RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion flacon de 25 ml, boîte de 1

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion flacon de 10 ml, boîte de 1

2. COMPOSITION

Chlorhydrate de doxorubicine ……..……2mg

Liste des excipients :

- Sel sodique de α-(2- [1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro (3) phosphooxy] éthylcarbamoyl) - méthoxypoly(oxyéthylène)-40 (MPEG-DSPE)
- Phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja
- Cholestérol
- Sulfate d'ammonium
- Saccharose
- Histidine
- Eau pour préparation injectable
- Acide chlorhydrique
- Hydroxyde de sodium

Excipients à effet notoire :
Contient phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja (à partir de soja), voir rubrique 4.3.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) flacon de 25 ml, boîte de 1
Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) flacon de 10 ml, boîte de 1

La dispersion est stérile, translucide et rouge.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Caelyx pegylated liposomal est indiqué :

- En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.
- Dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui

sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
- Dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm^3) et présentant des lésions cutanéo-muqueuses ou viscérales étendues.

Caelyx pegylated liposomal peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Caelyx pegylated liposomal doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.
Caelyx pegylated liposomal présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

Posologie

Cancer du sein/Cancer de l'ovaire
Caelyx pegylated liposomal est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m^2 une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient.

Myélome multiple
Caelyx pegylated liposomal est administré à 30 mg/m^2 au 4ème jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m^2 à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures.

SK associé au SIDA
Caelyx pegylated liposomal est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m^2 toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.

Pour tous les patients
Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8), interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.

Recommandations pour la modification de dose de Caelyx pegylated liposomal

Pour prendre en charge les effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose peut être réduite ou retardée. Des recommandations pour la modification de dose de Caelyx pegylated liposomal secondaire à ces effets indésirables sont fournies dans les tableaux ci-dessous. Les grades de toxicité dans ces tableaux sont définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Les tableaux pour l'EPP (Tableau 1) et la stomatite (Tableau 2) fournissent le schéma thérapeutique suivi pour la modification de dose lors des études cliniques dans le traitement du cancer du sein ou de l'ovaire (modification du cycle de traitement recommandé de 4 semaines): si ces toxicités surviennent chez les patients ayant un SK associé au SIDA, le cycle de traitement recommandé de 2 à 3 semaines peut être modifié d'une manière similaire.

Le tableau de la toxicité hématologique (Tableau 3) fournit le schéma thérapeutique suivi pour la modification de dose lors des études cliniques uniquement dans le traitement du cancer du sein ou de l'ovaire. La modification de dose chez les patients ayant un SK-SIDA est présentée dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 1. Erythrodysesthésie palmo-plantaire

Semaine après la précédente dose de Caelyx pegylated liposomal			
Grade de la toxicité lors de l'évaluation	**Semaine 4**	**Semaine 5**	**Semaine 6**
Grade 1 (érythème modéré, gonflement, ou desquamation n'interférant pas avec les activités quotidiennes)	**Réadministrer sauf** quand le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une	**Réadministrer sauf** quand le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, dans	**Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines**
Grade 2 (érythème, desquamation, ou gonflement, interférant avec, mais sans empêcher les activités physiques normales ; petites ampoules ou ulcérations de moins de 2 cm de diamètre)	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines**
Grade 3 (ampoule, ulcération, ou gonflement interférant avec la marche ou les activités quotidiennes normales ; ne peut pas porter des vêtements habituels)	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Exclure le patient**
Grade 4 (processus diffus ou local entraînant des complications infectieuses, ou un alitement ou une hospitalisation)	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Exclure le patient**

Tableau 2. Stomatite

	Semaine après la précédente dose de Caelyx pegylated liposomal		
Grade de la toxicité lors de l'évaluation	**Semaine 4**	**Semaine 5**	**Semaine 6**
Grade 1 (ulcères non douloureux, érythème, ou douleur faible)	**Réadministrer sauf** quand le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	**Réadministrer sauf** quand le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	**Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines** ou exclure le patient selon l'évaluation du médecin
Grade 2 (érythème douloureux, œdème, ou ulcères, mais peut manger)	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines** ou exclure le patient selon l'évaluation du médecin
Grade 3 (érythème douloureux, œdème, ou ulcères, mais ne peut pas manger)	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Exclure le patient**
Grade 4 (nécessite une alimentation parentérale ou entérale)	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Attendre une semaine supplémentaire**	**Exclure le patient**

Tableau 3. Toxicité hématologique (PN ou plaquettes) – prise en charge des patients avec cancer du sein ou de l'ovaire

GRADE	PN	PLAQUETTES	MODIFICATION
Grade 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Poursuivre le traitement sans diminution de dose.
Grade 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Attendre jusqu'à PN ≥ 1 500 et plaquettes ≥ 75 000 ; réadministrer sans diminution de dose.
Grade 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Attendre jusqu'à PN ≥ 1 500 et plaquettes ≥ 75 000 ; réadministrer sans diminution de dose.
Grade 4	< 500	< 25 000	Attendre jusqu'à PN ≥ 1 500 et plaquettes ≥ 75 000 ; diminuer la dose de 25 % ou continuer la dose complète avec un apport en facteur de croissance.

Pour les patients atteints de myélome multiple traités par Caelyx pegylated liposomal en association avec le bortézomib qui présentent une EPP ou une stomatite, la dose de Caelyx pegylated liposomal doit être modifiée comme décrit dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessus, respectivement. Le tableau 4 ci-dessous fournit le schéma thérapeutique suivi pour les autres modifications de dose lors des études cliniques dans le traitement du myélome multiple chez les patients recevant Caelyx pegylated liposomal en association avec le bortézomib. Pour plus de détails sur le mode d'administration et les ajustements de dose du bortézomib, voir le RCP du bortézomib.

