

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caelyx 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de Caelyx contiene 2 mg de doxorubicina clorhidrato en una formulación liposomal pegilada.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

La suspensión es estéril, translúcida y roja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Caelyx está indicado:

- En monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- Para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.
- En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo.
- Para el tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK) asociado con SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD₄ (< 200 linfocitos CD₄/mm³) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral. Caelyx se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, la quimioterapia sistémica de combinación previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina).

4.2 Posología y forma de administración

Caelyx sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo titulado especializado en la administración de agentes citotóxicos.

Caelyx presenta unas propiedades farmacocinéticas particulares por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Posología

Cáncer de mama/Cáncer de ovario

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

Mieloma múltiple

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

SK asociado con SIDA

Caelyx se administra por vía intravenosa a 20 mg/m² cada dos a tres semanas. Evitar intervalos de tiempo menores a 10 días ya que no se pueden excluir ni la acumulación del medicamento ni el incremento de toxicidad. Con el fin de alcanzar una respuesta terapéutica se recomienda tratar a los pacientes durante dos a tres meses. Continuar el tratamiento según sea necesario para mantener la respuesta terapéutica.

Para todos los pacientes

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

Pautas para la modificación de la dosis de Caelyx

Para manejar acontecimientos adversos como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatitis o toxicidad hematológica, la dosis puede reducirse o espaciarse. En las tablas que se muestran a continuación se proporcionan las normas de modificación de la dosis de Caelyx en función de estos efectos adversos. El grado de toxicidad en estas tablas se basa en los Criterios de Toxicidad Común del National Cancer Institute (CTC-NCI).

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

La tabla para la toxicidad hematológica (Tabla 3) proporciona la pauta seguida para el ajuste de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama o de ovario solamente. El ajuste de dosis en pacientes con SK-SIDA se describe en la sección 4.8.

Tabla 1. Eritrodisestesia palmo – plantar

| Grado de toxicidad en la valoración actual | Semana después a la dosis previa de Caelyx | | |
|---|--|--|--|
| | Semana 4 | Semana 5 | Semana 6 |
| Grado 1 (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfiera con las actividades diarias) | Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional | Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional | Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas |

| | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que interfiera, pero que no imposibilite las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro) | Esperar una semana adicional | Esperar una semana adicional | Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas |
| Grado 3 (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiera al caminar o con las actividades diarias normales; no poder llevar la ropa habitual) | Esperar una semana adicional | Esperar una semana adicional | Retirada del tratamiento del paciente |
| Grado 4 (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración u hospitalización) | Esperar una semana adicional | Esperar una semana adicional | Retirada del tratamiento del paciente |

Tabla 2. Estomatitis

| Grado de toxicidad en la valoración actual | Semana después a la dosis previa de Caelyx | | |
|--|--|--|--|
| | Semana 4 | Semana 5 | Semana 6 |
| Grado 1 (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve) | Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional | Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional | Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico |
| Grado 2 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer) | Esperar una semana adicional | Esperar una semana adicional | Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico |
| Grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer) | Esperar una semana adicional | Esperar una semana adicional | Retirada del tratamiento del paciente |

| | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Grado 4 (requiere mantenimiento parenteral o enteral) | Esperar una semana adicional | Esperar una semana adicional | Retirada del tratamiento del paciente |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|

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

| GRADO | Recuento absoluto de neutrófilos | PLAQUETAS | MODIFICACIÓN |
|----------------|---|-------------------|--|
| Grado 1 | 1.500 – 1.900 | 75.000 – 150.000 | Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis. |
| Grado 2 | 1.000 – < 1.500 | 50.000 – < 75.000 | Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos \geq 1.500 y las plaquetas \geq 75.000; volver a administrar la dosis sin reducción de dosis. |
| Grado 3 | 500 – < 1.000 | 25.000 – < 50.000 | Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos \geq 1.500 y las plaquetas \geq 75.000; volver a administrar la dosis sin reducción de dosis. |
| Grado 4 | < 500 | < 25.000 | Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos \geq 1.500 y las plaquetas \geq 75.000; disminuir la dosis en un 25 % o continuar la dosis completa con la ayuda de factor de crecimiento. |

En los pacientes con mieloma múltiple tratados con Caelyx en combinación con bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de Caelyx se debe modificar tal y como se describe en las Tablas 1 y 2 anteriores, respectivamente. La Tabla 4 que figura a continuación incluye la posología que se siguió en otras modificaciones de dosis durante el ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que recibían el tratamiento combinado de Caelyx y bortezomib. Para obtener una información más detallada sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de bortezomib.

Tabla 4. Ajustes posológicos durante el tratamiento combinado con Caelyx y bortezomib - pacientes con mieloma múltiple

| Estado del paciente | Caelyx | Bortezomib |
|---|--|--|
| Fiebre \geq 38°C y Recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/mm ³ | Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4, reducir la siguiente dosis en un 25 %. | Reducir la siguiente dosis en un 25 %. |
| En cualquier día de administración de medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario < 25.000/mm ³ Hemoglobina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm ³ | Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4 reducir la siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de bortezomib por toxicidad hematológica.* | No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis en un ciclo, reducir la dosis en un 25 % en los siguientes ciclos. |

| | | |
|---|---|--|
| Toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 relacionada con el medicamento | No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir la dosis en un 25 % todas las dosis posteriores. | No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25 %. |
| Dolor neuropático o neuropatía periférica | No se requieren ajustes posológicos. | Ver la Ficha Técnica o el Resumen de las Características del Producto de bortezomib. |

* para mayor información sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver la Ficha Técnica o el Resumen de las Características del Producto de bortezomib

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Caelyx determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de Caelyx en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse en base a la experiencia de los programas de ensayo clínico en mama y ovario de la siguiente forma: si al iniciar la terapia la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25 %. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50 %. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25 % en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50 % en la primera dosis, aumentar hasta el 75 % de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Caelyx se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta 4 veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de Caelyx, evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Insuficiencia renal

Como la doxorubicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, no se debería requerir una modificación de la dosis. Los datos de farmacocinética poblacional (en el intervalo de aclaramiento de creatinina ensayado de 30 - 156 ml/min) demuestran que el aclaramiento de Caelyx no se ve influenciado por la función renal. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml/min.

Pacientes con SK asociado a SIDA con esplenectomía

Debido a que no hay experiencia con Caelyx en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con Caelyx.

Población pediátrica

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

Edad avanzada

El análisis basado en la población demuestra que la edad en el intervalo ensayado (21 – 75 años) no altera significativamente la farmacocinética de Caelyx.

Forma de administración

Caelyx se administra en forma de perfusión intravenosa. Para más instrucciones sobre la preparación y precauciones especiales de manipulación ver la sección 6.6.

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

Para dosis < 90 mg: diluir Caelyx en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Para dosis ≥ 90 mg: diluir Caelyx en 500 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Cáncer de mama/Cáncer de ovario/Mieloma múltiple

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

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

el 5 % de la dosis total se debe perfundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de perfusión se puede entonces doblar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la perfusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de perfusión total de 90 minutos.

SK asociado a SIDA

La dosis de Caelyx se diluye en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) y se administra mediante perfusión intravenosa de 30 minutos.

