necrosi locale da stravasato sia stata segnalata molto raramente, Celdoxome pegylated liposomal è considerato un irritante. Studi condotti sugli animali indicano che la somministrazione di doxorubicina cloridrato in formulazione liposomiale riduce il potenziale di lesioni da stravasato. In presenza di segni e sintomi da stravasato (per es. dolore pungente, eritema), l'infusione deve essere interrotta immediatamente, e deve essere ripresa in una vena diversa. L'applicazione di ghiaccio sul sito di stravasato per circa 30 minuti potrebbe essere utile per alleviare la reazione locale. Celdoxome pegylated liposomal non deve essere somministrato per via intramuscolare o per via sottocutanea.

Pazienti diabetici

Va considerato che ogni flaconcino di Celdoxome pegylated liposomal contiene saccarosio e viene somministrato mediante una soluzione glucosata al 5 % (50 mg/mL) per infusione.

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non è stato eseguito alcuno studio formale di interazione tra altre specialità medicinali e doxorubicina liposomiale, sebbene siano stati condotti studi di fase II di associazione con agenti chemioterapici convenzionali in pazienti con tumori maligni ginecologici. Occorre prestare attenzione nell'utilizzo concomitante di medicinali che notoriamente interagiscono con doxorubicina cloridrato standard. Celdoxome pegylated liposomal, 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 cancro della mammella e dell'ovaio) 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-mercaptopurina. Si deve usare cautela con la somministrazione concomitante di altri agenti citotossici, in particolare agenti mielotossici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate di evitare la gravidanza sia quando esse o il loro partner sono in trattamento con Celdoxome pegylated liposomal sia nei sei mesi successivi la fine della terapia con Celdoxome pegylated liposomal (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

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

Allattamento

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

Doxorubicina cloridrato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, gli studi clinici finora condotti indicano che capogiri e sonnolenza sono stati associati non frequentemente (< 5 %) alla somministrazione di doxorubicina cloridrato. I pazienti che lamentano tali effetti devono evitare di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti (≥ 20 %) sono state neutropenia, nausea, leucopenia, anemia e stanchezza.

Le reazioni avverse severe (reazioni avverse di grado 3/4 manifestatesi in ≥ 2 % dei pazienti) sono state neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, stomatite, stanchezza, diarrea, vomito, nausea, piressia, dispnea e infezione polmonare. Le reazioni avverse severe meno frequentemente segnalate hanno incluso polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, dolore addominale, infezione da citomegalovirus inclusa corioretinite da Cytomegalovirus, astenia, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, embolia polmonare, tromboflebite, trombosi venosa, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 5 riassume le reazioni avverse al medicinale manifestatesi nei pazienti che hanno ricevuto Celdoxome pegylated liposomal considerando 4 231 pazienti trattati per cancro della mammella, cancro dell'ovaio, mieloma multiplo e Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS. Sono riportate anche le reazioni avverse nella fase successiva all'immissione in commercio, come indicato da "b". Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$); molto raro ($< 1/10 000$) e non nota (la frequenza non

può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, dove rilevante, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 5. Reazioni avverse nei pazienti trattati con Celdoxome pegylated liposomal

Classificazione per sistemi e organi	Tutti i gradi di frequenza	Reazione avversa al farmaco
Infezioni ed infestazioni	Comune	Sepsi
		Infezione polmonare
		Polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infezione da citomegalovirus inclusa corioretinite da Citomegalovirus
		Infezione da complesso <i>Mycobacterium avium</i>
		Candidiasi
		Herpes zoster
		Infezione delle vie urinarie
		Infezione
		Infezione delle vie respiratorie superiori
		Candidiasi
		Follicolite
		Faringite
		Nasofaringite
	Non comune	Herpes simplex
	Infezione fungina	
Raro	Infezioni opportunistiche (inclusi <i>Aspergillus</i> , <i>Istoplasma</i> , <i>Isozona</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Stafilococco</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tubercolosi</i>) ^a	
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	Non nota	Leucemia mieloide acuta ^b
		Sindrome mielodisplastica ^b
		Tumore orale ^b
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia
		Neutropenia
		Linfopenia
		Anemia (inclusa anemia ipocromica)
	Comune	Trombocitopenia
		Neutropenia febbrile
	Non comune	Pancitopenia
		Piastrinosi
	Raro	Insufficienza midollare
	Disturbi del sistema immunitario	Non comune
Reazione anafilattica		
Raro		Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto
	Comune	Cachessia
		Disidratazione
		Ipokaliemia
		Iponatremia
		Ipocalcemia
	Non comune	Iperkaliemia
		Ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Stato confusionale
		Ansia