Tableau 4. Ajustements de dose pour le traitement par l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib - patients avec myélome multiple

Etat du patient	Caelyx pegylated liposomal	Bortézomib
Fièvre ≥ 38°C et Taux de PN < 1 000/mm^3	Ne pas administrer dans ce cycle si avant J4 ; si après J4, réduire la prochaine dose de 25 %.	Réduire la prochaine dose de 25 %.
Quel que soit le jour d'administration du traitement après le 1er jour (J1) de chaque cycle : Plaquettes < 25 000/mm^3 Hémoglobine < 8 g/dl PN < 500/mm^3	Ne pas administrer dans ce cycle si avant J4 ; si après J4, réduire la prochaine dose de 25 % dans les cycles suivants si le bortézomib est réduit pour toxicité hématologique. *	Ne pas administrer ; si 2 doses ou plus sont omises dans un cycle, réduire la dose de 25 % dans les cycles suivants.
Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 liée au traitement	Ne pas administrer jusqu'au retour à un grade < 2 et réduire la dose de 25% pour toutes les administrations suivantes.	Ne pas administrer jusqu'au retour à un grade < 2 et réduire la dose de 25 % pour toutes les administrations suivantes.
Douleur neuropathique ou neuropathie périphérique	Ne pas ajuster la dose.	Voir le RCP du bortézomib.

* pour plus d'informations sur l'administration et les ajustements de dose du bortézomib, voir le RCP du bortézomib

Pour les patients avec SK- SIDA traités par Caelyx pegylated liposomal, la toxicité hématologique peut imposer une réduction des doses ou l'arrêt ou le report du traitement. Interrompre temporairement le traitement par Caelyx pegylated liposomal chez les patients dont le taux de polynucléaires neutrophiles est < 1 000/mm^3 et/ou le taux des plaquettes < 50 000/mm^3. Des facteurs de croissance G-CSF (ou GM-CSF) peuvent être prescrits comme traitement concomitant pour améliorer la numération lorsque le taux des polynucléaires neutrophiles est < 1 000/mm^3 lors des cycles suivants.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal déterminés chez un faible nombre de patients avec des taux de bilirubine totale élevés ne diffèrent pas de ceux des patients avec une bilirubine totale normale ; cependant, tant que plus d'expérience n'a pas été recueillie, la posologie de Caelyx pegylated liposomal chez des patients ayant une fonction hépatique altérée doit être diminuée, basé sur l'expérience des études cliniques dans le cancer du sein et de l'ovaire : à l'initiation du traitement, si la bilirubine est entre 1,2 – 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 25 %. Si la bilirubine est > 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 50 %. Si le patient tolère la première dose sans augmentation de la bilirubine sérique ou des enzymes hépatiques, la dose du cycle 2 peut être augmentée au niveau de dose suivant, c'est-à-dire, si elle était réduite de 25 % pour la première dose, augmenter à une dose complète pour le

cycle 2 ; si elle était réduite de 50 % pour la première dose, augmenter à 75 % de la dose complète pour le cycle 2. La posologie peut être augmentée à la dose complète pour les cycles suivants si elle est tolérée. Caelyx pegylated liposomal peut être administré chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation associée de la bilirubine et des enzymes hépatiques jusqu'à 4 x la limite supérieure normale. Avant l'administration de Caelyx pegylated liposomal, évaluer la fonction hépatique en utilisant des tests de laboratoire cliniques conventionnels tels que ASAT/ALAT, phosphatase alcaline, et bilirubine.

Insuffisance rénale
La doxorubicine étant métabolisée par le foie et excrétée dans la bile, aucune modification de la posologie ne devrait être nécessaire. Les données pharmacocinétiques de population (clairance de la créatinine testée sur l'intervalle de 30 – 156 ml/min) démontrent que la clairance de Caelyx pegylated liposomal n'est pas influencée par la fonction rénale. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Patients splénectomisés avec un SK associé au SIDA
En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx pegylated liposomal n'est pas recommandé.

Population pédiatrique
L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées
L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21 – 75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal.

Mode d'administration
Caelyx pegylated liposomal est administré par perfusion intraveineuse. Pour toute instruction supplémentaire concernant la préparation et les précautions particulières lors de la manipulation, voir rubrique 6.6.

Ne jamais administrer Caelyx pegylated liposomal sous forme de bolus ou de dispersion non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6).

Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx pegylated liposomal dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx pegylated liposomal dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Cancer du sein/Cancer de l'ovaire/Myélome multiple
Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions

ultérieures de Caelyx pegylated liposomal peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.

Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante :
5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de 90 minutes.

SK associé au SIDA
La dose de Caelyx pegylated liposomal est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'arachide ou soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2.

Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être utilisé pour traiter le SK associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou systémique par l'interféron alpha.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte tenu des différences entre le profil pharmacocinétique et les schémas de doses, Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être remplacé par d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.

Toxicité cardiaque
Il est recommandé que tous les patients traités par Caelyx pegylated liposomal soient soumis à une surveillance de l'ECG de façon régulière et fréquente. Des modifications transitoires de l'ECG telles un aplatissement de l'onde T, un sous-décalage du segment S-T et des arythmies bénignes, ne justifient pas l'interruption du traitement par Caelyx pegylated liposomal. En revanche, une réduction du complexe QRS est considérée comme plus significative d'une cardiotoxicité. Dans ce cas, le test de référence des atteintes myocardiques par les anthracyclines, c'est-à-dire la biopsie endomyocardique, doit être envisagé.

De manière plus spécifique que par l'ECG, la fonction cardiaque peut être évaluée et surveillée par la mesure de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche par échographie ou, de préférence, par angiographie multiplane (MUGA). Ces tests doivent être pratiqués régulièrement avant le début du traitement par Caelyx pegylated liposomal et répétés périodiquement pendant le traitement. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est requise avant chaque nouvelle administration de Caelyx pegylated liposomal lorsque la dose cumulée individuelle d'anthracycline excède 450 mg/m^2.

Les tests et méthodes de surveillance de la fonction cardiaque mentionnés ci-dessus relatifs au suivi d'un traitement par les anthracyclines doivent être utilisés dans l'ordre suivant : ECG, mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, biopsie endomyocardique. Si l'un de ces tests révèle une atteinte cardiaque possible par Caelyx pegylated liposomal, il convient de mettre

soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque d'une atteinte myocardique.