4.3 Contraindicaciones

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

No debe utilizarse Caelyx para tratar SK-SIDA que puede ser tratado eficazmente con terapia local o interferón-alfa sistémico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y regímenes posológicos, Caelyx no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Toxicidad cardíaca

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

Métodos más específicos que el ECG para la evaluación y monitorización de las funciones cardíacas son la medida de la fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (MUGA). Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con Caelyx y deben repetirse periódicamente durante el tratamiento. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Caelyx que exceda de una dosis de antraciclina acumulada de por vida de 450 mg/m².

Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización de la función cardíaca durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyección ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si el resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con Caelyx se debe sopesar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

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

Proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban Caelyx.

Siempre que se sospeche una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de eyección ventricular izquierda haya disminuido sustancialmente con respecto a los valores previos al tratamiento y/o la fracción de eyección ventricular izquierda sea menor a un valor pronósticamente relevante (por ejemplo, < 45 %), se puede considerar la práctica de una biopsia endomiocárdica y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de desarrollar un daño cardíaco irreversible.

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

Se deberá tener precaución con los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas. La dosis total de doxorubicina clorhidrato también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como otras antraciclinas/antraquinonas o por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m² en pacientes con irradiación mediastínica previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

El perfil de seguridad cardíaco para el régimen posológico recomendado para ambos cánceres de mama y de ovario (50 mg/m²) es similar al perfil de 20 mg/m² en pacientes con SK-SIDA (ver sección 4.8).

Mielosupresión

Muchos pacientes tratados con Caelyx presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad VIH preexistente o numerosos tratamientos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea. En el ensayo principal en pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50 mg/m², la mielosupresión fue generalmente de leve a moderada, reversible, y no se asoció con episodios de infección neutropénica o sepsis. Además, en un ensayo clínico controlado de Caelyx frente a topotecan, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en los pacientes con cáncer de ovario tratados con Caelyx que en el grupo de tratamiento con topotecan. En pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron Caelyx en un ensayo clínico de primera línea se observó una baja incidencia similar de mielosupresión. A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de mama o de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de dosis parece ser la mielosupresión (ver sección 4.8). Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberán llevar a cabo recuentos sanguíneos periódicos frecuentemente durante el transcurso del tratamiento con Caelyx y como mínimo, antes de cada dosis de Caelyx.

La mielosupresión grave persistente, puede producir superinfección o hemorragia.

En estudios clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente al régimen bleomicina/vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con Caelyx. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Neoplasias hematológicas secundarias

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de provocar alteración del ADN, se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con doxorubicina.

Neoplasias orales secundarias

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

Reacciones asociadas a la perfusión

A los pocos minutos de iniciar la perfusión de Caelyx pueden producirse reacciones a la perfusión graves y a veces con amenaza para la vida, de tipo alérgico o anafilactoide, con síntomas que incluyen asma, enrojecimiento facial, urticaria, dolor torácico, fiebre, hipertensión, taquicardia, prurito, sudoración, dificultad al respirar, edema facial, escalofríos, dolor lumbar, opresión en el pecho y garganta e/o hipotensión. En relación con las reacciones a la perfusión también se han observado convulsiones muy raramente (ver sección 4.8). Estos síntomas generalmente se resuelven con la interrupción temporal de la perfusión, sin terapia adicional. No obstante, deberán estar disponibles para un uso inmediato medicamentos para tratar estos síntomas (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina y anticonvulsivantes) así como un equipo de emergencia. En la mayoría de los pacientes el tratamiento se puede reanudar después de que todos los síntomas se hayan resuelto, sin recurrencia. Raramente vuelven a producirse reacciones a la perfusión después del primer ciclo de tratamiento. Para disminuir al máximo el riesgo de reacciones a la perfusión, se deberá administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto (ver sección 4.2).

Pacientes diabéticos

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con Caelyx, aunque se han realizado ensayos fase II en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos. Debe procederse con precaución cuando se administren de forma concomitante medicamentos que se sabe que interactúan con doxorubicina clorhidrato estándar. Caelyx, al igual que otros preparados de doxorubicina clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluido el cáncer de mama y de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observaron nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha notificado el agravamiento de la cistitis con hemorragia inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina con la doxorubicina clorhidrato estándar. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se cree que doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, Caelyx no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Mujeres en edad fértil

Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras ellas o sus parejas estén recibiendo Caelyx y durante los seis meses posteriores a la interrupción de la terapia con Caelyx (ver sección 5.3).

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 44,0 % - 46,1 %. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (grado 3) entre un 17 % y un 19,5 % de las mismas. La notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (grado 4) constituyó menos de un 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (3,7 % - 7,0 %). La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular y aparece generalmente tras dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en una o dos semanas aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. La piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de EPP sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1 - 2 semanas (ver sección 4.2). No obstante, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento.

También se notificaron frecuentemente en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama/ovario casos de estomatitis/mucositis y náuseas, mientras que en el Programa de SK-SIDA (20 mg/m² cada 2 semanas), la reacción adversa más frecuente fue la mielosupresión (principalmente leucopenia) (ver SK-SIDA). Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de Caelyx más bortezomib. Se notificó EPP de grado 3 en el 5 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (relacionadas con el medicamento y derivadas del tratamiento) con el tratamiento combinado (Caelyx + bortezomib) fueron náuseas (40 %), diarrea (35 %), neutropenia (33 %), trombocitopenia (29 %), vómitos (28 %), fatiga (27 %), y estreñimiento (22 %).

Programa de cáncer de mama

En un ensayo clínico de fase III (I97-328), 509 pacientes con cáncer de mama avanzado que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, se trataron con Caelyx (n=254) a una dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas, o doxorubicina (n=255) a una dosis de 60 mg/m² cada 3 semanas. De las reacciones adversas frecuentes, las siguientes se notificaron con una frecuencia superior para doxorubicina que para Caelyx: náuseas (53 % frente a 37 %; grado 3/4 5 % frente a 3 %), vómitos (31 % frente a 19 %; grado 3/4 4 % frente a menos del 1 %), cualquier alopecia (66 % frente a 20 %), alopecia marcada (54 % frente a 7 %) y neutropenia (10 % frente a 4 %; grado 3/4 8 % frente a 2 %).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron con una frecuencia superior en el grupo de Caelyx que en el de doxorubicina: mucositis (23 % frente a 13 %; grado 3/4 4 % frente a 2 %) y estomatitis (22 % frente a 15 %; grado 3/4 5 % frente a 2 %). La duración media de las reacciones clasificadas como severas (grado 3/4) para ambos grupos fue de 30 días o menos. La lista completa de reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Caelyx se proporciona en la tabla 5.

La incidencia de efectos hematológicos con amenaza para la vida (grado 4) fue < 1,0 % y se notificaron casos de sepsis en el 1 % de los pacientes. Fue necesario el tratamiento con factor estimulante de colonias celulares o transfusiones en el 5,1 % y 5,5 % de los pacientes respectivamente (ver sección 4.2).

Las alteraciones de laboratorio clínicamente significativas (grados 3 y 4) en este grupo fueron bajas con elevación de la bilirrubina total, AST y ALT notificadas en el 2,4 %, 1,6 % y < 1 % de los pacientes respectivamente. No se notificaron aumentos clínicamente significativos de la creatinina sérica.

