

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de dispersion à diluer pour perfusion contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine en formulation liposomale pégylée.

Celdoxome pegylated liposomal dispersion à diluer pour perfusion, une formulation liposomale, est composé de chlorhydrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes comprenant en surface du méthoxypolyéthylène glycol (MPEG). Ce procédé est connu sous le nom de pégylation et protège les liposomes d'une détection par le système phagocytaire mononucléaire (SPM), ce qui augmente la durée de leur présence dans le sang.

Excipients à effet notoire :

Chaque mL de dispersion à diluer pour perfusion contient 9,6 mg de phosphatidylcholine de soja intégralement hydrogénée (issue de soja) (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour perfusion (concentré stérile)

Suspension translucide rouge de pH 6,5

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Celdoxome pegylated liposomal est indiqué chez l'adulte :

- en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque accru.
- dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé après 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/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues.

Celdoxome pegylated liposomal peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez les 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 les patients intolérants à un tel traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Celdoxome pegylated liposomal doit uniquement être administré sous la supervision d'un oncologue qualifié et spécialisé dans l'administration d'agents cytotoxiques.

Celdoxome 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

Celdoxome pegylated liposomal doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² 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

Celdoxome pegylated liposomal doit être administré à la dose de 30 mg/m² au 4^e jour du cycle de traitement par bortézomib de 3 semaines, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que le patient présente une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si cela est médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures.

Sarcome de Kaposi associé au SIDA

Celdoxome pegylated liposomal doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Les intervalles inférieurs à 10 jours doivent être évités car le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue ne peut être écarté. Un traitement sur deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Le traitement doit être poursuivi autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.

Pour tous les patients

Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réaction à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8), la perfusion doit être immédiatement interrompue, les prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) doivent être administrées et le traitement doit être repris à une vitesse plus lente.

Recommandations pour la modification de dose de Celdoxome pegylated liposomal

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

Les tableaux pour l'EPP (tableau 1) et la stomatite (tableau 2) fournissent le schéma thérapeutique suivi en cas de modification de dose lors des essais 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 des patients présentant un sarcome de Kaposi 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 en cas de modification de dose lors des essais cliniques uniquement dans le traitement du cancer du sein ou de l'ovaire. La modification de dose chez les patients présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA est présentée dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 1. Érythrodysesthésie palmo-plantaire

Grade de la toxicité lors de l'évaluation	Semaine après la précédente dose de Celdoxome pegylated liposomal		
	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Grade 1 (érythème modéré, gonflement ou desquamation n'interférant pas avec les activités quotidiennes)	Réadministrer sauf si le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, auquel cas attendre une semaine supplémentaire	Réadministrer sauf si le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, auquel cas attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines
Grade 2 (érythème, desquamation ou gonflement interférant avec les activités physiques normales, mais sans les empêcher ; 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, un alitement ou une hospitalisation)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient

Tableau 2. Stomatite

Grade de la toxicité lors de l'évaluation	Semaine après la précédente dose de Celdoxome pegylated liposomal		
	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Grade 1 (ulcères non douloureux, érythème, ou douleur faible)	Réadministrer sauf si le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, auquel cas attendre une semaine supplémentaire	Réadministrer sauf si le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, auquel 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	Attendre une semaine	Attendre une	Exclure le patient

(érythème douloureux, œdème ou ulcères, et ne peut pas manger)	supplémentaire	semaine supplémentaire	
Grade 4 (nécessite une alimentation parentérale ou entérale)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient

Tableau 3. Toxicité hématologique (polynucléaires neutrophiles [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 avec la dose complète avec un apport en facteur de croissance.

Pour les patients atteints de myélome multiple traités par Celdoxome pegylated liposomal en association avec le bortézomib qui présentent une EPP ou une stomatite, la dose de Celdoxome 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 Celdoxome 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 Celdoxome pegylated liposomal + bortézomib - patients avec myélome multiple

État du patient	Celdoxome 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 1 ^{er} jour (J1) de chaque cycle : Plaquettes < 25 000/mm ³ Hémoglobine < 8 g/dl Taux de 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 présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA et traités par Celdoxome pegylated liposomal, la toxicité hématologique peut imposer une réduction de dose ou l'arrêt ou le report du traitement. Le traitement par doxorubicine liposomale doit être interrompu temporairement chez les patients dont le taux de polynucléaires neutrophiles est $< 1\ 000/\text{mm}^3$ et/ou le taux de plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$. 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 $< 1\ 000/\text{mm}^3$ lors des cycles suivants.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale 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, en attendant de disposer d'une expérience plus approfondie, la posologie de Celdoxome pegylated liposomal chez les patients ayant une fonction hépatique altérée doit être diminuée, en fonction de l'expérience acquise avec les études cliniques sur le cancer du sein et de l'ovaire : à l'instauration du traitement, si la bilirubine est comprise entre 1,2 et 3,0 mg/dl, la première dose doit être diminuée de 25 %. Si la bilirubine est $> 3,0$ mg/dl, la première dose doit être 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, la dose peut être augmentée à la dose complète pour le cycle 2 ; si elle était réduite de 50 % pour la première dose, la dose peut être augmentée à 75 % de la dose complète pour le cycle 2. La dose peut être augmentée à la dose complète pour les cycles suivants si elle est tolérée. Celdoxome pegylated liposomal peut être administré chez les patients présentant des métastases hépatiques et une élévation associée de la bilirubine et des enzymes hépatiques jusqu'à 4 fois la limite supérieure de la normale. Avant l'administration de Celdoxome pegylated liposomal, la fonction hépatique doit être évaluée en utilisant des tests de biologie clinique 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 comprise entre 30 et 156 mL/min) démontrent que la clairance de la doxorubicine liposomale 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 présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA

En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Celdoxome pegylated liposomal n'est pas recommandé.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Celdoxome 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 Celdoxome pegylated liposomal.

Mode d'administration

Celdoxome pegylated liposomal doit être administré par perfusion intraveineuse. Pour toute

instruction supplémentaire concernant la préparation et les précautions particulières lors de la manipulation, voir rubrique 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal ne doit jamais être administré sous forme de bolus ou de dispersion non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Celdoxome 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 administrée dans une veine périphérique. L'utilisation de filtres en ligne est proscrite. Celdoxome pegylated liposomal ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6).

Pour des doses < 90 mg : Celdoxome pegylated liposomal doit être dilué dans 250 mL de solution de glucose à 5 % (50 mg/mL) pour perfusion.

Pour des doses ≥ 90 mg : Celdoxome pegylated liposomal doit être dilué dans 500 mL de solution de glucose à 5 % (50 mg/mL) pour perfusion.