Chez les patients ayant une pathologie cardiaque nécessitant un traitement, n'administrer Caelyx pegylated liposomal que lorsque le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque encouru.

Prendre des précautions chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque et traités par Caelyx pegylated liposomal.

Lorsqu'une cardiomyopathie est suspectée, c'est-à-dire que la fraction d'éjection ventriculaire gauche a diminué de façon substantielle par rapport aux valeurs de pré-traitement, et/ou que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est plus basse que la valeur pronostique attendue (par exemple < 45 %), une biopsie endomyocardique est à envisager et il convient de mettre soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque de provoquer une lésion cardiaque irréversible.

Une insuffisance cardiaque congestive due à une cardiomyopathie peut survenir brutalement, sans modification préalable de l'ECG, et peut aussi s'observer plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Des précautions doivent être prises chez les patients ayant déjà reçu d'autres anthracyclines. La dose totale de chlorhydrate de doxorubicine doit également prendre en compte tout traitement préalable (ou concomitant) par des composés cardiotoxiques tels que d'autres anthracyclines/anthraquinones ou par exemple le 5-fluorouracile. La toxicité cardiaque peut également survenir pour des doses cumulées d'anthracycline inférieures à 450 mg/m^2 chez les patients avec une irradiation médiastinale préalable ou chez ceux recevant un traitement concomitant par cyclophosphamide.

Le profil de tolérance cardiaque du dosage recommandé dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m^2) est similaire au profil du dosage de 20 mg/m^2 chez les patients ayant un SK-SIDA (voir rubrique 4.8).

Myélosuppression

De nombreux patients traités par Caelyx pegylated liposomal présentent une myélosuppression avant traitement due à des facteurs tels que leur infection préexistante par le VIH ou les nombreux traitements associés ou préalables, ou des tumeurs impliquant la moelle osseuse. Dans une étude clinique pivot chez des patients avec un cancer ovarien traité avec une dose de 50 mg/m^2, la myélosuppression était généralement faible à modérée, réversible, et n'était pas associée à des épisodes d'infection neutropénique ou de septicémie. De plus, dans une étude clinique contrôlée de Caelyx pegylated liposomal vs. topotécan, l'incidence de la septicémie liée au traitement était substantiellement plus faible chez les patients avec cancer ovarien traités par Caelyx pegylated liposomal comparée au groupe de traitement topotécan. De même chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique recevant Caelyx pegylated liposomal en première ligne, une faible incidence de myélosuppression a été observée. Contrairement à l'expérience chez les patients avec cancer du sein ou de l'ovaire, la myélosuppression semble être l'effet indésirable dose-limitant chez les patients avec SK-SIDA (voir rubrique 4.8). En raison du risque potentiel de myélosuppression, des numérations formule sanguine/plaquettes

doivent être pratiquées fréquemment pendant la durée du traitement par Caelyx pegylated liposomal et, au minimum, avant chaque administration de Caelyx pegylated liposomal.

Une myélosuppression sévère et persistante peut entraîner une surinfection ou des hémorragies.

D'après les études cliniques contrôlées chez les patients avec SK-SIDA versus l'association bléomycine/vincristine, il semble que les infections opportunistes soient plus fréquentes lors du traitement par Caelyx pegylated liposomal. Patients et médecins doivent être informés de cette plus grande incidence et prendre les mesures nécessaires.

Hémopathies malignes secondaires

Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique.

Tumeurs secondaires de la cavité buccale

De très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez les patients exposés à Caelyx pegylated liposomal durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de Caelyx pegylated liposomal supérieure à 720 mg/m^2. Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été diagnostiqués à la fois en cours de traitement par Caelyx pegylated liposomal et jusqu'à 6 ans après la dernière dose. Les patients doivent être examinés à intervalles réguliers à la recherche d'ulcération de la cavité buccale ou de toute gêne buccale qui pourrait indiquer un cancer secondaire de la cavité buccale.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions sérieuses et engageant parfois le pronostic vital liées à la perfusion, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactoïde, avec des symptômes tels que asthme, bouffée de chaleur, rash urticarien, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème de la face, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension pouvant survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de Caelyx pegylated liposomal. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées. Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel résout habituellement ces symptômes. Cependant, les médicaments traitant ces symptômes (par exemple anti-histaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants), ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Chez la plupart des patients le traitement peut être poursuivi après la disparition de tous les symptômes, sans réapparition. Les réactions liées à la perfusion réapparaissent rarement après le premier cycle de traitement. Afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse inférieure ou égale à 1 mg/minute (voir rubrique 4.2).

Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)

L'EPP se caractérise par une éruption cutanée douloureuse maculo-érythémateuse. Chez les patients qui présentent cet événement, il survient généralement après deux ou trois cycles de traitement. Généralement, on observe une amélioration après 1 à 2 semaines et dans certains

cas, la résolution complète peut nécessiter 4 semaines ou plus. La pyridoxine à une dose de 50 à 150 mg par jour et des corticoïdes ont été utilisés pour la prophylaxie et le traitement de l'EPP, toutefois ces thérapies n'ont pas été évaluées dans les essais de phase III. D'autres stratégies visant à prévenir et traiter l'EPP comprennent le refroidissement des mains et des pieds en les exposant à de l'eau froide (immersion, bain), la prévention du contact avec de l'eau chaude/bouillante et des frottements (pas de chaussettes, ni de gants ou de chaussures serrées). L'EPP semble être principalement liée au schéma thérapeutique et peut être réduite en prolongeant l'intervalle d'administration de 1 à 2 semaines (voir rubrique 4.2). Toutefois, cette réaction peut être grave et invalidante chez certains patients et peut nécessiter l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), dont l'apparition peut être soudaine, a été observée chez des patients recevant de la doxorubicine liposomale pégylée, dont des cas fatals (voir rubrique 4.8). En cas d'aggravation des symptômes respiratoires comme une dyspnée, une toux sèche et de la fièvre, il convient d'interrompre immédiatement Caelyx pegylated liposomal et d'examiner rapidement le patient. Si la PID est confirmée, Caelyx pegylated liposomal doit être arrêté et le patient traité de manière appropriée.