		Depressione
		Insomnia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia periferica
		Neuropatia sensitiva periferica
		Nevralgia
		Parestesia
		Ipoestesia
		Disgeusia
		Cefalea
		Letargia
		Capogiro
	Non comune	Polineuropatia
		Convulsione
		Sincope
		Disestesia
Sonnolenza		
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite
	Non comune	Visione offuscata
		Lacrimazione aumentata
Raro	Retinite	
Patologie cardiache ^a	Comune	Tachicardia
	Non comune	Palpitazioni
		Arresto cardiaco
		Insufficienza cardiaca
		Insufficienza cardiaca congestizia
		Cardiomiopatia
		Cardiotossicità
	Raro	Aritmia ventricolare
		Blocco di branca destra
		Disturbo di conduzione
		Blocco atrioventricolare
Cianosi		
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
		Ipotensione
		Rossore
	Non comune	Embolia polmonare
		Necrosi in sede di infusione (incluse necrosi di tessuto molle e necrosi cutanea)
		Flebite
		Ipotensione ortostatica
	Raro	Tromboflebite
		Trombosi venosa
		Vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
		Dispnea da sforzo
		Epistassi
		Tosse
	Non comune	Asma
		Fastidio al torace
	Raro	Tensione della gola
Non nota	Malattia polmonare interstiziale	
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Stomatite
		Nausea
		Vomito
		Diarrea

		Stipsi
	Comune	Gastrite
		Stomatite aftosa
		Ulcerazione della bocca
		Dispepsia
		Disfagia
		Esofagite
		Dolore addominale
		Dolore addominale superiore
		Dolore orale
		Bocca secca
		Non comune
	Gengivite	
	Raro	Glossite
		Ulcerazione delle labbra
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eritrodisestesia palmo-plantare ^a
		Eruzione cutanea (inclusa eritematosa, maculo-papulare e papulare)
		Alopecia
	Comune	Esfoliazione cutanea
		Vescicola
		Cute secca
		Eritema
		Prurito
		Iperidrosi
		Iperpigmentazione cutanea
	Non comune	Dermatite
		Dermatite esfoliativa
		Acne
		Ulcera cutanea
		Dermatite allergica
		Orticaria
		Alterazione del colore della pelle
		Petecchie
		Disturbo della pigmentazione
	Patologia delle unghie	
Raro	Necrolisi epidermica tossica	
	Eritema multiforme	
	Dermatite bollosa	
	Cheratosi lichenoidale	
Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson ^b	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico (inclusi dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore dorsale e dolore a un arto)
	Comune	Spasmi muscolari
		Mialgia
		Artralgia
Non comune	Dolore osseo	
Non comune	Debolezza muscolare	
Patologie renali e urinarie	Comune	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo	Non comune	Dolore mammario
	Raro	Infezione della vagina
		Eritema dello scroto
Patologie	Molto comune	Piressia

generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
		Reazione correlata all'infusione
		Dolore
		Dolore toracico
		Malattia simil-influenzale
		Brividi
		Infiammazione della mucosa
		Astenia
		Malessere
		Edema
	Edema periferico	
	Non comune	Stravaso in sede di somministrazione
		Reazione in sede di iniezione
Edema della faccia		
Ipertermia		
Raro	Patologia della tonaca mucosa	
Esami diagnostici	Comune	Peso diminuito
	Non comune	Frazione di eiezione ridotta
	Raro	Prova di funzionalità epatica anormale (incluse bilirubina ematica aumentata, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata)
		Creatina ematica aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Fenomeno del richiamo da radiazioni ^a

^a Vedere “Descrizione di reazioni avverse selezionate”

^b Reazione avversa successiva all'immissione in commercio

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eritrodisestesia palmo-plantare