Cancer du sein/cancer de l'ovaire/myélome multiple

Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Celdoxome 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 :

Perfuser 5 % de la dose totale 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.

Sarcome de Kaposi associé au SIDA

La dose de Celdoxome pegylated liposomal doit être diluée dans 250 mL de solution de glucose à 5 % (50 mg/mL) pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal ne doit pas être utilisé pour traiter le sarcome de Kaposi 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 posologiques, Celdoxome 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 doxorubicine liposomale soient soumis à une surveillance de l'ECG de façon régulière et fréquente. Des modifications transitoires de l'ECG, telles qu'un aplatissement de l'onde T, un sous-décalage du segment ST et des arythmies bénignes, ne justifient pas l'interruption du traitement par la doxorubicine liposomale. 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 ventriculaire gauche par échographie cardiaque ou, de préférence, par ventriculographie isotopique (MUGA). Ces tests doivent être pratiqués régulièrement avant le début du traitement par la doxorubicine liposomale et répétés périodiquement pendant le traitement. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est requise avant chaque nouvelle administration de doxorubicine liposomale lorsque la dose cumulée d'anthracyclines excède 450 mg/m².

Les tests et méthodes de surveillance de la fonction cardiaque mentionnés ci-dessus relatifs au traitement par anthracycline doivent être utilisés dans l'ordre suivant : ECG, mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, biopsie endomyocardique. Si l'un de ces tests révèle une possible atteinte cardiaque associée à la doxorubicine liposomale, il convient de mettre soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque d'atteinte myocardique.

Chez les patients ayant une pathologie cardiaque nécessitant un traitement, la doxorubicine liposomale ne doit être administrée que si le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque encouru.

La prudence s'impose chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque et traités par la doxorubicine liposomale.

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 avant le traitement, et/ou que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est plus basse que la valeur pronostique attendue (par exemple < 45 %), une biopsie endomyocardique peut être envisagée et il convient de mettre soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque d'apparition d'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.

La prudence s'impose 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 médicaments cardiotoxiques tels que d'autres anthracyclines/anthraquinones ou par exemple le 5-fluorouracile. Une toxicité cardiaque peut également survenir à des doses cumulées d'anthracyclines inférieures à 450 mg/m² chez les patients présentant une irradiation médiastinale préalable ou chez ceux recevant un traitement concomitant par cyclophosphamide.

Le profil de sécurité cardiaque du schéma posologique recommandé dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m²) est similaire au profil du schéma posologique de 20 mg/m² chez les patients présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA (voir rubrique 4.8).

Myélosuppression

De nombreux patients traités par la doxorubicine liposomale présentent une myélosuppression avant traitement due à des facteurs tels qu'une infection préexistante par le VIH ou de nombreux traitements concomitants ou préalables, ou des tumeurs impliquant la moelle osseuse. Dans l'essai pivot mené chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire traité à une dose de 50 mg/m², 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 un essai contrôlé ayant comparé la doxorubicine liposomale au topotécan, l'incidence de septicémies liées au traitement était substantiellement plus faible chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire traité par la doxorubicine liposomale que dans le groupe traité par topotécan. De même, chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique recevant de la doxorubicine liposomale en première ligne, une incidence faible de myélosuppression a été observée. Contrairement à ce qui a été observé chez les patients présentant un cancer du sein ou de l'ovaire, la myélosuppression semble être l'effet indésirable dose-limitant chez les patients présentant

un sarcome de Kaposi associé au SIDA (voir rubrique 4.8). En raison du risque potentiel de myélosuppression, des hémogrammes doivent être pratiqués fréquemment pendant la durée du traitement par la doxorubicine liposomale et, au minimum, avant chaque administration de doxorubicine liposomale.

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

Dans les essais cliniques contrôlés portant sur le sarcome de Kaposi associé au SIDA versus l'association bléomycine/vincristine, les infections opportunistes étaient apparemment plus fréquentes avec le traitement par la doxorubicine liposomale. Patients et médecins doivent être informés de cette incidence accrue 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 secondaires ont été observés après un traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par doxorubicine doit 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 des patients exposés à la doxorubicine liposomale durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de doxorubicine liposomale supérieure à 720 mg/m². Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été diagnostiqués à la fois en cours de traitement par la doxorubicine liposomale 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 liées à la perfusion graves et engageant parfois le pronostic vital, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactoïde, avec des symptômes tels que asthme, bouffée congestive, rash urticarien, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème du visage, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension, peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de Celdoxome pegylated liposomal. Dans de très rares cas, des convulsions ont été observées en lien avec des réactions à la perfusion. Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel permet habituellement de traiter ces symptômes. Cependant, les médicaments appropriés (par exemple antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants), ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Chez la plupart des patients, la perfusion peut être reprise après la disparition de tous les symptômes, sans récurrence. 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 maculo-érythémateuse douloureuse. 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 une chaleur excessive/l'eau chaude et des frottements (pas de chaussettes, de gants ni 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 Celdoxome pegylated liposomal et d'examiner rapidement le patient. Si la PID est confirmée, Celdoxome pegylated liposomal doit être arrêté et le patient traité de manière appropriée.

Extravasation

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

Patients diabétiques

Il convient de noter que chaque flacon de Celdoxome pegylated liposomal contient du saccharose et est administré dans une solution de glucose à 5 % (50 mg/mL) pour perfusion.

Pour connaître les événements indésirables fréquents ayant nécessité une modification de la dose ou l'arrêt du traitement, voir rubrique 4.8.

Excipients

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

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

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec la doxorubicine liposomale, bien que des essais de phase II en association avec des agents de chimiothérapie conventionnels aient été conduits chez des patients présentant des tumeurs gynécologiques. La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de médicaments connus pour interagir avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Celdoxome pegylated liposomal, comme d'autres spécialités à base de chlorhydrate de doxorubicine, peut potentialiser la toxicité d'autres médicaments anticancéreux. Pendant les essais cliniques menés chez des patients présentant des tumeurs solides (y compris des cancers du sein et de l'ovaire) et ayant reçu du cyclophosphamide ou des taxanes de façon concomitante, aucune nouvelle toxicité cumulative n'a été notée. Chez les patients atteints du 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

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter de débiter une grossesse si elles (ou leur partenaire

masculin) sont traitées par Celdoxome pegylated liposomal, et dans les six mois suivant la fin du traitement par Celdoxome pegylated liposomal (voir rubrique 5.3).