Extravasation

Bien qu'une nécrose locale suite à une extravasation n'ait été que très rarement signalée, on considère que Caelyx pegylated liposomal est irritant. Les études animales montrent que l'administration du chlorhydrate de doxorubicine sous forme d'une formulation liposomale réduit le risque de lésion par extravasation. En présence de signes ou symptômes d'extravasation (par exemple, picotements, érythème), arrêtez immédiatement la perfusion et réinitiez-la dans une autre veine. L'application de glace au site de l'extravasation pendant environ 30 minutes peut aider à soulager la réaction locale. Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être administré par voie intramusculaire, ni par voie sous-cutanée.

Patients diabétiques

A noter que chaque flacon de Caelyx pegylated liposomal contient du saccharose et est administré dans du glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour les événements indésirables fréquents ayant nécessité une modification des doses ou un arrêt de l'administration, voir rubrique 4.8.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Caelyx pegylated liposomal, bien que des études de phase II en association avec des agents de chimiothérapie conventionnels ont été conduites chez des patients avec des tumeurs gynécologiques. Prendre des précautions lors de l'utilisation concomitante de médicaments connus pour leur interaction avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Caelyx pegylated liposomal, comme

d'autres spécialités à base de chlorhydrate de doxorubicine, peut potentialiser la toxicité d'autres médicaments anticancéreux. Pendant les études cliniques chez les patients avec tumeur solide (comprenant les sous-groupes cancer du sein et de l'ovaire) qui ont reçu simultanément du cyclophosphamide ou des taxanes, aucune nouvelle toxicité additive n'a été notée. Chez les patients avec SIDA, une aggravation des cystites hémorragiques induites par le cyclophosphamide et une augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine ont été rapportées avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Toute association avec d'autres agents cytotoxiques, en particulier les agents myélotoxiques, doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le chlorhydrate de doxorubicine est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique du chlorhydrate de doxorubicine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant leur traitement par Caelyx pegylated liposomal et pendant les 8 mois suivant la fin du traitement.

Il est conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par Caelyx pegylated liposomal et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement.

Allaitement

On ne dispose pas de données sur l'excrétion de Caelyx pegylated liposomal dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, comprenant les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la potentialité d'effets indésirables sérieux chez l'enfant allaité, les femmes doivent donc interrompre l'allaitement avant de débuter le traitement par Caelyx pegylated liposomal. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.

Fertilité

L'effet du chlorhydrate de doxorubicine sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Caelyx pegylated liposomal n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors des études cliniques effectuées à ce jour, étourdissements et somnolence ont quelquefois été associés à la prise de Caelyx pegylated liposomal (< 5 %). Les patients présentant ces troubles doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) sont la neutropénie, les nausées, la leucopénie, l'anémie et la fatigue.

Les effets indésirables sévères (effets indésirables de grade 3/4 survenant chez ≥ 2 % des patients) sont la neutropénie, l'EPP, la leucopénie, la lymphopénie, l'anémie, la thrombopénie, la stomatite, la fatigue, la diarrhée, les vomissements, les nausées, la fièvre, la dyspnée et la pneumonie. Les effets indésirables sévères moins fréquemment rapportés comprenaient la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, des douleurs abdominales, une infection par le cytomégalovirus, notamment la choriorétinite à cytomégalovirus, l'asthénie, l'arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, l'embolie pulmonaire, la thrombophlébite, la thrombose veineuse, une réaction anaphylactique, une réaction anaphylactoïde, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 5 donne un résumé des effets indésirables qui ont été observés chez les patients ayant reçu Caelyx pegylated liposomal parmi les 4231 patients traités pour un cancer du sein, cancer des ovaires, myélome multiple et SK associé au SIDA. Les effets indésirables signalés après la mise sur le marché sont également repris, et indiqués par « b ».
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1000 à < 1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, le cas échant, les effets indésirables sont présentés en ordre de gravité décroissante.

Tableau 5 : effets indésirables chez les patients traités par Caelyx pegylated liposomal

Classe de système d'organes	**Fréquence tous grades**	**Réaction indésirable au médicament**
Infections et infestations	Fréquent	Sepsis
		Pneumonie
		Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*
		Infection à cytomégalovirus, notamment choriorétinite à cytomégalovirus
		Infection à complexe Mycobacterium avium
		Infection à Candida
		Zona
		Infection des voies urinaires Infection Infection des voies aériennes supérieures
		Candidose orale
		Folliculite
		Pharyngite
		Rhinopharyngite

Classe de système d'organes	Fréquence tous grades	Réaction indésirable au médicament
	Peu fréquent	Herpès
		Infection fongique
	Rare	Infection opportuniste (notamment *Aspergillus, Histoplasma*, *Isospora*, *Legionella*, *Microsporidium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Toxoplasma*, *Tuberculosis*) [a]
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	Leucémie aigüe myéloïde [b]
		Syndrome myélodysplasique[b]
		Tumeur buccale [b]
	Très fréquent	Leucopénie
		Neutropnéie
		Lymphopénie
		Anémie (notamment hypochrome)
	Fréquent	Thrombopénie
		Neutropénie fébrile
	Peu fréquent	Pancytopénie
		Thrombocytose
	Rare	Insuffisance médullaire
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
		Réaction anaphylactique
	Rare	Réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué
	Fréquent	Cachexie
		Déshydratation
		Hypokaliémie
		Hyponatrémie
		Hypocalcémie
	Peu fréquent	Hyperkaliémie
		Hypomagnésémie
Affections psychiatriques	Fréquent	État confusionnel
		Anxiété
		Dépression
		Insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie périphérique
		Neuropathie périphérique sensitive
		Névralgie
		Paresthésie
		Hypoesthésie
		Dysgeusie
		Céphalées
		Léthargie