Tabla 5. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos en cáncer de mama (50 mg/m² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Caelyx) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente

Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

| Reacciones adversas por sistemas | Cáncer de mama Todos los grados n=254 (≥ 5 %) | Cáncer de mama Grados 3/4 n=254 (≥ 5 %) | Cáncer de mama n=404 (1-5 %) no notificados previamente en ensayos clínicos |
|--|--|--|--|
| Infecciones e infestaciones | | | |
| Frecuentes | Faringitis | | Foliculitis, infección fúngica, herpes febril (no herpético), infección del tracto respiratorio superior |
| Poco frecuentes | | Faringitis | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | |
| Frecuentes | Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia | Leucopenia, anemia | Trombocitopenia |
| Poco frecuentes | | Neutropenia | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| Muy frecuentes | Anorexia | | |
| Frecuentes | | Anorexia | |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Frecuentes | Parestesia | Parestesia | Neuropatía periférica |
| Poco frecuentes | Somnolencia | | |

| Trastornos oculares | | | |
|--|---|--|---|
| Frecuentes | | | Lagrimeo, visión borrosa |
| Trastornos cardiacos | | | |
| Frecuentes | | | Arritmia ventricular |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | |
| Frecuentes | | | Epistaxis |
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| Muy Frecuentes | Náuseas, estomatitis, vómitos | | |
| Frecuentes | Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, ulceración en la boca | Dolor abdominal, diarrea, náuseas, estomatitis | Dolor de boca |
| Poco frecuentes | | Ulceración en la boca, estreñimiento, vómitos | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Muy Frecuentes | EPP*, alopecia, rash | EPP* | |
| Frecuentes | Sequedad cutánea, decoloración de la piel, pigmentation anormal, eritema | Rash | Erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa |
| Poco frecuentes | | Pigmentación anormal, eritema | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | |
| Frecuentes | | | Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor musculoesquelético |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | |
| Frecuentes | | | Dolor de mamas |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | |
| Muy Frecuentes | Astenia, fatiga, mucositis | | |
| Frecuentes | Debilidad, fiebre, dolor | Astenia, mucositis | Edema, edema en las piernas. |
| Poco frecuentes | | Fatiga, debilidad, dolor | |

* eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome mano-pie)

Programa de cáncer de ovario

En los distintos ensayos clínicos, 512 pacientes con cáncer de ovario (subgrupo de 876 pacientes con tumores sólidos) fueron tratados con Caelyx a una dosis de 50 mg/m². El listado de reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Caelyx se encuentra en la tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos de cáncer de ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Caelyx) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

CIOMS III

| Reacciones adversas por sistemas | Cáncer de ovario Todos los grados n=512 ($\geq 5\%$) | Cáncer de ovario Grados 3/4 n=512 ($\geq 5\%$) | Cáncer de ovario n=512 (1-5%) |
|--|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones | | | |
| Frecuentes | Faringitis | | Infección, moniliasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario |
| Poco frecuentes | | Faringitis | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | |
| Muy frecuentes | Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia | Neutropenia | |
| Frecuentes | | Leucopenia, anemia, trombocitopenia | Anemia hipocrómica |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | |
| Frecuentes | | | Reacción alérgica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| Muy frecuentes | Anorexia | | |
| Frecuentes | | | Deshidratación, caquexia |
| Poco frecuentes | | Anorexia | |
| Trastornos psiquiátricos | | | |
| Frecuentes | | | Ansiedad, depresión, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Frecuentes | Parestesia, somnolencia | | Cefalea, mareo, neuropatía, hipertensión |
| Poco frecuentes | | Parestesia, somnolencia | |
| Trastornos oculares | | | |
| Frecuentes | | | Conjuntivitis |
| Trastornos cardiacos | | | |
| Frecuentes | | | Trastorno cardiovascular |
| Trastornos vasculares | | | |
| Frecuentes | | | Vasodilatación |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | |
| Frecuentes | | | Disnea, aumento de la tos |

| Trastornos gastrointestinales | | | |
|--|---|---|--|
| Muy frecuentes | Estreñimiento, diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos | | |
| Frecuentes | Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca | Náuseas, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, diarrea | Ulceración en la boca, esofagitis, náuseas y vómitos, gastritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto |
| Poco frecuentes | | Estreñimiento, dispepsia, ulceración en la boca | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Muy frecuentes | EPP*, alopecia, rash | EPP* | |
| Frecuentes | Sequedad cutánea, decoloración de la piel | Alopecia, rash | Rash vesiculobuloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculopapular, sudoración, acné, úlcera cutánea |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | |
| Frecuentes | | | Dolor de espalda, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | | | |
| Frecuentes | | | Disuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | |
| Frecuentes | | | Vaginitis |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | |
| Muy frecuentes | Astenia, alteración de mucosas | | |
| Frecuentes | Fiebre, dolor | Astenia, alteración de mucosas, dolor | Escalofríos, dolor torácico, malestar general, edema periférico |
| Poco frecuentes | | Fiebre | |
| Exploraciones complementarias | | | |
| Frecuentes | | | Pérdida de peso |

* eritrodiseñesia palmo-plantar (Síndrome mano-pie).

La mayoría de los casos de mielosupresión fueron leves o moderados y controlables. Se observaron de manera infrecuente (< 1 %) casos de sepsis asociada con leucopenia. En escasas ocasiones (< 5 %) se requirió la ayuda de factores estimulantes de colonias y aproximadamente el 15 % de los pacientes necesitaron transfusión (ver sección 4.2).

En un subgrupo de 410 pacientes con cáncer de ovario, las alteraciones de laboratorio clínicamente significativas ocurridas en ensayos clínicos con Caelyx incluyeron aumentos en la bilirrubina total (generalmente en pacientes con metástasis hepáticas) (5 %) y en los niveles de creatinina sérica (5 %). Los aumentos en la AST se notificaron menos frecuentemente (< 1 %).

Pacientes con tumores sólidos: en una cohorte más amplia de 929 pacientes con tumores sólidos (incluidos cáncer de mama y de ovario) tratados en su mayoría con una dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas, el perfil de seguridad y la incidencia de efectos adversos son comparables a los de los pacientes tratados en los ensayos pivotaes de cáncer de mama y de ovario.

Programa de mieloma múltiple

En un ensayo clínico fase III que incluyó a 646 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos 1 tratamiento previo, 318 pacientes fueron tratados con la combinación de 30 mg/m² de Caelyx en perfusión intravenosa de una hora, administrada el día 4 tras la administración de bortezomib el cual se administra en dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8, y 11, cada tres semanas o con bortezomib en monoterapia. Ver la Tabla 7 para las reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con el tratamiento combinado de Caelyx junto con bortezomib.

Las reacciones hematológicas notificadas con mayor frecuencia fueron neutropenia, trombocitopenia y anemia tanto con el tratamiento combinado de Caelyx junto con bortezomib como con bortezomib en monoterapia. La incidencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue superior en el grupo que recibía el tratamiento combinado que en el grupo al que se administró bortezomib en monoterapia (28 % frente a 14 %). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue superior en el grupo que recibía el tratamiento combinado que en el grupo al que se administró bortezomib en monoterapia (22 % frente a 14 %). La incidencia de anemia fue similar en ambos grupos de tratamiento (7 % frente a 5 %).

La estomatitis se notificó más frecuentemente en el grupo que recibía el tratamiento combinado (16 %) que en el grupo al que se administró bortezomib en monoterapia (3 %), y la mayoría de los casos fueron de gravedad de grado 2 o menor. Se notificó estomatitis de grado 3 en el 2 % de los pacientes del grupo que recibía el tratamiento combinado. No se notificó ningún caso de estomatitis de grado 4.