Il più comune effetto indesiderato riportato negli studi clinici condotti sul cancro della mammella/cancro dell'ovaio è stato l'eritrodisestesia palmo-plantare (EPP). L'incidenza globale dell'EPP segnalata è stata del 41,3 % e del 51,1 % rispettivamente negli studi sul cancro dell'ovaio e in quelli sul cancro della mammella. Tali effetti sono stati per lo più lievi, con casi severi (grado 3) segnalati nel 16,3 % e nel 19,6 % dei pazienti. L'incidenza dei casi riportati come potenzialmente letali (grado 4) è stata < 1 %. Raramente, l'EPP ha portato alla sospensione permanente del trattamento (1,9 e 10,8 %). Casi di EPP sono stati riportati nel 16 % dei pazienti con mieloma multiplo trattati con Celdoxome pegylated liposomal in associazione a bortezomib. EPP di grado 3 è stata riportata nel 5 % dei pazienti. Non sono stati riportati casi di grado 4. La percentuale di EPP è stata sostanzialmente minore nella popolazione con KS-AIDS (1,3 % di ogni grado, 0,4 % EPP di grado 3, nessuna EPP di grado 4). Vedere paragrafo 4.4.

Infezioni opportunistiche

Effetti indesiderati di tipo respiratorio si sono manifestati comunemente negli studi clinici su doxorubicina liposomiale e possono essere associati alle infezioni opportunistiche (IO) nella popolazione affetta da AIDS. Infezioni opportunistiche si sono manifestate in pazienti affetti da KS dopo la somministrazione di doxorubicina liposomiale e vengono osservate frequentemente nei pazienti affetti da immunodeficienza indotta da HIV. Le IO più frequentemente osservate negli studi clinici sono state candidiasi, citomegalovirus, herpes simplex, polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e da complesso *Mycobacterium avium*.

Tossicità cardiaca

La terapia con doxorubicina a dosi cumulative 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 (CHF). Nove biopsie endomiocardiche su dieci, effettuate su pazienti con KS-AIDS e trattati con dosi cumulative di doxorubicina liposomiale superiori a 460 mg/m^2 , non hanno evidenziato alcuna cardiomiopatia indotta da antracicline. La dose raccomandata di Celdoxome pegylated liposomal nei pazienti con KS-AIDS è di 20 mg/m^2 ogni due - tre settimane. La dose cumulativa alla quale la cardiotoxicità dovrebbe diventare un rischio per questi pazienti con KS-AIDS ($> 400 \text{ mg/m}^2$) richiederebbe oltre 20 cicli di terapia con Celdoxome pegylated liposomal, in un periodo di 40-60 settimane.

Inoltre, sono stati sottoposti a biopsia endomiocardica 8 pazienti con tumore solido trattati con dosi cumulative di antraciclina di $509 \text{ mg/m}^2 - 1680 \text{ mg/m}^2$. 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 %) pazienti randomizzati (10 trattati con doxorubicina liposomiale ad una dose di 50 mg/m^2 /ogni 4 settimane rispetto a 48 pazienti trattati con doxorubicina ad una dose di 60 mg/m^2 /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 (più bassa del limite inferiore della norma). Nessuno dei 10 pazienti trattati con doxorubicina liposomiale che, sulla base dei valori di LVEF, presentavano tossicità cardiaca, ha sviluppato segni e sintomi caratteristici di CHF. Contrariamente, 10 dei 48 pazienti 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 cancro della mammella e cancro dell'ovaio, trattati con una dose di 50 mg/m^2 /ciclo con dosi cumulative di antraciclina per l'intera durata di vita fino a 1532 mg/m^2 , l'incidenza di disfunzioni cardiache clinicamente significative è stata bassa. Dei 418 pazienti trattati con 50 mg/m^2 /ciclo di doxorubicina liposomiale e monitorati per la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) prima del trattamento ed almeno una volta durante il follow-up tramite scansione MUGA, 88 hanno ricevuto una dose cumulativa di antraciclina $> 400 \text{ mg/m}^2$, 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 della 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/m^2) ha sospeso il trattamento a causa di sintomi clinici di insufficienza cardiaca congestizia.