Classe de système d'organes	Fréquence tous grades	Réaction indésirable au médicament
		Vertiges
	Peu fréquent	Polyneuropathie
		Convulsion
		Syncope
		Dysesthésie
		Somnolence
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite
	Peu fréquent	Vision trouble
		Augmentation de la sécrétion lacrymale
	Rare	Rétinite
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Palpitations
		Arrêt cardiaque
		Insuffisance cardiaque
		Insuffisance cardiaque congestive
		Cardiomyopathie
		Toxicité cardiaque
	Rare	Arrythmie ventriculaire
		Bloc de branche droit
		Trouble de la conduction
		Bloc auriculoventriculaire
		Cyanose
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
		Hypotension
		Bouffée congestives
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire
		Nécrose au site de perfusion (notamment, nécrose des tissus mous et nécrose cutanée)
		Phlébite
		Hypotension orthostatique
	Rare	Thrombophlébite
		Thrombose veineuse
		Vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
		Dyspnée d'effort
		Epistaxis
		Toux
	Peu fréquent	Asthme
		Gêne thoracique
	Rare	Sensation de gorge sérrée
	Fréquence indeterminée	Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Stomatite
		Nausée
		Vomissement

Classe de système d'organes	Fréquence tous grades	Réaction indésirable au médicament
		Diarrhée
		Constipation
	Fréquent	Gastrite
		Stomatite aphteuse
		Ulcération buccale
		Dyspepsie
		Dysphagie
		Oesophagite
		Douleur abdominale
		Douleur abdominale haute
		Douleur buccale
		Bouche sèche
	Peu fréquent	Flatulence
		Gingivite
	Rare	Glossite
		Ulcération labiale
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire[a]
		Eruption cutanée (notamment érythémateux, maculo-papulaire et papulaire)
		Alopécie
	Fréquent	Exfoliation cutanée
		Bulle
		Sécheresse cutanée
		Érythème
		Prurit
		Hyperhydrose
		Hyperpigmentation cutanée
	Peu fréquent	Dermatite
		Dermatite exfoliatrice
		Acné
		Ulcère cutané
		Dermatite allergique
		Urticaire
		Altération de la couleur cutanée
		Pétéchies
		Trouble pigmentaire
		Trouble unguéal
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique
		Érythème polymorphe
		Dermite bulleuse
		Kératose lichénoïde
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson[b]

Classe de système d'organes	Fréquence tous grades	Réaction indésirable au médicament
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Douleur musculosquelettique (notamment douleur musculosquelettique du thorax, dorsalgie, extrémités douloureuses)
	Fréquent	Contractures musculaires
		Myalgie
		Arthralgie
		Douleur osseuse
	Peu fréquent	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Dysurie
	Peu fréquent	Faiblesse musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Douleur mammaire
	Rare	Infection vaginale
		Érythème scrotal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre
		Fatigue
	Fréquent	Réaction liée à la perfusion
		Douleur
		Douleur thoracique
		Syndrome pseudo grippal
		Frissons
		Inflammation muqueuse
		Asthénie
		Malaise
		Œdème
		Œdème périphérique
	Peu fréquent	Extravasation au site d'administration
		Réaction au site d'injection
		Œdème du visage
		Hyperthermie
	Rare	Trouble muqueux
Investigations	Fréquent	Poids diminué
	Peu fréquent	Fraction d'éjection diminuée
	Rare	Test hépatique anormal (notamment bilirubine sanguine augmentée, alanine aminotransférase augmentée etaspartate aminotransférase augmentée)
		Créatinine sanguine augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Phénomène de rappel après radiothérapie[a]

[a] voir la description des effets indésirables sélectionnés
[b] effets indésirables observés post-mise sur le marché

Description d'effets indésirables sélectionnées

Érythrodysesthésie palmo-plantaire

L'effet indésirable le plus fréquent rapporté dans les essais cliniques sein/ovaire était l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP). L'incidence globale de l'EPP était de 41,3 % et de 51,1 % pour les essais cliniques ovaire et sein, respectivement. Ces effets étaient essentiellement légers, des cas sévères (grade 3) ayant été rapportés chez 16,3 % et 19,6 % des patients. L'incidence rapportée des cas mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) était <1 %. Rarement, l'EPP a entrainé un arrêt définitif du traitement (1,9 % et 10,8 %). L'EPP a été décrite chez 16 % des patients atteints d'un myélome multiple, traités par une thérapie combinée de Caelyx pegylated liposomal avec le bortézomib. Une EPP de grade 3 a été rapportée chez 5 % des patients. Aucune EPP de grade 4 n'a été décrite. Le taux d'EPP était sensiblement inférieur dans la population SK- SIDA (1,3 % tous grades, 0,4 % EPP de grade 3, aucune EPP de grade4). Voir rubrique 4.4.

Infections opportunistes

Des effets indésirables respiratoires ont été fréquemment observés au cours des études cliniques avec Caelyx pegylated liposomal et peuvent être liés à des infections opportunistes (IO) chez les patients atteints du SIDA. Les infections opportunistes sont observées dans le sarcome de Kaposi après administration de Caelyx pegylated liposomal et sont couramment observées chez la plupart des patients atteints d'une immunodéficience liée au VIH. Les IO les plus souvent observées dans les études cliniques ont été les candidoses, les infections à cytomégalovirus, à *herpes simplex*, les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* et les infections à *Mycobacterium avium complex*.

Toxicité cardiaque

Une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive est associée au traitement à base de doxorubicine pour des doses cumulées individuelles > 450 mg/m^2 ou à des doses plus faibles chez des patients ayant un facteur de risque cardiaque. Des biopsies endomyocardiques chez neuf patients sur dix avec SK-SIDA recevant des doses cumulées de Caelyx pegylated liposomal supérieures à 460 mg/m^2 n'indique pas de cardiomyopathie induite par l'anthracycline. La dose recommandée de Caelyx pegylated liposomal pour le sarcome de Kaposi associé au SIDA est de 20 mg/m^2 toutes les deux à trois semaines. La dose cumulée pour laquelle on pourrait craindre une cardiotoxicité chez ces patients SK-SIDA (> 400 mg/m^2) correspond à plus de 20 cycles de Caelyx pegylated liposomal pendant 40 à 60 semaines.