Grossesse

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

Allaitement

On ne sait pas si le chlorhydrate de doxorubicine est excrété dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, notamment les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, les femmes doivent interrompre l'allaitement avant de débiter le traitement par le chlorhydrate de doxorubicine. 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

Le chlorhydrate de doxorubicine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors des essais cliniques effectués à ce jour, étourdissements et somnolence ont dans de rares cas (< 5 %) été associés à la prise de chlorhydrate de doxorubicine. 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 %) étaient la neutropénie, les nausées, la leucopénie, l'anémie et la fatigue.

Les effets indésirables sévères (effets indésirables de grade 3/4 survenus chez ≥ 2 % des patients) étaient 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*, les douleurs abdominales, l'infection à cytomégalovirus, notamment la chorioretinite 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 présente un résumé des effets indésirables observés chez les patients ayant reçu Celdoxome pegylated liposomal parmi les 4 231 patients traités pour un cancer du sein, un cancer de l'ovaire, un myélome multiple et un sarcome de Kaposi associé au SIDA. Les effets indésirables signalés après la mise sur le marché sont également inclus et indiqués par «^b». Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000), 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 échéant, les effets indésirables sont présentés en ordre de gravité décroissante.

Tableau 5. Effets indésirables chez les patients traités par Celdoxome pegylated liposomal

Classe de système d'organes	Fréquence tous grades confondus	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Sepsis
		Pneumonie
		Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infection à cytomégalovirus, notamment chorioretinite à cytomégalovirus
		Infection à complexe <i>Mycobacterium avium</i>
		Candidiase
		Zona
		Infection des voies urinaires
		Infection
		Infection des voies aériennes supérieures
		Candidose buccale
		Folliculite
	Pharyngite	
	Rhinopharyngite	
	Peu fréquent	Herpès
Infection fongique		
Rare	Infection opportuniste (notamment <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	Leucémie aiguë myéloïde ^b
		Syndrome myélodysplasique ^b
		Tumeur buccale ^b
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie
		Neutropénie
		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	Fréquent	Neuropathie périphérique

système nerveux		Neuropathie périphérique sensitive
		Névralgie
		Paresthésie
		Hypoesthésie
		Dysgueusie
		Céphalées
		Léthargie
		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 ^a	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Palpitations
		Arrêt cardiaque
		Insuffisance cardiaque
		Insuffisance cardiaque congestive
		Cardiomyopathie
		Toxicité cardiaque
	Rare	Arythmie ventriculaire
		Bloc de branche droit
		Trouble de la conduction
Bloc auriculoventriculaire		
Cyanose		
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
		Hypotension
		Bouffée congestive
	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
		Épistaxis
		Toux
	Peu fréquent	Asthme
		Gêne thoracique
	Rare	Sensation de gorge serrée
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle diffuse	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Stomatite
		Nausée
		Vomissement
		Diarrhée
		Constipation
	Fréquent	Gastrite

		Stomatite aphteuse
		Ulcération buccale
		Dyspepsie
		Dysphagie
		Œsophagite
		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
		Éruption cutanée (notamment érythémateux, maculopapuleux et papuleux)
		Alopécie
	Fréquent	Exfoliation cutanée
		Bulle
		Sécheresse cutanée
		Érythème
		Prurit
		Hyperhidrose
		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	
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
Affections des organes de reproduction	Peu fréquent	Douleur mammaire
	Rare	Infection vaginale
		Érythème scrotal
Troubles généraux	Très fréquent	Fièvre

et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
		Réaction liée à la perfusion
		Douleur
		Douleur thoracique
		Syndrome grippal
		Frissons
		Inflammation muqueuse
		Asthénie
		Malaise
		Cedème
	Cedème périphérique	
	Peu fréquent	Extravasation au site d'administration
		Réaction au site d'injection
Cedème 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 et aspartate aminotransférase augmentée)
		Créatinine sanguine augmentée
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Peu fréquent	Phénomène de rappel après radiothérapie ^a

^a voir « Description d'effets indésirables sélectionnés »

^b effets indésirables observés post-mise sur le marché

Description d'effets indésirables sélectionnés

Érythrodysesthésie palmo-plantaire

L'effet indésirable le plus fréquent rapporté dans les essais cliniques sur le cancer du sein/de l'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 sur le cancer de l'ovaire et du sein, respectivement. Ces effets étaient le plus souvent 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 %. Dans des cas peu fréquents, l'EPP a entraîné 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 associant Celdoxome pegylated liposomal et 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 chez les patients atteints d'un sarcome de Kaposi associé au SIDA (1,3 % d'EPP tous grades confondus, 0,4 % d'EPP de grade 3, aucune EPP de grade 4). Voir rubrique 4.4.

Infections opportunistes

Des effets indésirables respiratoires ont été fréquemment observés au cours des essais cliniques avec la doxorubicine liposomale et pourraient 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 doxorubicine liposomale et sont couramment observées chez des patients atteints d'une immunodéficience liée au VIH. Les IO les plus souvent observées dans les essais cliniques ont été les candidoses, les infections à cytomégalovirus, les infections à herpes simplex, les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* et les infections à *Mycobacterium avium complex*.

Toxicité cardiaque

Une incidence accrue de l'insuffisance cardiaque congestive est associée au traitement par la doxorubicine à des doses cumulées > 450 mg/m² ou à des doses plus faibles chez les patients ayant des facteurs de risque cardiaques. Les biopsies endomyocardiques réalisées chez 9 des 10 patients présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA et ayant reçu des doses cumulées de doxorubicine liposomale supérieures à 460 mg/m² n'indiquent pas de cardiomyopathie induite par les anthracyclines. La dose recommandée de Celdoxome pegylated liposomal pour le sarcome de Kaposi associé au SIDA est de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. La dose cumulée pour laquelle on pourrait craindre une cardiotoxicité chez ces patients présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA (> 400 mg/m²) correspond à plus de 20 cycles de Celdoxome pegylated liposomal pendant 40 à 60 semaines.

De plus, des biopsies endomyocardiques ont été effectuées chez 8 patients présentant une tumeur solide et ayant reçu des doses d'anthracycline cumulées comprises entre 509 mg/m² et 1 680 mg/m². La fourchette des scores de cardiotoxicité de Billingham était comprise entre 0 et 1,5. Ces scores sont cohérents avec une absence de cardiotoxicité ou une cardiotoxicité faible.