Se notificaron náuseas y vómitos más frecuentemente en el grupo que recibía el tratamiento combinado (40 % y 28 %) que en el grupo al que se administró bortezomib en monoterapia (32 % y 15 %) y la mayoría fueron de gravedad de grado 1 y 2.

El 38 % de los pacientes interrumpió el tratamiento con uno o ambos medicamentos a consecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento con bortezomib y Caelyx incluyen EPP, neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, trombocitopenia, disminución de la fracción de eyección y fatiga.

Tabla 7. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en un ensayo clínico en mieloma múltiple (Caelyx 30 mg/m² en combinación con bortezomib cada 3 semanas) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

CIOMS III

| Reacciones adversas por sistemas | Todos los Grados n=318 ($\geq 5\%$) | Grados 3/4** n=318 ($\geq 5\%$) | Todos los Grados n=318 (1-5 %) |
|------------------------------------|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones | | | |
| Frecuentes | Herpes simplex, herpes zoster | Herpes zoster | Neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, candidiasis oral |

| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | |
|--|--|---|---|
| Muy frecuentes | Anemia, neutropenia, trombocitopenia | Neutropenia, trombocitopenia | |
| Frecuentes | Leucopenia | Anemia, leucopenia | Neutropenia febril, linfopenia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| Muy frecuentes | Anorexia | | |
| Frecuentes | Disminución del apetito | Anorexia | Deshidratación, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia |
| Poco frecuentes | | Disminución del apetito | |
| Trastornos psiquiátricos | | | |
| Frecuentes | Insomnio | | Ansiedad |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Muy frecuentes | Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea | | |
| Frecuentes | Neuropatía periférica, neuropatía, parestesia, polineuropatía, mareos, disgeusia | Neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía | Letargia, hipoestesia, síncope, disestesia |
| Poco frecuentes | | Cefalea, neuropatía sensorial periférica, parestesia, mareo | |
| Trastornos oculares | | | |
| Frecuentes | | | Conjuntivitis |
| Trastornos vasculares | | | |
| Frecuentes | | | Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial, hipertensión, flebitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | |
| Frecuentes | Disnea | | Tos, epistaxis, disnea por esfuerzo |
| Poco frecuentes | | Disnea | |

| Trastornos gastrointestinales | | | |
|--|---|---|--|
| Muy frecuentes | Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis | | |
| Frecuentes | Dolor abdominal, dispepsia | Náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis | Dolor abdominal superior, ulceración en la boca, boca seca, disfagia, estomatitis aftosa |
| Poco frecuentes | | Estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Muy frecuentes | EPP*, rash | | |
| Frecuentes | Sequedad cutánea | EPP* | Prurito, rash papular, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación de la piel, petequias, alopecia, erupción por medicamentos |
| Poco frecuentes | | Rash | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | |
| Frecuentes | Dolor en extremidades | | Artralgia, mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | |
| Frecuentes | | | Eritema escrotal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | |
| Muy frecuentes | Astenia, fatiga, pirexia | | |
| Frecuentes | | Astenia, fatiga | Edema periférico, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia |
| Poco frecuentes | | Pirexia | |
| Exploraciones complementarias | | | |
| Frecuentes | Pérdida de peso | | Elevación de la aspartato aminotransferasa, disminución de la fracción de eyección, aumento de la creatinina sérica, aumento de alanina aminotransferasa |

* Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie).

** Las reacciones adversas de grado 3/4 se basan en las reacciones adversas de todos los niveles de gravedad con una incidencia global $\geq 5\%$ (ver las reacciones adversas mencionadas en la primera columna).

SK asociado a SIDA

Ensayos clínicos en pacientes con SK-SIDA tratados con 20 mg/m² de Caelyx muestran que la mielosupresión fue la reacción adversa más frecuente que se consideró relacionada con Caelyx, apareciendo muy frecuentemente (en aproximadamente la mitad de los pacientes).

La leucopenia es la reacción adversa más frecuente experimentada con Caelyx en esta población; también se han observado neutropenia, anemia y trombocitopenia. Estos acontecimientos pueden ocurrir al principio del tratamiento. La toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se deberá interrumpir de forma temporal el tratamiento con Caelyx en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ y/o el recuento plaquetario < 50.000/mm³. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ puede administrarse G-CSF (ó GM-CSF) en los ciclos posteriores como terapia concomitante para mantener el recuento sanguíneo. La toxicidad hematológica en los pacientes con cáncer de ovario es menos severa que la observada en el SK-SIDA (ver la sección para los pacientes con cáncer de ovario más arriba).

En estudios clínicos con Caelyx aparecieron frecuentemente reacciones adversas respiratorias que pueden estar relacionadas con infecciones oportunistas en la población afectada de SIDA. Las infecciones oportunistas (IO) se observaron en pacientes con SK tras la administración de Caelyx y se observan de forma frecuente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por VIH. Las IO más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, citomegalovirus, herpes simplex, neumonía por *Pneumocystis carinii* y el complejo mycobacterium avium.

Tabla 8. Las reacciones adversas observadas en pacientes con SK asociado a SIDA según las categorías de frecuencia CIOMS III

Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100)

| Infecciones e infestaciones | |
|--|---|
| frecuentes | moniliasis oral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| muy frecuentes | neutropenia, anemia, leucopenia |
| frecuentes | trombocitopenia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| frecuentes | anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| poco frecuentes | confusión |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| frecuentes | mareo |
| poco frecuentes | parestesia |
| Trastornos oculares | |
| frecuentes | retinitis |
| Trastornos vasculares | |
| frecuentes | vasodilatación |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| frecuentes | disnea |
| Trastornos gastrointestinales | |
| muy frecuentes | náuseas |
| frecuentes | diarrea, estomatitis, vómitos, ulceración en la boca, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, náuseas y vómitos |

| | |
|--|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| frecuentes | alopecia, rash |
| poco frecuentes | eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| frecuentes | astenia, fiebre, reacciones agudas asociadas a la perfusión |
| Exploraciones complementarias | |
| frecuentes | pérdida de peso |

Otras reacciones adversas observadas menos frecuentemente (< 5 %) incluyeron reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas. Después de la comercialización, se han notificado raramente casos de erupción bullosa.

Se han notificado frecuentemente (≥ 5 %) alteraciones significativas de las pruebas clínicas de laboratorio entre las que se incluyen incrementos en la fosfatasa alcalina, AST y bilirrubina; se creía que estas reacciones estaban relacionadas con la enfermedad subyacente y no con Caelyx. De forma menos frecuente (< 5 %) se han notificado disminuciones en los niveles de hemoglobina y en el número de plaquetas. Raramente (< 1 %) se observó sepsis relacionada con leucopenia. Algunas de estas anomalías se pueden haber relacionado con la infección VIH subyacente y no con Caelyx.