De plus, des biopsies endomyocardiques ont été effectuées chez 8 patients avec tumeur solide avec des doses d'anthracycline cumulées de 509 mg/m^2-1 680 mg/m^2. La fourchette des scores de cardiotoxicité de Billingham était de grade 0–1,5. Ces niveaux de score sont cohérents avec une absence de cardiotoxicité ou une cardiotoxicité faible.

Dans l'étude pivot de phase III *versus* doxorubicine, 58/509 (11,4 %) patients randomisés (10 traités par Caelyx pegylated liposomal à la dose de 50 mg/m^2 toutes les 4 semaines contre 48 traités par la doxorubicine à la dose de 60 mg/m^2 toutes les 3 semaines) ont bien présenté les

critères définissant la cardiotoxicité pendant le traitement et/ou pendant le suivi. La cardiotoxicité était définie soit par une baisse de 20 points ou plus par rapport à la valeur de base si la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au repos demeurait dans les limites normales, soit par une baisse de 10 points ou plus si la mesure de la FEVG devenait anormale (plus faible que la limite inférieure normale). Aucun des 10 patients traités par Caelyx pegylated liposomal présentant une cardiotoxicité basée sur les critères FEVG tels que définis ci-dessus n'a développé de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

Par contre, 10 des 48 patients traités par doxorubicine présentant une cardiotoxicité basée sur ces mêmes critères ont développé des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Chez les patients avec tumeurs solides, dont le sous-groupe de patients avec cancer du sein et de l'ovaire, traités à la dose de 50 mg/m^2/cycle avec des doses cumulées individuelles d'anthracycline allant jusqu'à 1 532 mg/m^2, l'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif était faible. Parmi les 418 patients traités avec Caelyx pegylated liposomal à la dose de 50 mg/m^2/cycle, et ayant eu une mesure de base de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et au moins une mesure de suivi évaluées par une scintigraphie myocardique, 88 patients avaient une dose cumulée d'anthracycline > 400 mg/m^2, un niveau d'exposition associé à un risque augmenté de toxicité cardiovasculaire avec une formulation conventionnelle de doxorubicine. Seuls 13 des 88 patients (15 %) présentaient au moins un changement cliniquement significatif de leur FEVG, défini par une valeur de FEVG inférieure à 45 % ou une diminution d'au moins 20 points par rapport à la valeur de base. De plus, 1 seul patient (dose cumulée individuelle d'anthracycline de 944 mg/m^2), a arrêté le traitement à l'étude en raison de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive.

Phénomène de rappel après radiothérapie

Une récidive de radiodermite liée à une radiothérapie préalable a été peu fréquemment observée après l'administration de Caelyx pegylated liposomal.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Marocaine des Médicaments et des Produits de Santé (AMMPS) - Site internet : https://ammps.gov.ma/

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu en chlorhydrate de doxorubicine aggrave les effets toxiques sur les lésions muqueuses, la leucopénie et la thrombopénie. Le traitement du surdosage aigu des patients avec myélosuppression sévère consiste en une hospitalisation, des antibiotiques, des transfusions de plaquettes et de granulocytes et le traitement symptomatique des lésions muqueuses.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents cytotoxiques (anthracyclines et substances apparentées), **Code ATC :** L01DB01.

Mécanisme d'action

La substance active de Caelyx pegylated liposomal est le chlorhydrate de doxorubicine, un antibiotique cytotoxique anthracyclinique, obtenu à partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Le mécanisme exact de l'activité anti-tumorale de la doxorubicine n'est pas connu. On pense généralement que c'est l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique qui est responsable du principal effet cytotoxique. C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication.

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude de phase III randomisée comparant Caelyx pegylated liposomal à la doxorubicine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique a été conduite chez 509 patients. L'objectif du protocole de démontrer la non infériorité entre Caelyx pegylated liposomal et la doxorubicine a été atteint, la valeur de l'Hazard Ratio (HR) pour la survie sans progression (SSP) était de 1,0 (IC à 95 % pour le HR = 0,82 - 1,22). Les valeurs de l'HR pour la SSP après ajustement sur les facteurs de pronostic étaient similaires à celles observées pour la population en intention de traiter (ITT). L'analyse de la cardiotoxicité prenant en compte la dose cumulée d'anthracycline a montré que le risque de développer un effet cardiaque était significativement plus faible avec Caelyx pegylated liposomal qu'avec la doxorubicine (HR=3,16, $p < 0,001$). A des doses cumulées supérieures à 450 mg/m^2 aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec Caelyx pegylated liposomal.

Une étude de phase III comparant Caelyx pegylated liposomal au topotécan chez des patients présentant un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine a été conduite chez 474 patients. Une augmentation de la survie globale (SG) a été notée pour les patients traités par Caelyx pegylated liposomal comparativement aux patients traités par le topotécan, comme l'indique le hasard ratio (HR) de 1,216 (IC à 95 % : 1,000 ; 1,478), p=0,050. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 56,3 %, 34,7 % et 20,2 % respectivement pour Caelyx pegylated liposomal, et de 54,0 %, 23,6 % et 13,2 % pour le topotécan.

Dans le sous-groupe de patients dont la maladie était sensible au platine, la différence était plus importante : HR de 1,432 (IC à 95 % : 1,066 ; 1,923), p=0,017. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 74,1 %, 51,2 % et 28,4 % pour Caelyx pegylated liposomal et de 66,2 %, 31,0 % et 17,5 % pour le topotécan.

Les traitements étaient comparables dans le sous-groupe de patients dont la maladie était résistante au platine : HR de 1,069 (IC à 95 % : 0,823 ; 1,387), p=0,618. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 41,5 %, 21,1 % et 13,8 % pour Caelyx pegylated liposomal et de 43,2 %, 17,2 % et 9,5 % pour le topotécan.