Dans l'essai pivot de phase III *versus* doxorubicine, 58 (11,4 %) des 509 patients randomisés (10 traités par la doxorubicine liposomale à la dose de 50 mg/m² toutes les 4 semaines contre 48 traités par la doxorubicine à la dose de 60 mg/m² toutes les 3 semaines) ont atteint les critères de cardiotoxicité définis dans le protocole 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 à l'inclusion si 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 FEVG n'était plus dans les limites normales (plus faible que la limite inférieure de la normale). Aucun des 10 patients traités par la doxorubicine liposomale ayant présenté une cardiotoxicité selon les critères FEVG définis ci-dessus n'a développé de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. En revanche, 10 des 48 patients traités par doxorubicine ayant présenté une cardiotoxicité d'après ces mêmes critères ont également développé des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

Chez les patients présentant des tumeurs solides, notamment un sous-groupe de patients atteints d'un cancer du sein ou de l'ovaire, traités à la dose de 50 mg/m²/cycle avec des doses cumulées d'anthracyclines allant jusqu'à 1 532 mg/m², l'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif était faible. Parmi les 418 patients traités avec la doxorubicine liposomale à la dose de 50 mg/m²/cycle, et ayant eu une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à l'inclusion et au moins une mesure au suivi par ventriculographie isotopique (MUGA), 88 patients avaient reçu une dose cumulée d'anthracyclines > 400 mg/m², un niveau d'exposition associé à un risque accru de toxicité cardiovasculaire avec une formulation conventionnelle de doxorubicine. Seuls 13 des 88 patients (15 %) ont présenté au moins une variation cliniquement significative de la FEVG, définie comme une valeur de FEVG inférieure à 45 % ou une diminution d'au moins 20 points par rapport à la valeur à l'inclusion. De plus, 1 seul patient (dose cumulée d'anthracyclines de 944 mg/m²) a arrêté le traitement de l'étude en raison de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive.

Phénomène de rappel de la radiothérapie

Une récurrence de radiodermite liée à une radiothérapie antérieure a été peu fréquemment observée après l'administration de doxorubicine liposomale.

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 – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu en chlorhydrate de doxorubicine aggrave les effets toxiques de type mucite, leucopénie et thrombopénie. Le traitement du surdosage aigu chez les patients présentant une myélosuppression sévère consiste en une hospitalisation, des antibiotiques, des transfusions de plaquettes et de granulocytes et un traitement symptomatique de la mucite.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées, anthracyclines et substances apparentées, Code ATC : L01DB01.

Mécanisme d'action

La substance active de Celdoxome 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 antitumorale de la doxorubicine n'est pas connu. L'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique serait responsable de la majorité des effets cytotoxiques. Il s'agit probablement du résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de la double hélice d'ADN, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication.

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude de phase III randomisée ayant comparé la doxorubicine liposomale à la doxorubicine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique a été conduite chez 509 patients. L'objectif du protocole consistant à démontrer la non-infériorité de la doxorubicine liposomale par rapport à la doxorubicine a été atteint, la valeur du hazard ratio (HR) pour la survie sans progression (SSP) était de 1,00 (IC à 95 % pour le HR = 0,82 – 1,22). Le HR du traitement pour la SSP après ajustement sur les facteurs de pronostic était cohérent avec la SSP dans la population en intention de traiter (ITT).

L'analyse principale de la cardiotoxicité a montré que le risque de présenter un événement cardiaque en fonction de la dose cumulée d'anthracyclines était significativement plus faible avec la doxorubicine liposomale qu'avec la doxorubicine (HR = 3,16, $p < 0,001$). À des doses cumulées supérieures à 450 mg/m², aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec la doxorubicine liposomale.

Une étude de phase III ayant comparé la doxorubicine liposomale au topotécan chez des patientes présentant un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine a été conduite chez 474 patientes. Une augmentation de la survie globale (SG) a été notée chez les patientes traitées par la doxorubicine liposomale comparativement aux patientes traitées par le topotécan, comme l'indique le hazard 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 la doxorubicine liposomale, contre 54,0 %, 23,6 % et 13,2 % pour le topotécan.

Dans le sous-groupe de patientes 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 la doxorubicine liposomale, contre 66,2 %, 31,0 % et 17,5 % pour le topotécan.

Les traitements étaient comparables dans le sous-groupe de patientes 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 la doxorubicine liposomale, contre 43,2 %, 17,2 % et 9,5 % pour le topotécan.

Une étude de phase III multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, en ouvert, ayant comparé la sécurité et l'efficacité de l'association doxorubicine liposomale + 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 d'évaluation principal, à savoir le temps avant progression (TTP), a été observée pour les patients ayant reçu l'association doxorubicine liposomale + 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 de TTP. Le TTP médian était de 6,9 mois pour les patients sous bortézomib en monothérapie, contre 8,9 mois pour les patients sous doxorubicine liposomale + bortézomib. Une analyse intermédiaire définie par le protocole (basée sur 249 événements de 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 doxorubicine liposomale + bortézomib. Ces résultats, quoique précoces, constituaient l'analyse finale définie par le protocole. L'analyse finale de la survie globale (SG) réalisée après une durée médiane de suivi de 8,6 ans n'a montré aucune différence significative en termes de SG entre les deux bras de traitement. La SG médiane 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 doxorubicine liposomale + bortézomib.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Celdoxome 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 de Celdoxome pegylated liposomal de se maintenir pendant des périodes prolongées dans la circulation sanguine. Les liposomes pégylés sont suffisamment petits (diamètre moyen d'environ 100 nm) pour passer intacts (extravasation) à travers les vaisseaux sanguins défectueux 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 chez des souris présentant des tumeurs de carcinomes coliques C-26 et chez des souris transgéniques porteuses de lésions de type sarcome de Kaposi. Les liposomes pégylés ont également une matrice lipidique de faible perméabilité et un système tampon aqueux qui se combinent pour maintenir le chlorhydrate de doxorubicine sous forme encapsulée pendant le temps où le liposome reste dans la circulation.

La pharmacocinétique plasmatique du chlorhydrate de doxorubicine liposomal chez l'homme diffère significativement de celle rapportée dans la littérature pour les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine. À faibles doses (10 mg/m² – 20 mg/m²), le chlorhydrate de doxorubicine liposomal présente une pharmacocinétique linéaire. Sur l'intervalle de doses de 10 mg/m² à 60 mg/m², le chlorhydrate de doxorubicine 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/m²) et une clairance d'élimination rapide (24 à 73 L/h/m²). À l'inverse, le profil pharmacocinétique du chlorhydrate de doxorubicine liposomal montre que celui-ci est surtout confiné dans le volume vasculaire et que la clairance sanguine de la doxorubicine dépend du véhicule liposomal. La doxorubicine devient disponible lorsque les liposomes s'extravasent et pénètrent dans le compartiment tissulaire.

À doses équivalentes, les valeurs de concentration plasmatique et d'ASC du chlorhydrate de doxorubicine 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.

Celdoxome pegylated liposomal ne doit pas être remplacé par d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.