Fenomeno del richiamo da radiazioni

Con la somministrazione di doxorubicina liposomiale si può verificare con frequenza non comune la ricomparsa di reazioni cutanee dovute ad una precedente radioterapia.

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: antibiotici citotossici e sostanze correlate, antracicline e sostanze correlate, codice ATC: L01DB01.

Meccanismo d'azione

Il principio attivo di Celdoxome pegylated liposomal è doxorubicina cloridrato, un antibiotico citotossico del gruppo delle antracicline ottenuto dallo *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. L'esatto meccanismo dell'attività antitumorale di 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 di antraciclina tra le coppie adiacenti di basi della doppia elica del DNA, che ne impedisce lo svolgimento per la replicazione.

Efficacia e sicurezza clinica

È stato completato uno studio randomizzato di fase III che poneva a confronto doxorubicina liposomiale vs. doxorubicina che ha coinvolto 509 pazienti con cancro della mammella metastatico. È stato raggiunto l'obiettivo specificato nel protocollo di dimostrare la non inferiorità di doxorubicina liposomiale 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 % intervallo di confidenza (CI) per HR = 0,82 – 1,22). Quando è stato aggiustato per le variabili prognostiche, l'HR del trattamento per la PFS è risultato coerente con 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 doxorubicina liposomiale rispetto a doxorubicina (HR = 3,16, $p < 0,001$). A dosi cumulative superiori a 450 mg/m² non si sono verificati eventi cardiaci con doxorubicina liposomiale.

È stato completato uno studio comparativo di fase III di doxorubicina liposomiale verso topotecan in 474 pazienti con cancro dell'ovaio epiteliale nelle quali era fallito il trattamento di prima linea con chemioterapia a base di platino. È stato registrato un beneficio nella sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) delle pazienti trattate con doxorubicina liposomiale 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 doxorubicina liposomiale, 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 doxorubicina liposomiale, 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 doxorubicina liposomiale, 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 la cui malattia non era progredita 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 doxorubicina liposomiale + bortezomib verso bortezomib in monoterapia. È stato evidenziato un miglioramento significativo nell'endpoint primario, il tempo alla progressione (TTP, *time to progression*), nei pazienti trattati con la terapia di associazione doxorubicina liposomiale + 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 doxorubicina liposomiale + 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 doxorubicina liposomiale + 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 associazione con doxorubicina liposomiale + bortezomib.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Celdoxome pegylated liposomal è una formulazione liposomiale, pegilata, che permane a lungo in circolo, di doxorubicina cloridrato. I liposomi pegilati contengono segmenti del polimero idrofilo metossipoli-etilen glicole (MPEG) legati sulla 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 Celdoxome pegylated liposomal 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 agiscono in combinazione per mantenere doxorubicina cloridrato incapsulata durante il periodo in cui il liposoma permane in circolazione.

Le farmacocinetiche plasmatiche di doxorubicina cloridrato liposomiale nell'uomo differiscono significativamente da quelle riportate in letteratura per le preparazioni standard di doxorubicina cloridrato. Alle dosi più basse ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$) doxorubicina cloridrato liposomiale è caratterizzata da una farmacocinetica lineare. Nell'intervallo compreso tra 10 mg/m^2 e 60 mg/m^2 doxorubicina cloridrato liposomiale è caratterizzata da una farmacocinetica non lineare. Doxorubicina cloridrato standard mostra una notevole distribuzione tissutale (volume di distribuzione da 700 a $1\ 100 \text{ L/m}^2$) e una clearance di eliminazione rapida (da 24 a 73 L/h/m^2). Il profilo farmacocinetico di doxorubicina cloridrato liposomiale indica, invece, che essa rimane confinata principalmente all'interno del volume plasmatico e che la clearance di doxorubicina dal sangue dipende dal trasportatore liposomiale. La disponibilità di doxorubicina inizia dopo lo stravasamento dei liposomi e il loro ingresso nel compartimento tissutale.