Une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, ouverte, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib versus bortézomib en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur et qui n'avaient pas progressé pendant le traitement à base d'anthracycline, a été conduite chez 646 patients. Une amélioration significative du critère

principal temps avant progression (TTP) a été observée pour les patients ayant reçu l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib comparativement aux patients ayant reçu le bortézomib en monothérapie, amélioration indiquée par une réduction du risque (RR) de 35 % (IC à 95 % : 21-47 %), p < 0,0001, basée sur 407 événements TTP. Le TTP médian était de 6,9 mois pour les patients sous bortézomib en monothérapie, contre 8,9 mois pour les patients sous Caelyx pegylated liposomal + bortézomib. Une analyse intermédiaire définie par le protocole (basée sur 249 événements TTP) a entraîné un arrêt précoce de l'étude, l'efficacité étant démontrée. Cette analyse intermédiaire a montré une réduction du risque de 45 % (IC à 95 % : 29-57 %), p < 0,0001. Le TTP médian était de 6,5 mois dans le groupe bortézomib en monothérapie, contre 9,3 mois dans le groupe Caelyx pegylated liposomal + bortézomib. Ces résultats, quoique précoces, constituaient l'analyse finale définie par le protocole. L'analyse finale de la survie globale réalisée après une durée médiane de suivi de 8,6 ans n'a montré aucune différence significative en termes de survie globale entre les deux bras de traitement. La médiane de survie globale était de 30,8 mois (IC à 95% ; 25,2-36,5 mois) chez les patients traités par bortézomib en monothérapie et de 33,0 mois (IC à 95% ; 28,9-37,1 mois) chez les patients traités par l'association Caelyx pegylated liposomal + bortézomib.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caelyx pegylated liposomal est une formulation liposomale pégylée de chlorhydrate de doxorubicine, ayant une longue durée de circulation sanguine. Les liposomes pégylés contiennent des segments greffés en surface par le polymère hydrophile de méthoxypolyéthylène glycol (MPEG). Ces groupements linéaires de MPEG sont étalés sur la surface du liposome créant ainsi une pellicule protectrice qui réduit les interactions entre la double membrane lipidique et les composés plasmatiques. Cette disposition permet aux liposomes Caelyx pegylated liposomal de se maintenir pendant des périodes prolongées dans la circulation sanguine. Les liposomes pégylés sont suffisamment petits (diamètre moyen approximatif 100 nm) pour passer intacts (extravasation) à travers les vaisseaux tumoraux altérés qui irriguent la tumeur. La preuve de la pénétration et de l'accumulation dans les tumeurs des liposomes pégylés à partir des vaisseaux sanguins a été établie dans les carcinomes coliques C-26 de la souris et chez la souris transgénique porteuse de lésions de type sarcome de Kaposi. Les liposomes pégylés ont également une matrice lipidique de faible perméabilité et un système tampon aqueux qui permet de maintenir le chlorhydrate de doxorubicine sous forme encapsulée pendant le temps où le liposome reste dans la circulation.

La pharmacocinétique plasmatique de Caelyx pegylated liposomal chez l'homme diffère significativement de celle rapportée par la littérature pour les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine. A faibles doses (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) Caelyx pegylated liposomal présente une pharmacocinétique linéaire. Sur l'intervalle de dose de 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 Caelyx pegylated liposomal présente une pharmacocinétique non-linéaire. Le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel présente une distribution tissulaire étendue (volume de distribution de 700 à 1 100 L/m^2) et une clairance d'élimination rapide (24 à 73 L/h/m^2). Au contraire, le profil pharmacocinétique de Caelyx pegylated liposomal montre que Caelyx pegylated liposomal est surtout confiné dans le volume vasculaire et que la clairance de la doxorubicine à partir du sang dépend du véhicule liposomal. La doxorubicine devient

disponible lorsque les liposomes s'extravasent et pénètrent dans le compartiment tissulaire.

A doses équivalentes, les valeurs de la concentration plasmatique et les valeurs de l'ASC de Caelyx pegylated liposomal qui représentent surtout le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé (contenant 90 % à 95 % de la doxorubicine mesurée) sont significativement plus élevées que celles observées avec les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine. Caelyx pegylated liposomal ne doit pas être remplacé par d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.

Pharmacocinétique de population

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal ont été évalués chez 120 patients issus de 10 études cliniques différentes en utilisant une analyse pharmacocinétique de population. Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal sur l'intervalle de doses de 10 mg/m^2 à 60 mg/m^2 étaient bien décrits par un modèle bi-compartimental non-linéaire d'ordre zéro et une élimination type Michaelis-Menten. La clairance intrinsèque moyenne de Caelyx pegylated liposomal était de 0,030 L/h/m^2 (intervalle 0,008 à 0,152 L/h/m^2) et le volume de distribution moyen était de 1,93 L/m^2 (intervalle 0,96 – 3,85 L/m^2) proche du volume plasmatique. La demi-vie apparente s'étalait entre 24 – 231 heures, avec une moyenne de 73,9 heures.

Patients avec cancer du sein

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal déterminés sur 18 patients avec un cancer du sein étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés sur une population plus grande de 120 patients avec différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,016 L/h/m^2 (intervalle 0,008 – 0,027 L/h/m^2), le volume de distribution central moyen était de 1,46 L/m^2 (intervalle 1,10 – 1,64 L/m^2). La demi-vie apparente moyenne était de 71,5 heures (intervalle 45,2 - 98,5 heures).

Patients avec cancer ovarien

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal déterminés sur 11 patients avec carcinome ovarien étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés sur une population plus grande de 120 patients avec différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,021 L/h/m^2 (intervalle 0,009 – 0,041 L/h/m^2), le volume de distribution moyen était de 1,95 l/m^2 (intervalle 1,67 – 2,40 L/m^2). La demi-vie apparente moyenne était de 75,0 heures (intervalle 36,1 – 125 heures).