Todos los pacientes

En 100 de los 929 pacientes (10,8 %) con tumores sólidos se describió una reacción asociada a la perfusión durante el tratamiento con Caelyx definida bajo los siguientes términos Costart (Símbolos de codificación para un tesoro de términos de reacciones adversas): reacción alérgica, reacción anafilactoide, asma, edema facial, hipotensión, vasodilatación, urticaria, dolor de espalda, dolor torácico, escalofríos, fiebre, hipertensión, taquicardia, dispepsia, náuseas, mareo, disnea, faringitis, rash, prurito, sudoración, reacción en el punto de inyección e interacción farmacológica. El 2 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento de manera permanente. En el programa de cáncer de mama se observó una incidencia similar de reacciones a la perfusión (12,4 %) y de interrupción del tratamiento (1,5 %). En pacientes con mieloma múltiple que recibieron Caelyx junto con bortezomib, se han notificado reacciones adversas asociadas a la perfusión con una frecuencia del 3 %. En los pacientes con SK-SIDA, las reacciones asociadas a la perfusión se caracterizaron por enrojecimiento facial, dificultad al respirar, edema facial, cefalea, escalofríos, dolor de espalda, opresión en el pecho y garganta y/o hipotensión y su frecuencia de aparición fue del 5 % al 10 %. En relación con las reacciones a la perfusión se han observado convulsiones muy raramente. En todos los pacientes, las reacciones asociadas a la perfusión ocurrieron principalmente durante la primera perfusión. La interrupción temporal de la perfusión generalmente revierte estos síntomas sin necesidad de terapia posterior. El tratamiento con Caelyx se puede continuar en casi todos los pacientes una vez que todos los síntomas se hayan resuelto sin que los mismos recurran. Las reacciones a la perfusión raramente vuelven a producirse después del primer ciclo de tratamiento con Caelyx (ver sección 4.2).

Se ha notificado en pacientes tratados con Caelyx mielosupresión asociada con anemia, trombocitopenia, leucopenia y raramente neutropenia febril.

Se ha notificado estomatitis en pacientes que recibieron perfusiones continuas de doxorubicina clorhidrato convencional; esta reacción se ha notificado de forma frecuente en pacientes que recibieron Caelyx. La aparición de la reacción no impidió a los pacientes terminar el tratamiento y generalmente no requiere ajuste de la dosis, salvo en los casos en los que la estomatitis afecte la capacidad de comer del paciente. En este caso, el intervalo de dosis se puede ampliar 1-2 semanas o bien se puede reducir la dosis (ver sección 4.2).

La terapia con doxorubicina a dosis acumuladas de por vida > 450 mg/m² o a dosis menores en pacientes con factores de riesgo cardíaco está asociada con una elevada incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Las biopsias endomiocárdicas de nueve de los diez pacientes con SK-SIDA que

recibieron dosis acumuladas de Caelyx mayores a 460 mg/m^2 demostraron ausencia de cardiomiopatía inducida por antraciclinas. La dosis recomendada de Caelyx para los pacientes con SK-SIDA es de 20 mg/m^2 cada dos a tres semanas. La dosis acumulada a la que la cardiotoxicidad empezaría a ser preocupante en estos pacientes con SK-SIDA ($> 400 \text{ mg/m}^2$) requeriría más de 20 ciclos de terapia con Caelyx durante 40 a 60 semanas.

Además, se realizaron biopsias endomiocárdicas en 8 pacientes con tumor sólido con dosis acumuladas de antraciclina de $509 \text{ mg/m}^2 - 1.680 \text{ mg/m}^2$. El intervalo de las puntuaciones de cardiotoxicidad de Billingham fue de grados 0 - 1,5. Estos grados de afectación están de acuerdo con una toxicidad cardíaca leve o ausencia de ella.

En el ensayo pivotal fase III frente a doxorubicina, 58 de los 509 (11,4 %) pacientes aleatorizados (10 tratados con Caelyx a una dosis de 50 mg/m^2 /cada 4 semanas frente a 48 tratados con doxorubicina a una dosis de 60 mg/m^2 /cada 3 semanas) cumplieron los criterios de toxicidad cardíaca definidos en el protocolo durante el tratamiento y/o el seguimiento. Se definió la toxicidad cardíaca como una disminución en 20 puntos o más del valor basal si la FEVI en reposo permanecía en el rango normal o una disminución en 10 puntos o más si la FEVI llegaba a ser anormal (por debajo del límite inferior de la normalidad). Ninguno de los 10 pacientes tratados con Caelyx que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En contraste, 10 de los 48 pacientes tratados con doxorubicina que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

En pacientes con tumores sólidos, incluyendo un subgrupo de pacientes con cáncer de mama y de ovario, tratados a una dosis de 50 mg/m^2 /ciclo con dosis acumuladas de por vida de antraciclina hasta 1.532 mg/m^2 , la incidencia de alteración cardíaca clínicamente significativa fue baja. De los 418 pacientes tratados con 50 mg/m^2 /ciclo de Caelyx, y con una medida basal de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y por lo menos una medida de seguimiento evaluada mediante ventriculografía isotópica (MUGA), 88 pacientes recibieron una dosis acumulada de antraciclina $> 400 \text{ mg/m}^2$, nivel de exposición asociado con un aumento del riesgo de toxicidad cardiovascular con doxorubicina convencional. Sólo 13 de estos 88 pacientes (15 %) presentaron una alteración en su FEVI clínicamente significativa, definida como un valor de FEVI menor del 45 % o una disminución de por lo menos 20 puntos respecto al basal. Además, sólo 1 paciente (dosis acumulada de antraciclina de 944 mg/m^2), interrumpió el tratamiento del estudio por síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con doxorubicina.

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

La reactivación de la reacción cutánea debida a radioterapia previa raramente ha tenido lugar con la administración de Caelyx.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con Caelyx se describen en la Tabla 9. Las frecuencias se establecen de acuerdo con el siguiente convenio:

| | |
|----------------|---|
| Muy frecuente | ≥ 1/10 |
| Frecuente | ≥ 1/100 a < 1/10 |
| Poco frecuente | ≥ 1/1.000 a < 1/100 |
| Raras | ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 |
| Muy raras | < 1/10.000 incluyendo informes aislados |

Tabla 9. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia postcomercialización con Caelyx

| | |
|---|--|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | |
| muy raras | neoplasias orales secundarias ¹ |
| Trastornos vasculares | |
| poco frecuentes | tromboembolismo venoso, incluyendo tromboflebitis, trombosis venosa y embolismo pulmonar |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| muy raras | eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica |

¹ Se han notificado casos de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a Caelyx durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de Caelyx mayor de 720 mg/m² (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes citotóxicos (antraciclinas y sustancias relacionadas), código ATC: L01DB01.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Un estudio aleatorizado fase III de Caelyx frente a doxorubicina en pacientes con cáncer de mama

metastásico fue finalizado en 509 pacientes. Se cumplió el objetivo especificado en el protocolo de demostrar no inferioridad entre Caelyx y doxorubicina, el hazard ratio para la supervivencia libre de progresión fue 1,00 (95% IC para el hazard ratio = 0,82 - 1,22). Cuando se ajustó para las variables de pronóstico, el hazard ratio del tratamiento fue consistente con la supervivencia libre de progresión para la población analizada por intención de tratar.

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

Un estudio fase III comparativo de Caelyx frente a topotecan se ha concluido en 474 pacientes con cáncer epitelial de ovario después de fracasar la quimioterapia de primera línea con platino. Se observó un beneficio en la supervivencia global para los pacientes tratados con Caelyx sobre los pacientes tratados con topotecan indicado por un hazard ratio de 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Las tasas de supervivencia con Caelyx a 1, 2 y 3 años fueron 56,3 %, 34,7 % y 20,2 % respectivamente, frente a 54,0 %, 23,6 % y 13,2 % con topotecan.