Pharmacocinétique de population

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale ont été évalués chez 120 patients issus de 10 essais cliniques différents en utilisant une analyse pharmacocinétique de population. Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale sur l'intervalle de doses de 10 mg/m² à 60 mg/m² étaient le mieux décrits par un modèle bicompartimental non linéaire d'ordre zéro et une élimination type Michaelis-Menten. La clairance intrinsèque moyenne de la doxorubicine liposomale était de 0,030 L/h/m² (intervalle : 0,008 à 0,152 L/h/m²) et le volume de distribution central moyen était de 1,93 L/m² (intervalle : 0,96 – 3,85 L/m²) proche du volume plasmatique. La demi-vie apparente était comprise entre 24 et 231 heures, avec une moyenne de 73,9 heures.

Patients avec cancer du sein

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale déterminés chez 18 patients atteints d'un cancer du sein étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés chez une population plus grande de 120 patients présentant différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,016 L/h/m² (intervalle : 0,008 – 0,027 L/h/m²), le volume de distribution central moyen était de 1,46 L/m² (intervalle : 1,10 – 1,64 L/m²). La demi-vie apparente moyenne était de 71,5 heures (intervalle : 45,2 – 98,5 heures).

Patientes avec cancer de l'ovaire

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale déterminés chez 11 patientes présentant un carcinome de l'ovaire étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés dans une population plus grande de 120 patients présentant différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,021 L/h/m² (intervalle : 0,009 – 0,041 L/h/m²), le volume de distribution central moyen était de 1,95 l/m² (intervalle : 1,67 – 2,40 L/m²). La demi-vie apparente moyenne était de 75,0 heures (intervalle : 36,1 – 125 heures).

Patients avec un sarcome de Kaposi associé au SIDA

Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la doxorubicine liposomale ont été évalués chez 23 patients présentant un sarcome de Kaposi qui avaient reçu des doses uniques de 20 mg/m² administrées par perfusion de 30 minutes. Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale (représentant principalement le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé et de faibles taux de chlorhydrate de doxorubicine non encapsulé) observés après une dose de 20 mg/m² sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA et traités par la doxorubicine liposomale

Paramètres	Moyenne ± erreur type 20 mg/m ² (n = 23)
Concentration plasmatique maximale* (microgrammes/mL)	8,34 ± 0,49 0,041 ± 0,004
Clairance plasmatique (L/h/m ²)	2,72 ± 0,120
Volume de distribution (L/m ²)	590,00 ± 58,7
ASC (microgrammes/mL·h)	5,2 ± 1,4
Demi-vie λ ₁ (heures)	55,0 ± 4,8
Demi-vie λ ₂ (heures)	

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études en administrations répétées conduites chez l'animal, le profil de toxicité de la doxorubicine liposomale s'est révélé très similaire à celui observé chez les patients ayant reçu des perfusions au long cours de chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Avec la doxorubicine liposomale, 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 toxicité cardiaque plus faible de la doxorubicine liposomale par rapport aux préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine.

Toxicité cutanée

Au cours des études réalisées après administrations répétées de doxorubicine liposomale chez le rat et le chien, des lésions dermiques inflammatoires sévères et la formation d'ulcérations ont été observées à des doses thérapeutiques. Dans l'étude chez le chien, la survenue et la sévérité de ces lésions ont été réduites en diminuant la dose ou en prolongeant les intervalles entre les doses. Des lésions dermiques similaires à celles connues sous le nom d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ont également été observées chez des patients traités au long cours par perfusion intraveineuse (voir rubrique 4.8).

Réponse anaphylactoïde

Au cours des études de toxicité par administrations répétées chez le chien, une réponse aiguë caractérisée par une hypotension, une pâleur des muqueuses, une sialorrhée, des vomissements et des 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 avec de la doxorubicine liposomale et du chlorhydrate de doxorubicine conventionnel.

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

Toxicité locale

Les études de tolérance sous-cutanée indiquent une irritation locale ou des lésions des tissus moins importantes avec la doxorubicine liposomale qu'avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel en cas d'extravasation.

Mutagenèse et cancérogenèse

Bien que des études n'aient pas été conduites avec la doxorubicine liposomale, le chlorhydrate de doxorubicine, la substance pharmacologiquement active de Celdoxome pegylated liposomal, est mutagène et cancérogène. Les liposomes pégylés placebo ne sont ni mutagènes ni génotoxiques.

Toxicité pour la reproduction

La doxorubicine liposomale a entraîné des atrophies ovariennes et testiculaires légères à modérées chez la souris après administration d'une dose unique de 36 mg/kg. Chez le rat, après des administrations répétées de doses $\geq 0,25$ mg/kg/jour, une diminution du poids des testicules et une hypospermie a été observée ; chez le chien, après des administrations répétées de doses de 1 mg/kg/jour, une dégénérescence diffuse des tubes séminifères et une diminution notable de la spermatogenèse ont été observées (voir rubrique 4.6).

Néphrotoxicité

Une étude a montré que la doxorubicine liposomale administrée par voie intraveineuse à une dose unique supérieure au double de la dose clinique produit une toxicité rénale chez le singe. Une toxicité rénale a été observée avec le chlorhydrate de doxorubicine chez le rat et le lapin avec à des doses uniques encore plus faibles. Etant donné que l'analyse des données de sécurité de la doxorubicine liposomale chez les patients depuis sa mise sur le marché n'a pas suggéré un lien significatif entre néphrotoxicité et la doxorubicine liposomale, ces effets chez le singe peuvent ne pas être pertinentes dans l'évaluation des risques pour les patients.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sel sodique de N-(carbonyl-méthoxypolyéthylène glycol 2000)-1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3 phosphoéthanolamine (MPEG-DSPE)
Phosphatidylcholine hydrogénée (soja) (HSPC)
Cholest-5-en-3 β -ol
Sulfate d'ammonium
Saccharose
Histidine
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

18 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 immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée 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.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et un opercule amovible en aluminium et PP, contenant un volume de 10 mL (20 mg) ou 25 mL (50 mg).

Présentation

1 flacon
10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

La dispersion de Celdoxome pegylated liposomal doit être manipulée avec prudence. L'utilisation de gants est requise. En cas de contact de Celdoxome pegylated liposomal avec la peau ou les muqueuses, celles-ci doivent être lavées aussitôt et abondamment à l'eau et au savon. Celdoxome pegylated liposomal doit être manipulé et éliminé selon les mêmes principes que les autres médicaments anticancéreux conformément à la réglementation en vigueur.