Patients avec un SK associé au SIDA

Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de Caelyx pegylated liposomal ont été évalués chez 23 patients avec SK qui avaient reçu des doses uniques de 20 mg/m^2 administrées par perfusion de 30 minutes. Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx pegylated liposomal (représentant principalement le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé et de faibles doses de chlorhydrate de doxorubicine non-encapsulé) observés après des doses de 20 mg/m^2 sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques chez des patients avec SK-SIDA traités par Caelyx pegylated liposomal

Moyenne ± déviation standard	
Paramètres	20 mg/m^2 (n = 23)
Concentration plasmatique maximale* (.ig/ml)	8,34 ± 0,49
Clairance plasmatique (L/h/m^2)	0,041 ± 0,004
Volume de distribution (L/m^2)	2,72 ± 0,120
ASC (.ig/ml·h)	590 ± 58,7
λ1 demi-vie (heures)	5,2 ± 1,4
λ2 demi-vie (heures)	55,0 ± 4,8

*Mesurée à la fin d'une perfusion de 30 minutes

5.3 Données de sécurité préclinique

D'après les études de toxicité par administration réitérée conduites chez l'animal, le profil toxicologique de Caelyx pegylated liposomal est semblable à celui observé chez l'homme pour les traitements par perfusion au long cours de chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Avec Caelyx pegylated liposomal, l'encapsulage du chlorhydrate de doxorubicine dans des liposomes pégylés conduit à modifier l'intensité de ces effets de la façon suivante :

Toxicité cardiaque

Des études chez le lapin ont démontré une cardiotoxicité plus faible de Caelyx pegylated liposomal par rapport aux préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine.

Toxicité dermatologique

Au cours d'études de toxicité par administration réitérée de Caelyx pegylated liposomal chez le rat et le chien, des lésions dermiques inflammatoires sévères avec ulcération ont été observées à des doses thérapeutiques. Dans l'étude chez le chien, l'incidence et la sévérité de ces lésions ont été réduites en diminuant les doses ou en espaçant les cycles. Des lésions identiques à celles connues sous le nom d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ont également été observées chez des malades traités par des perfusions au long cours (voir rubrique 4.8).

Réponse anaphylactoïde

Au cours d'études de toxicité par administration réitérée chez le chien, une réponse aiguë caractérisée par hypotension, pâleur des muqueuses, sialorrhée, vomissement, périodes d'hyperactivité suivies d'hypoactivité et de léthargie, a été observée après administration de liposomes pégylés (placebo). Une réponse similaire, mais moins sévère, a également été observée chez les chiens traités par Caelyx pegylated liposomal et le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel.

L'hypotension a pu être réduite par un traitement préalable par antihistaminiques. Quoi qu'il en soit, les réponses obtenues n'ont jamais mis en cause le pronostic vital et les chiens se sont rapidement rétablis après arrêt du traitement.

Toxicité locale

Les études de tolérance sous-cutanée suggèrent une diminution du risque de lésion de la peau et des tissus adjacents par Caelyx pegylated liposomal par rapport au chlorhydrate de doxorubicine conventionnel en cas d'extravasation.

Mutagénèse et cancérogénèse

Bien qu'aucune étude n'ait été conduite avec Caelyx pegylated liposomal, le chlorhydrate de doxorubicine, substance pharmacologiquement active de Caelyx pegylated liposomal, est mutagène et cancérogène. Les liposomes pégylés placebo ne sont ni mutagènes ni génotoxiques.

Action sur la reproduction

Après administration d'une dose unique de 36 mg/kg, Caelyx pegylated liposomal a provoqué des atrophies ovariennes et testiculaires faibles et modérées chez la souris. Chez le rat, après administration réitérée de doses ≥ 0,25 mg/kg/jour, on a observé une diminution du poids des testicules et une hypospermie ; chez le chien, après administration réitérée de doses de 1 mg/kg/jour, on a observé une dégénération diffuse des tubes séminifères et une diminution notable de la spermatogenèse (voir rubrique 4.6).

Néphrotoxicité

Une étude a montré que Caelyx pegylated liposomal administré en intraveineux, à une dose unique, de plus de deux fois la dose clinique, produit une toxicité rénale chez les singes. La toxicité rénale a d'ailleurs été observée avec le chlorhydrate de doxorubicine chez les rats et les lapins avec des doses uniques inférieures. L'analyse des données de tolérance de Caelyx pegylated liposomal chez les patients depuis la mise sur le marché n'a pas suggéré un lien significatif entre néphrotoxicité et Caelyx pegylated liposomal, par conséquent ces observations chez les singes peuvent ne pas être pertinentes dans l'évaluation des risques pour le patient.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.5.

6.2 Durée de conservation

20 mois.

Après dilution :

- La stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

-D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé extemporanément. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C.

-Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.2.

6.4 Nature du conditionnement primaire

Flacon en verre de type I, avec un bouchon.

6.5 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas utiliser le produit en présence de précipité ou de toute autre particule.

La dispersion de Caelyx pegylated liposomal doit être manipulée avec prudence. Il convient de porter des gants. En cas de contact de Caelyx pegylated liposomal avec la peau ou les muqueuses, laver aussitôt et abondamment à l'eau et au savon. Caelyx pegylated liposomal doit être manipulé et éliminé selon les mêmes principes que les autres médicaments anticancéreux conformément à la réglementation en vigueur.

Calculer la dose de Caelyx pegylated liposomal à administrer (en fonction de la dose recommandée et de la surface corporelle du malade). Prélever le volume de Caelyx pegylated liposomal dans une seringue stérile. Respecter strictement les consignes d'asepsie car le Caelyx pegylated liposomal ne contient aucun agent conservateur ou bactériostatique. La dose requise de Caelyx pegylated liposomal doit être diluée avant toute administration dans du glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour des doses < 90 mg, diluer Caelyx pegylated liposomal dans 250 ml, et pour des doses ≥ 90 mg, diluer Caelyx pegylated liposomal dans 500 ml. La perfusion peut être administrée sur une période de 60 ou 90 minutes comme mentionné dans la rubrique 4.2.

L'utilisation de tout diluant autre que le glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion, ou le recours à tout agent bactériostatique tel l'alcool benzylique peut provoquer une précipitation de Caelyx pegylated liposomal.

Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml). La perfusion peut être faite au travers d'une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtre en ligne.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Tableau A (Liste I)

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : MAPHAR S.A

Date de publication : Septembre 2026