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

En el subgrupo de pacientes con enfermedad refractaria al platino los tratamientos fueron similares: hazard ratio de 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Las tasas de supervivencia con Caelyx a 1, 2 y 3 años fueron 41,5 %, 21,1 % y 13,8 % respectivamente, frente a 43,2 %, 17,2 % y 9,5 % con topotecan.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Caelyx es una formulación liposomal pegilada de doxorubicina clorhidrato de larga permanencia en la circulación sanguínea. Los liposomas pegilados contienen segmentos del polímero hidrofílico metoxipolietilenglicol (MPEG) unidos a su superficie. Estos grupos de MPEG lineal se extienden desde la superficie del liposoma creando una capa protectora que reduce las interacciones entre la membrana bifásica lipídica y los componentes del plasma. Esto permite que los liposomas de Caelyx circulen durante períodos prolongados de tiempo por el flujo sanguíneo. Los liposomas pegilados son

lo suficientemente pequeños (diámetro medio de aproximadamente 100 nm) como para que pasen intactos (extravasación) a través de los vasos sanguíneos defectuosos que riegan los tumores. La penetración de los liposomas pegilados desde los vasos sanguíneos y su entrada y acumulación en tumores, ha sido comprobada en ratones con tumores de carcinoma de colon C-26 y en ratones transgénicos con lesiones de tipo SK. Los liposomas pegilados también tienen una matriz lipídica de baja permeabilidad y un sistema regulador acuoso interno que se combinan para mantener la doxorubicina clorhidrato encapsulada durante el tiempo de permanencia del liposoma en circulación.

La farmacocinética plasmática de Caelyx en humanos difiere de forma significativa de la presentada en la bibliografía para los preparados de doxorubicina clorhidrato estándar. Caelyx presentó una farmacocinética lineal a dosis más bajas ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$). En el intervalo de dosis de $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ Caelyx presentó una farmacocinética no lineal. La doxorubicina clorhidrato estándar presenta una distribución en tejido extensa (volumen de distribución de entre 700 a 1.100 l/m^2) y un rápido aclaramiento de eliminación (de 24 a 73 l/h/m^2). En contraste, el perfil farmacocinético de Caelyx indica que Caelyx se restringe principalmente al volumen de fluido vascular y que el aclaramiento de doxorubicina de la sangre depende del portador liposomal. La doxorubicina se hace disponible una vez que los liposomas se extravasan y penetran en el compartimento tisular.

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

Caelyx no deberá utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Farmacocinética poblacional

La farmacocinética de Caelyx se evaluó en 120 pacientes de 10 ensayos clínicos diferentes utilizando el enfoque de la farmacocinética poblacional. La descripción mejor de la farmacocinética de Caelyx en el intervalo de dosis de 10 mg/m^2 a 60 mg/m^2 fue el modelo no lineal bicompartimental con cinética de orden cero y eliminación de Michaelis-Menten. El aclaramiento intrínseco medio de Caelyx fue $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (intervalo $0,008$ a $0,152 \text{ l/h/m}^2$) y el volumen de distribución central medio fue $1,93 \text{ l/m}^2$ (intervalo $0,96 - 3,85 \text{ l/m}^2$) aproximándose al volumen plasmático. La semivida aparente osciló entre $24 - 231$ horas, con una media de $73,9$ horas.

Pacientes con cáncer de mama

La farmacocinética de Caelyx determinada en 18 pacientes con carcinoma de mama fue similar a la farmacocinética determinada en la población más grande de 120 pacientes con varios cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (intervalo $0,008 - 0,027 \text{ l/h/m}^2$), el volumen de distribución central medio fue $1,46 \text{ l/m}^2$ (intervalo $1,10 - 1,64 \text{ l/m}^2$). La media aparente de la semivida fue $71,5$ horas (intervalo $45,2 - 98,5$ horas).

Pacientes con cáncer de ovario

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

Pacientes con SK asociado a SIDA

La farmacocinética plasmática de Caelyx se evaluó en 23 pacientes con SK, que recibieron dosis únicas de 20 mg/m^2 vía perfusión de 30 minutos. Los parámetros farmacocinéticos de Caelyx (representando principalmente doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada y niveles bajos de doxorubicina clorhidrato sin encapsular) que se observaron después de las dosis de 20 mg/m^2 se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos en pacientes con SK-SIDA tratados con Caelyx

| | Media ± error estándar |
|---|-----------------------------|
| Parámetro | 20 mg/m ² (n=23) |
| Concentración plasmática máxima* (µg/ml) | 8,34 ± 0,49 |
| Aclaramiento plasmático (l/h/m ²) | 0,041 ± 0,004 |
| Volumen de distribución (l/m ²) | 2,72 ± 0,120 |
| AUC (µg/ml·h) | 590,00 ± 58,7 |
| λ ₁ semivida (horas) | 5,2 ± 1,4 |
| λ ₂ semivida (horas) | 55,0 ± 4,8 |

*Medida al final de una perfusión de 30 minutos

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con dosis repetidas realizados en animales, el perfil de toxicidad de Caelyx parece ser muy similar al presentado en humanos sometidos a perfusiones de larga duración de doxorubicina clorhidrato estándar. En Caelyx la encapsulación de doxorubicina clorhidrato en liposomas pegilados hace que estos efectos difieran en intensidad de la siguiente manera.

Cardiotoxicidad

Estudios en conejo han mostrado que la cardiotoxicidad de Caelyx es reducida comparada con los preparados de doxorubicina clorhidrato convencionales.

Toxicidad dérmica

En estudios realizados tras la administración repetida de Caelyx a la rata y el perro, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente relevantes. En el estudio en el perro, la aparición y gravedad de estas lesiones se redujo disminuyendo la dosis o prolongando los intervalos entre dosis. Se observaron también lesiones dérmicas similares que se describen como eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes tras perfusión intravenosa de larga duración (ver sección 4.8).

Respuesta anafilactoide

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

La respuesta hipotensiva se redujo en magnitud mediante el pretratamiento con antihistamínicos. No obstante, la respuesta no amenazó la vida y los perros se recuperaron rápidamente una vez discontinuado el tratamiento.

Toxicidad local

Estudios de tolerancia subcutánea indican que Caelyx en comparación con doxorubicina clorhidrato estándar, causa una menor irritación local o daño al tejido tras una posible extravasación.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

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

Toxicidad reproductiva

Caelyx provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada en el ratón tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos en la rata tras dosis repetidas ≥ 0,25 mg/kg/día y se observó degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada

disminución de la espermatogénesis en el perro tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día (ver sección 4.6).

Nefrotoxicidad

Un estudio ha demostrado que Caelyx a una dosis intravenosa única por encima del doble de la dosis clínica produce toxicidad renal en el mono. Se ha observado toxicidad renal en la rata y el conejo con dosis únicas de doxorubicina HCl incluso menores. Como la valoración de la base de datos de seguridad después de la comercialización de Caelyx en pacientes no ha sugerido responsabilidad significativa de Caelyx en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en el mono pueden no tener relevancia en la evaluación del riesgo para el paciente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- ω -metoxipoli(oxietilen)-40 sal sódica (MPEG-DSPE)

fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (HSPC)

colesterol

sulfato de amonio

sacarosa

histidina

agua para preparaciones inyectables

ácido clorhídrico

hidróxido de sodio

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

20 meses.