La dose de Celdoxome pegylated liposomal à administrer doit être calculée (en fonction de la dose recommandée et de la surface corporelle du patient). Le volume approprié de Celdoxome pegylated liposomal doit être prélevé dans une seringue stérile. Les consignes d'asepsie doivent être strictement respectées car Celdoxome pegylated liposomal ne contient aucun agent conservateur ou bactériostatique. La dose appropriée de Celdoxome pegylated liposomal doit être diluée avant toute administration dans une solution de glucose à 5 % (50 mg/mL) pour perfusion. Pour des doses < 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal doit être dilué dans 250 mL, et pour des doses ≥ 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal doit être dilué 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 qu'une solution de glucose à 5 % (50 mg/mL) pour perfusion ou la présence de tout agent bactériostatique tel que l'alcool benzylique peut provoquer une précipitation de Celdoxome pegylated liposomal.

Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Celdoxome pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/mL). La perfusion peut être administrée dans une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtre en ligne.

Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 Septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer pour perfusion
chlorhydrate de doxorubicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de dispersion à diluer pour perfusion contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine
pégylé liposomal.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : sel sodique de N-(carbonyl-méthoxypolyéthylène glycol 2000)-1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3
phosphoéthanolamine, phosphatidylcholine hydrogénée (soja), cholest-5-en-3 β -ol, sulfate
d'ammonium, saccharose, histidine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et
hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour perfusion

20 mg/10 mL
1 flacon
10 flacons

50 mg/25 mL
1 flacon
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas remplacer par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON EN VERRE (25 mL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/mL, concentré stérile

chlorhydrate de doxorubicine

IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/25 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON EN VERRE (10 mL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/mL, concentré stérile

chlorhydrate de doxorubicine

IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 mg/10 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer pour perfusion chlorhydrate de doxorubicine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Celdoxome pegylated liposomal et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Celdoxome pegylated liposomal
3. Comment utiliser Celdoxome pegylated liposomal
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Celdoxome pegylated liposomal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Celdoxome pegylated liposomal et dans quels cas est-il utilisé

Celdoxome pegylated liposomal est un agent antitumoral.

Celdoxome pegylated liposomal est utilisé pour traiter le cancer du sein chez les patients présentant un risque cardiaque. Celdoxome pegylated liposomal est aussi utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire. Il permet de détruire les cellules cancéreuses, diminuer la taille de la tumeur, retarder la croissance de la tumeur et prolonger la survie.

Celdoxome pegylated liposomal est également utilisé en association avec un autre médicament, le bortézomib, pour traiter le myélome multiple (un cancer du sang) chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

Celdoxome pegylated liposomal est également utilisé pour produire une amélioration dans le sarcome de Kaposi, c'est-à-dire pour aplanir, éclaircir et même réduire la taille de la tumeur. D'autres symptômes du sarcome de Kaposi, tels que la tuméfaction autour de la tumeur, peuvent également diminuer ou disparaître.

Celdoxome pegylated liposomal contient un médicament capable d'interagir avec les cellules afin de détruire les cellules cancéreuses de façon sélective. Le chlorhydrate de doxorubicine de Celdoxome pegylated liposomal est enfermé dans de très petites sphères, appelées liposomes pégylés, qui permettent au médicament de passer de la circulation sanguine dans les cellules cancéreuses et non dans le tissu sain.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Celdoxome pegylated liposomal

N'utilisez jamais Celdoxome pegylated liposomal

- si vous êtes allergique au chlorhydrate de doxorubicine, à l'arachide ou soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Celdoxome pegylated liposomal :

- si vous êtes traité(e) pour une maladie du cœur ou du foie ;
- si vous êtes diabétique, car Celdoxome pegylated liposomal contient un sucre qui peut nécessiter un ajustement du traitement de votre diabète ;
- si vous avez un sarcome de Kaposi et avez subi une ablation de la rate ;
- si vous remarquez des plaies, une altération de la couleur ou une sensation de gêne dans votre bouche.

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été observés chez des patients recevant de la doxorubicine liposomale pégylée, dont des cas fatals. Les symptômes de la pneumopathie interstitielle diffuse sont la toux et un essoufflement, parfois accompagnés de fièvre, qui ne sont pas dus à une activité physique. Si vous ressentez ces symptômes qui peuvent être le signe d'une pneumopathie interstitielle diffuse, consultez immédiatement un médecin.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Celdoxome pegylated liposomal chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée car l'effet du médicament sur eux est inconnu.

Autres médicaments et Celdoxome pegylated liposomal

Informez votre médecin ou pharmacien

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ;
- de tout autre traitement anticancéreux en cours ou antérieur ; une attention particulière doit être portée aux traitements qui diminuent le nombre de globules blancs car ce traitement pourrait provoquer une diminution encore plus importante du nombre de globules blancs. Si vous ne savez pas quels traitements vous avez reçus ou quelles maladies vous avez eues, parlez-en avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Le chlorhydrate de doxorubicine, substance active de Celdoxome pegylated liposomal, pouvant provoquer des malformations congénitales, il est important de prévenir votre médecin si vous pensez être enceinte. Vous devez éviter de débiter une grossesse pendant que vous (ou votre partenaire) prenez Celdoxome pegylated liposomal ainsi que dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement par Celdoxome pegylated liposomal.

Le chlorhydrate de doxorubicine pouvant être nocif pour l'enfant allaité, les femmes doivent interrompre l'allaitement avant de commencer le traitement par Celdoxome pegylated liposomal. Les experts de la santé recommandent aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants afin d'éviter la transmission du VIH.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez aucun outil ou machine si vous vous sentez fatigué(e) ou somnolent(e) en raison du traitement par Celdoxome pegylated liposomal.

Celdoxome pegylated liposomal contient de l'huile de soja et du sodium

Celdoxome pegylated liposomal contient de l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament. Voir la rubrique « N'utilisez jamais Celdoxome pegylated liposomal ».

Celdoxome pegylated liposomal contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal est une formulation particulière. Il ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

En quelle quantité Celdoxome pegylated liposomal est-il administré

Si vous êtes traité(e) pour un cancer du sein ou de l'ovaire, Celdoxome pegylated liposomal sera administré à la dose de 50 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids). L'administration sera répétée toutes les 4 semaines aussi longtemps que la maladie ne progressera pas et que vous supporterez bien le traitement.

Si vous êtes traité(e) pour un myélome multiple, et avez déjà reçu au moins un traitement pour cela, Celdoxome pegylated liposomal sera administré à la dose de 30 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids), en perfusion intraveineuse de 1 heure au 4^e jour du cycle de traitement de 3 semaines par le bortézomib, immédiatement après la perfusion de bortézomib. L'administration sera répétée aussi longtemps que vous présenterez une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement.