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

Celdoxome pegylated liposomal non deve essere utilizzato in maniera intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

Farmacocinetica di popolazione

La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale è stata valutata in 120 pazienti provenienti da 10 differenti studi clinici utilizzando l'approccio della farmacocinetica di popolazione. La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale 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 Michaelis-Menten. La clearance intrinseca media di doxorubicina liposomiale 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 era di 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 cancro della mammella

La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale determinata in 18 pazienti con cancro della mammella 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 0,008-0,027 L/h/m²), il volume medio centrale 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 45,2 - 98,5 ore).

Pazienti con cancro dell'ovaio

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

Pazienti con KS-AIDS

La farmacocinetica plasmatica di doxorubicina liposomiale 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 doxorubicina liposomiale (primariamente rappresentanti 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 6.

Tabella 6. Parametri farmacocinetici in pazienti con KS-AIDS trattati con doxorubicina liposomiale

Parametro	Media ± errore standard
	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 ± 1,4
λ ₂ emivita (ore)	55,0 ± 4,8

* Misurata al termine di una infusione di 30 minuti

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Cardiotossicità

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

Tossicità cutanea

In studi condotti dopo somministrazione ripetuta di doxorubicina liposomiale su ratti e cani, sono state osservate gravi infiammazioni a livello del derma e formazioni ulcerose a dosi clinicamente rilevanti. 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 eritrodissesi palmoplantare, sono state osservate anche in pazienti dopo infusione endovenosa a lungo termine (vedere paragrafo 4.8).

Risposta anafilattoide

Durante gli studi di tossicologia a 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 severa, è stata riscontrata in cani trattati con doxorubicina liposomiale 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, i quali hanno recuperato rapidamente dopo sospensione del trattamento.

Tossicità locale

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

Mutagenicità e cancerogenicità

Sebbene non siano stati condotti studi con doxorubicina liposomiale, doxorubicina cloridrato, componente farmacologicamente attivo di Celdoxome pegylated liposomal, è mutagena e cancerogena. I liposomi placebo pegilati non sono né mutageni né genotossici.

Tossicità riproduttiva

Doxorubicina liposomiale 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 seminiferi e un marcato calo della spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

Nefrotossicità

Uno studio ha mostrato che un'unica somministrazione endovenosa di doxorubicina liposomiale 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 cloridrato in ratti e conigli. Poiché una valutazione globale sui pazienti dei dati di sicurezza successivi alla commercializzazione di doxorubicina liposomiale non ha suggerito una tendenza significativa di

doxorubicina liposomiale 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

N-(carbonil-metossipoli-etilenglicole-2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina sale di sodio (MPEG-DSPE)

Fosfatidilcolina idrogenata (di soia) (HSPC)

Colest-5-en-3 β -olo

Ammonio solfato

Saccarosio

Istidina

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

18 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 conservata a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura rimovibile in alluminio e PP contenente un volume di 10 mL (20 mg) o 25 mL (50 mg).

Confezione

1 flaconcino

10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare il prodotto se sono presenti precipitato o altri tipi di particelle.

La dispersione di Celdoxome pegylated liposomal deve essere maneggiata con cautela. È necessario l'uso di guanti. Se Celdoxome pegylated liposomal viene a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone. Celdoxome pegylated liposomal deve essere maneggiato ed eliminato nel rispetto delle normali precauzioni utilizzate per altri farmaci antitumorali in accordo alle normative locali.

La dose di Celdoxome pegylated liposomal da somministrare deve essere determinata a seconda della dose consigliata e della superficie corporea del paziente. Il volume corretto di Celdoxome pegylated liposomal deve essere prelevato mediante siringa sterile. Occorre operare in condizioni rigorosamente asettiche, in quanto Celdoxome pegylated liposomal non contiene né conservanti né agenti batteriostatici. Prima della somministrazione, la dose corretta di Celdoxome pegylated liposomal deve essere diluita in soluzione glucosata al 5 % (50 mg/mL) per infusione endovenosa. Per dosi < 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal deve essere diluito in 250 mL e per dosi ≥ 90 mg Celdoxome pegylated liposomal deve essere diluito in 500 mL. Questo volume può essere somministrato nell'arco di 60 o 90 minuti, come specificato nel 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 Celdoxome pegylated liposomal.

Si raccomanda di collegare la linea di infusione contenente Celdoxome pegylated liposomal 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.

I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Olanda

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Germania

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).