Después de la dilución:

- Se comprobó la estabilidad química y física durante su utilización, por un periodo de 24 horas entre 2°C y 8°C.
- Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utilizara inmediatamente, los periodos de almacenamiento durante su utilización y las condiciones antes de utilizarlo son responsabilidad de quién lo utiliza y no debería ser superior a 24 horas entre 2°C y 8°C.
- Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio del Tipo I, con un tapón de bromobutilo gris siliconado y una cápsula de aluminio cada uno, con un volumen administrable de 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

Caelyx está disponible en envases individuales o en envases de diez viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Se deberá tener cuidado al manejar una solución de Caelyx. Se requiere la utilización de guantes. En caso de que Caelyx entre en contacto con piel o mucosas, lávese inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. Caelyx deberá manejarse y eliminarse como otros medicamentos anticancerosos de acuerdo con la normativa local.

Determinese la dosis de Caelyx a administrar (en base a la dosis recomendada y la superficie corporal del paciente). Tómese el volumen adecuado de Caelyx en una jeringa estéril. Se deberán seguir de forma estricta medidas asépticas dado que Caelyx no tiene ningún agente conservante o bacteriostático presente. La dosis adecuada de Caelyx se debe diluir en solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) antes de la administración. Para dosis < 90 mg, diluir Caelyx en 250 ml, y para dosis \geq 90 mg, diluir Caelyx en 500 ml. Esto puede perfundirse durante 60 ó 90 minutos tal y como se detalla en la sección 4.2.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 21 de Junio de 1996
Fecha de la última renovación: 19 de Mayo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

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

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

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAELYX CARTÓN 20 mg/10 ml – 1 vial
CAELYX CARTÓN 20 mg/10 ml – 10 viales

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caelyx 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de Caelyx contiene 2 mg de doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- ω -metoxipoli(oxietilen)-40 sal
sódica, fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada, colesterol, sulfato de amonio, sacarosa,
histidina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial
10 viales
20 mg/10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, tras dilución en solución para perfusión intravenosa al 5 % (50 mg/ml) de glucosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

NO INTERCAMBIAR CON OTRAS FORMULACIONES DE DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.
Citotóxico

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/011/001 (1 vial)
EU/1/96/011/002 (10 viales)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caelyx 20 mg/10 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAELYX CARTÓN 50 mg/25 ml – 1 vial
CAELYX CARTÓN 50 mg/25 ml – 10 viales

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caelyx 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de Caelyx contiene 2 mg de doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- ω -metoxipoli(oxietilen)-40 sal sódica, fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada, colesterol, sulfato de amonio, sacarosa, histidina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial
10 viales
50 mg/25 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, tras dilución en solución para perfusión intravenosa al 5 % (50 mg/ml) de glucosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

NO INTERCAMBIAR CON OTRAS FORMULACIONES DE DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.
Citotóxico

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/011/003 (1 vial)
EU/1/96/011/004 (10 viales)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caelyx 50 mg/25 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:
NN:

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

CAELYX ETIQUETA 20 mg/10 ml

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

Caelyx 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg/10 ml

6. OTROS

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

CAELYX ETIQUETA 50 mg/25 ml

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

Caelyx 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg/25 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Caelyx 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

Doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Caelyx y para qué se utiliza

Caelyx es un agente antitumoral.

Caelyx se utiliza para tratar el cáncer de mama en pacientes con riesgo de problemas cardíacos. Caelyx también se utiliza para tratar el cáncer de ovario. Se utiliza para matar las células afectadas por el cáncer, disminuir el tamaño del tumor, retrasar el crecimiento del tumor y aumentar su supervivencia.

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

Caelyx también se utiliza para producir una mejora del sarcoma de Kaposi, incluyendo aplanamiento, adelgazamiento e incluso disminución del cáncer. También pueden mejorar e incluso eliminarse otros síntomas del sarcoma de Kaposi, tales como la tumefacción alrededor del tumor.

Caelyx contiene un medicamento capaz de interactuar con las células, de tal modo que mata selectivamente las afectadas por el cáncer. La doxorubicina clorhidrato en Caelyx está encerrada en esferas diminutas llamadas liposomas pegilados que facilitan la salida del medicamento desde el flujo sanguíneo hasta el tejido canceroso antes que al tejido normal y sano.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Caelyx

No use Caelyx

- si es alérgico a la doxorubicina clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

- si está recibiendo algún tratamiento para una enfermedad cardíaca o hepática;

- si es diabético, ya que Caelyx contiene azúcar y puede ser necesario un ajuste del tratamiento de su diabetes;
- si tiene sarcoma de Kaposi y se le ha quitado el bazo;
- si observa úlceras, decoloración o cualquier molestia en su boca.

Niños y adolescentes

Caelyx no se debe usar en niños y adolescentes, porque se desconoce cómo les afectará el medicamento.

Uso de Caelyx con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico

- si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta;
- acerca de otros tratamientos antitumorales que esté recibiendo o haya recibido, ya que se tiene que tener especial cuidado con los tratamientos que reducen el número de glóbulos blancos, debido a que pueden causar una reducción aún mayor del número de glóbulos blancos. Si no está seguro de los tratamientos que ha recibido o de las enfermedades que ha padecido, coméntelo con su médico.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Dado que el principio activo doxorubicina clorhidrato en Caelyx puede provocar defectos de nacimiento, es importante que se ponga en contacto con su médico si cree que está embarazada. Debe evitar quedarse embarazada mientras usted o su pareja esté en tratamiento con Caelyx y durante los seis meses posteriores a interrumpir el tratamiento con Caelyx.

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

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje herramientas o máquinas si se siente cansado o soñoliento como consecuencia del tratamiento con Caelyx.

3. Cómo usar Caelyx

Caelyx es una formulación de características particulares. Por ello, no debe intercambiarse con otros medicamentos que también contengan doxorubicina clorhidrato.

Cuánto Caelyx se administra

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

Si está siendo tratado de mieloma múltiple, y ha recibido al menos un tratamiento previo, se le administrará Caelyx en una dosis de 30 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (medida basada en su altura y su peso) en perfusión intravenosa de 1 hora en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib e inmediatamente después de la perfusión de bortezomib. Se repetirá la dosis siempre que responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento.

Si se le está tratando por sarcoma de Kaposi, se le administrará Caelyx a una dosis de 20 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se obtiene a partir de su altura y peso). La dosis se

repite cada 2 a 3 semanas durante 2 - 3 meses, y luego tan frecuentemente como sea necesario para mantener la mejoría de su proceso.

Cómo se administra Caelyx

Su médico le administrará Caelyx mediante un goteo (perfusión) en una vena. Dependiendo de la dosis e indicación, esto puede durar desde 30 minutos a más de una hora (esto es, 90 minutos).