Si vous êtes traité(e) pour un sarcome de Kaposi, Celdoxome pegylated liposomal sera administré à la dose de 20 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids). L'administration sera répétée toutes les 2 à 3 semaines pendant 2 à 3 mois, puis aussi souvent que nécessaire pour assurer une amélioration de votre maladie.

Comment Celdoxome pegylated liposomal est-il administré

Celdoxome pegylated liposomal vous sera administré par votre médecin en goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine. En fonction de la dose et de l'indication, la perfusion pourra durer entre 30 minutes et plus d'une heure (par exemple, 90 minutes).

Si vous avez utilisé plus de Celdoxome pegylated liposomal que vous n'auriez dû

Un surdosage aigu aggrave les effets indésirables tels que des plaies dans la bouche ou diminution du nombre de globules blancs et de plaquettes dans le sang. Le traitement comprendra l'administration d'antibiotiques, des transfusions de plaquettes, l'utilisation de facteurs stimulant la production de globules blancs et un traitement symptomatique des plaies buccales.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Durant la perfusion

Les réactions suivantes peuvent survenir durant la perfusion de Celdoxome pegylated liposomal :

- réaction allergique sévère pouvant se manifester par un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, des difficultés à avaler ou à respirer, une éruption cutanée qui démange (urticaire)
- inflammation ou rétrécissement des voies respiratoires dans les poumons provoquant de la toux, un sifflement et un essoufflement (asthme)
- bouffées de chaleur, transpiration, frissons ou fièvre
- douleur ou gêne au niveau du thorax
- douleur dans le dos
- tension artérielle élevée ou basse
- rythme cardiaque rapide
- convulsions

Une fuite du liquide de perfusion des veines vers les tissus sous-cutanés peut se produire. Si la

perfusion de Celdoxome pegylated liposomal vous provoque des picotements ou une douleur, avertissez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables graves

Votre médecin doit être immédiatement contacté si l'un des effets indésirables graves suivants est observé :

- fièvre, fatigue ou signes d'hématomes ou de saignements (très fréquent)
- rougeur, gonflement, desquamation ou sensibilité, essentiellement au niveau des mains ou des pieds (syndrome « mains-pieds »).
Ces effets ont été très fréquemment observés et sont parfois sévères. Dans les cas sévères, ces effets peuvent empêcher certaines activités quotidiennes et peuvent nécessiter 4 semaines ou plus avant leur guérison complète. Le médecin pourra décider de retarder et/ou réduire la dose de la perfusion suivante (voir la section Stratégies pour prévenir et traiter le syndrome mains-pieds, ci-dessous)
- plaies dans la bouche, diarrhée sévère, ou vomissement ou nausée (très fréquent)
- infections (fréquent), notamment infections pulmonaires (pneumonie) ou infections pouvant affecter la vue
- essoufflement (fréquent)
- douleur intense à l'estomac (fréquent)
- faiblesse intense (fréquent)
- réaction allergique sévère, pouvant se manifester par un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, des difficultés à avaler ou à respirer, une éruption cutanée qui démange (urticaire) (peu fréquent)
- arrêt cardiaque (le cœur arrête de battre), insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe plus assez de sang pour tout l'organisme, ce qui entraîne un essoufflement et peut provoquer un gonflement des jambes) (peu fréquent)
- caillot de sang qui se déplace vers les poumons, provoque des douleurs dans le thorax et provoque un essoufflement (peu fréquent)
- œdème, sensation de chaleur ou sensibilité des tissus mous de la jambe, parfois avec une douleur qui s'aggrave en position debout ou lors de la marche (rare)
- éruption sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, avec ampoules et desquamation de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson) ou sur la majeure partie du corps (nécrolyse épidermique toxique) (rare)

Autres effets indésirables

Entre les perfusions, les effets suivants peuvent survenir :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- diminution du nombre de globules blancs, ce qui augmente le risque d'infections. Dans de rares cas, un faible nombre de globules blancs peut entraîner une infection sévère. L'anémie (diminution du nombre de globules rouges) peut entraîner de la fatigue, et une diminution des plaquettes sanguines peut augmenter le risque de saignement. Des analyses de sang seront régulièrement réalisées pour vérifier vos paramètres sanguins.
- diminution de l'appétit
- constipation
- éruptions cutanées, notamment rougeur de la peau, éruption cutanée allergique, éruption rouge ou surélevée
- perte de cheveux
- douleur dans les muscles et les muscles du thorax, les articulations, les bras ou les jambes
- fatigue extrême

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10)

- infections, notamment infection sévère touchant l'ensemble de l'organisme (septicémie), infections pulmonaires, infections par le virus herpes zoster (zona), infection bactérienne particulière (infection par le complexe *Mycobacterium avium*), infection urinaire, infections fongiques (notamment, muguet et muguet dans la bouche) infection des follicules pileux,

- infection ou irritation de la gorge, infection du nez, des sinus ou de la gorge (rhume)
- faible nombre d'un type de globules blancs (neutrophiles), avec fièvre
- importante perte de poids et fonte musculaire, manque d'eau dans le corps (déshydratation), faible taux de potassium, de sodium ou de calcium dans le sang
- sensation de confusion, anxiété, dépression, difficultés à dormir
- lésions des nerfs qui peuvent entraîner picotements, fourmillements, douleur ou perte de la sensation de douleur, douleur nerveuse, sensation inhabituelle dans la peau (comme picotement ou sensation d'insectes sous la peau), diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau
- modification du goût, maux de tête, somnolence extrême avec manque d'énergie, sensation de vertiges
- inflammation des yeux (conjonctivite)
- rythme cardiaque rapide
- tension artérielle élevée ou basse, bouffées congestives
- essoufflement pouvant être provoqué par un effort, saignement de nez, toux
- inflammation de la muqueuse de l'estomac ou de l'œsophage, ulcères (plaies) dans la bouche, indigestion, difficultés à avaler, douleur dans la bouche, sécheresse de la bouche
- problèmes de peau, notamment desquamation ou peau sèche, rougeur, ampoules ou ulcères (plaies) sur la peau, démangeaisons, taches sombres
- transpiration excessive
- spasmes ou douleurs musculaires
- douleurs, notamment dans les muscles, les os ou le dos
- douleur en urinant
- réaction allergique lors de la perfusion du médicament, syndrome grippal, frissons, inflammation de la muqueuse au niveau des cavités et conduits du corps, comme le nez, la bouche ou la trachée, sensation de faiblesse, malaise général, gonflement dû à une accumulation de liquide dans le corps, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds
- perte de poids

Quand Celdoxome pegylated liposomal est utilisé seul, certains de ces effets ont moins de risque de se produire, et certains n'ont jamais été observés.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100)

- infections par le virus herpes simplex (boutons de fièvre ou herpès génital), infection fongique
- faible nombre de tous les types de cellules sanguines, augmentation du nombre de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler)
- réaction allergique
- taux élevé de potassium dans le sang, taux faible de magnésium dans le sang
- lésions nerveuses affectant plusieurs régions du corps
- convulsions, évanouissement
- sensation désagréable ou douloureuse, en particulier au toucher, somnolence
- vision trouble, larmoiement
- sensation de rythme cardiaque rapide ou irrégulier (palpitations), maladie du muscle cardiaque, lésions au cœur
- lésions tissulaires (nécrose) à l'endroit de l'injection, inflammation des veines qui entraîne gonflement et douleur, sensation de vertige lors du passage à la position assise ou debout
- gêne au thorax
- flatulence, gencives enflammées (gingivite)
- problèmes ou éruptions sur la peau, notamment desquamation ou décollement de la peau, éruption allergique, ulcères (plaies) sur la peau ou urticaire, altération de la couleur de la peau, modification de la couleur naturelle (pigmentation) de la peau, petites taches rouges ou pourpres provoquées par des saignements sous la peau, problèmes aux ongles, acné
- faiblesse musculaire
- douleur aux seins
- irritation ou douleur à l'endroit de l'injection
- gonflement du visage, température corporelle élevée
- réapparition de symptômes (comme inflammation, rougeur ou douleur) sur une partie du corps

qui a précédemment reçu une radiothérapie ou dans une veine qui a été précédemment endommagée par une injection de chimiothérapie

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 1 000)

- infections survenant chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli
- faible nombre des cellules sanguines produites dans la moelle osseuse
- inflammation de la rétine, qui peut modifier la vision ou rendre aveugle
- rythme cardiaque anormal, tracé cardiaque anormal à l'ECG (électrocardiogramme) pouvant être accompagné d'un battement cardiaque lent, problème cardiaque affectant les battements cardiaques et le rythme cardiaque, couleur bleuâtre de la peau et des muqueuses causée par un faible taux d'oxygène dans le sang
- gonflement des vaisseaux sanguins
- sensation de gorge serrée
- langue douloureuse et enflée, ulcères (plaies) sur les lèvres
- éruption cutanée avec ampoules
- infection vaginale, rougeur du scrotum
- problèmes au niveau des muqueuses des cavités et des conduits du corps, comme le nez, la bouche ou la trachée
- résultats anormaux des tests sanguins évaluant le fonctionnement du foie, taux élevé de créatinine dans le sang

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- cancer du sang, qui se développe rapidement et affecte les cellules sanguines (leucémie myéloïde aiguë), maladie de la moelle osseuse qui affecte les cellules sanguines (syndrome myélodysplasique), cancer de la bouche ou des lèvres
- Toux et essoufflement, éventuellement accompagnés de fièvre, qui ne sont pas dus à une activité physique (pneumopathie interstitielle diffuse)
-

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Stratégies pour prévenir et traiter le syndrome mains-pieds

- trempez vos mains et/ou vos pieds dans une bassine d'eau froide quand cela est possible (par ex. pendant que vous regardez la télévision, que vous lisez ou que vous écoutez la radio)
- gardez vos mains et vos pieds découverts (pas de gants, chaussettes, etc.)
- restez dans des endroits frais
- prenez des bains froids lorsqu'il fait chaud
- évitez les sports vigoureux pouvant entraîner un traumatisme au niveau des pieds (par ex. jogging)
- évitez d'exposer votre peau à une eau trop chaude (par ex. jacuzzis, saunas)
- évitez les chaussures trop serrées et les chaussures à hauts talons.

Pyridoxine (vitamine B6) :

- la vitamine B6 est disponible sans ordonnance
- prenez 50 à 150 mg par jour dès les premiers signes de rougeur ou de picotement.

5. Comment conserver Celdoxome pegylated liposomal

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

Flacon non ouvert

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Après dilution

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence d'un précipité ou de toute autre particule.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Celdoxome pegylated liposomal

- La substance active est le chlorhydrate de doxorubicine. Chaque mL de Celdoxome pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pégylée.
- Les autres composants sont le sel sodique de N-(carbonyl-méthoxypolyéthylène glycol 2000)-1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3 phosphoéthanolamine (MPEG-DSPE), la phosphatidylcholine hydrogénée (soja) (HSPC), le cholest-5-en-3β-ol, le sulfate d'ammonium, le saccharose, l'histidine, l'eau pour préparations injectables, l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH). Voir rubrique 2 « Celdoxome pegylated liposomal contient de l'huile de soja et du sodium ».

Comment se présente Celdoxome pegylated liposomal et contenu de l'emballage extérieur

La dispersion à diluer pour perfusion est stérile, translucide et rouge, avec un pH de 6,5. Celdoxome pegylated liposomal est disponible dans des flacons en verre de 10 mL (20 mg) ou 25 mL (50 mg).

Chaque boîte contient 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Pays-Bas

Fabricant

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé (voir rubrique 3) :

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

Calculer la dose de Celdoxome pegylated liposomal à administrer (en fonction de la dose recommandée et de la surface corporelle du patient). Prélever le volume approprié de Celdoxome pegylated liposomal dans une seringue stérile. Respecter strictement les consignes d'asepsie car Celdoxome pegylated liposomal ne contient aucun agent conservateur ou bactériostatique. La dose requise de Celdoxome pegylated liposomal doit être diluée avant administration dans une solution de glucose à 5 % (50 mg/mL) pour perfusion. Pour des doses < 90 mg, diluer Celdoxome pegylated liposomal dans 250 mL, et pour des doses \geq 90 mg, diluer Celdoxome pegylated liposomal dans 500 mL.

Afin de minimiser le risque de réaction à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse de 1 mg/minute maximum. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Celdoxome pegylated liposomal peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.

Dans le programme d'essais sur le cancer du sein, la modification suivante du schéma de perfusion était autorisée en cas de réaction à la perfusion : 5 % de la dose totale était perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion était tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion était doublée pour les 15 minutes suivantes. Si la perfusion était bien tolérée, celle-ci se poursuivait pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de 90 minutes.

Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réaction à la perfusion, interrompre immédiatement la perfusion, donner les prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus lente.

L'utilisation de tout diluant autre qu'une solution de glucose à 5 % (50 mg/mL) pour perfusion ou la présence de tout agent bactériostatique tel que l'alcool benzylique peut provoquer une précipitation de Celdoxome pegylated liposomal.

Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Celdoxome pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/mL). La perfusion peut être administrée dans une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtre en ligne.