Si usa más Caelyx del que debe

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Durante la perfusión de Caelyx, pueden aparecer las siguientes reacciones: enrojecimiento de la cara, dificultad para respirar, dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, opresión en el pecho y/o garganta, dolor de garganta, disminución o aumento de la tensión arterial, palpitaciones, hinchazón de la cara, fiebre, mareo, náuseas, indigestión, picores, erupción cutánea y sudoración. En casos muy raros, se han dado mareos (convulsiones). También puede darse escozor o hinchazón de la piel en el punto de inyección. En caso de que el goteo le pique o duela cuando esté recibiendo una dosis de Caelyx dígaselo inmediatamente al médico.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si:

- la piel de sus manos y pies aparece enrojecida y le duele;
- su piel está enrojecida y le duele y/o si aparecen ampollas en alguna zona del cuerpo o en la boca;
- presenta cualquier problema cardíaco;
- presenta úlceras en la boca;
- tiene fiebre o presenta cualquier otro signo de infección;
- presenta una repentina dificultad para respirar o dolor agudo en el pecho que pueden empeorar si respira hondo o tose;
- presenta hinchazón, calor o flacidez en alguna zona de la pierna, a veces con dolor que empeora cuando está de pie o camina.

Otros efectos adversos

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

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

- enrojecimiento, inflamación y úlceras en palmas de manos y pies. Estos efectos se han visto frecuentemente, y algunas veces son graves. En casos graves, estos efectos pueden interferir con ciertas actividades diarias, y pueden durar hasta 4 semanas o más antes de solucionarse completamente. El médico puede retrasar el comienzo y/o reducir la dosis del siguiente tratamiento (ver debajo, Estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie);
- úlceras o dolor en boca o garganta, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, pérdida de apetito, pérdida de peso;
- disminución en el número de glóbulos blancos, que puede aumentar las posibilidades de infección. La anemia (disminución de los glóbulos rojos) puede provocar cansancio, y la disminución de plaquetas en sangre puede aumentar el riesgo de hemorragia. En raros casos, la disminución de glóbulos blancos puede llevar a una infección grave. Debido a los cambios

potenciales en sus células sanguíneas es por lo que Vd. estará sometido a pruebas sanguíneas regulares. Según un estudio clínico en pacientes con SK-SIDA que compara Caelyx frente a otro tratamiento (bleomicina/vincristina), puede haber una mayor probabilidad de algunas infecciones con Caelyx. Sin embargo, a diferencia de la experiencia con pacientes con SK-SIDA, cuando Caelyx se compara con un tratamiento convencional para el cáncer de ovario avanzado (topotecan), el riesgo de infecciones fue sustancialmente más bajo en los pacientes tratados con Caelyx. El riesgo de recuentos sanguíneos bajos e infecciones fue igualmente bajo en estudios de cáncer de mama. Algunos de estos efectos pueden estar relacionados con su enfermedad y no con Caelyx; sensación general de cansancio, debilidad, sensación de hormigueo o dolor de pies y manos;

- caída del cabello.

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

- dolor de estómago;
- afta oral (infección de hongos en la boca), úlceras en la nariz, sangrado de la nariz, herpes febril e inflamación de la lengua;
- durante el tratamiento con Caelyx los valores de laboratorio relacionados con la función hepática pueden aumentar o disminuir.
- somnolencia, mareo, desmayo, dolor de huesos, dolor en mamas, tensión muscular anormal, dolor muscular, calambres o hinchazón en las piernas, hinchazón general, inflamación de la retina (la capa del ojo que detecta la luz), aumento de la producción de lágrimas, visión borrosa, sensación de hormigueo o dolor en manos y pies;
- inflamación de los folículos pilosos, piel escamosa, inflamación o erupción de la piel, pigmentación anormal de la piel (coloración), y alteraciones en las uñas;
- problemas cardíacos, por ejemplo, latido del corazón irregular, vasos sanguíneos dilatados;
- fiebre, aumento de la temperatura o cualquier otro signo de infección que pueda estar relacionado con su enfermedad;
- problemas respiratorios, esto es, dificultad en la respiración o tos, que pueden estar relacionados con infecciones que haya adquirido como resultado de su enfermedad;
- agua insuficiente en el cuerpo (deshidratación), pérdida de peso grave y debilidad muscular, niveles bajos de calcio, magnesio, potasio o sodio en sangre, niveles altos de potasio en sangre;
- esófago inflamado, membrana que recubre el estómago inflamada, dificultad para tragar, boca seca, flatulencia, encías inflamadas (gingivitis), cambio en el sentido del gusto;
- inflamación de la vagina;
- dolor al orinar;
- si ha tenido previamente reacciones en la piel, esto es, dolor, enrojecimiento y sequedad de piel, durante el tratamiento con radioterapia, esto también le puede ocurrir con Caelyx;
- dolor en las articulaciones, disminución de la sensibilidad o sensibilidad anormal frente a los estímulos, inflamación de la córnea, enrojecimiento de los ojos, enrojecimiento del escroto se pueden producir al administrar Caelyx y bortezomib en combinación.
Cuando Caelyx se utiliza como único medicamento, es menos probable que se produzcan algunos de estos efectos adversos, y algunos de ellos no se han producido nunca.

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

- confusión;
- inflamación de las venas y formación de coágulos de sangre en las venas que pueden llevar al bloqueo del flujo de sangre hacia sus pulmones causando dificultad para respirar, dolor de pecho y palpitaciones.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- reacciones cutáneas graves tales como descamación generalizada de la piel, ampollas así como erosión de la membrana mucosa (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica);
- cuando se toma Caelyx durante un periodo largo de tiempo (más de un año) puede aparecer cáncer de boca.

Comunicación de efectos adversos

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

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

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

Piridoxina (Vitamina B6):

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

5. Conservación de Caelyx

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

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

Después de la dilución:

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

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utilizara inmediatamente, los periodos de almacenamiento durante su utilización y las condiciones antes de utilizarlo son responsabilidad de quién lo utiliza y no debería ser superior a 24 horas entre 2°C y 8°C. Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Caelyx

- El principio activo es doxorubicina clorhidrato. Un ml de Caelyx contiene 2 mg de doxorubicina clorhidrato en una formulación liposomal pegilada.
- Los demás componentes son α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- ω -metoxipoli(oxi-etilen)-40 sal sódica (MPEG-DSPE), fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (HSPC), colesterol, sulfato de amonio, sacarosa, histidina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Caelyx concentrado para solución para perfusión: viales que proporcionan 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

Aspecto del producto y contenido del envase

La solución para perfusión es estéril, translúcida y roja. Caelyx está disponible en envases individuales o en envases de diez viales, de vidrio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la Autorización de Comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario (ver sección 3):

Se deberá tener cuidado al manejar una solución de Caelyx. Se requiere la utilización de guantes. En caso de que Caelyx entre en contacto con piel o mucosas, lávese inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. Caelyx se manejará y eliminará como otros medicamentos anticancerosos.

Determinese la dosis de Caelyx a administrar (en base a la dosis recomendada y la superficie corporal del paciente). Tómese el volumen adecuado de Caelyx en una jeringa estéril. Se deberán seguir de forma estricta medidas asépticas dado que Caelyx no tiene ningún agente conservante o bacteriostático presente. La dosis adecuada de Caelyx se debe diluir en solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml) antes de la administración. Para dosis < 90 mg, diluir Caelyx en 250 ml, y para dosis \geq 90 mg, diluir Caelyx en 500 ml.

Para minimizar el riesgo de reacciones a la perfusión, la dosis inicial se administra a una velocidad no mayor de 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la perfusión, las perfusiones de Caelyx posteriores pueden administrarse durante un periodo de 60 minutos.

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

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

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

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