

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър Caelyx pegylated liposomal съдържа 2 mg доксорубицинов хидрохлорид (*doxorubicin hydrochloride*) като пегилирана липозомална форма.

Caelyx pegylated liposomal представлява доксорубицин хидрохлорид, включен в липозоми със свързан към повърхността им метоксиполиетиленгликол (МРЕГ). Този процес е известен като пегилиране и защитава липозомите от откриване от клетките на мононуклеарно-фагоцитарната система (МФС), което води до удължаване на времето на циркулацията им в кръвта.

Помощни вещества с известно действие

Съдържа напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин (от соя) – вижте точка 4.3

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Дисперсията е стерилна, полупрозрачна, оцветена в червено.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Caelyx pegylated liposomal е показан за:

- Като монотерапия при пациенти с метастази от рак на гърдата, които са с повишен сърдечно-съдов риск.
- За лечение на авансирал рак на яйчника при жени, неотговорили на лечение от първа линия, проведено по схема, включваща препарати на платината.
- В комбинация с бортезомиб за лечение на прогресиращ множествен миелом при пациенти, преминали преди това поне един курс на лечение, и които вече са били подложени на костномозъчна трансплантация или не са подходящи за такава.
- За лечение на свързан със СПИН сарком на Kaposi (СК) при пациенти с нисък брой CD4 клетки (< 200 CD4 лимфоцити/mm³) и обширно кожно-лигавично или висцерално ангажиране.

Caelyx pegylated liposomal може да се използва като системна химиотерапия от първа линия или като химиотерапия от втора линия при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, прогресирал въпреки предшестваща комбинирана системна химиотерапия, включваща поне два от следните препарати: винка алкалоиди, блеомицин и стандартен доксорубицин (или друг антрациклин), както и при пациенти с непоносимост към терапията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Caelyx pegylated liposomal трябва да се прилага само под контрола на специалист онколог, квалифициран в лечението с цитотоксични препарати.

Уникалните фармакокинетични характеристики на Caelyx pegylated liposomal не позволяват да се заменя с други форми на доксорубицинов хидрохлорид.

Дозировка

Рак на гърдата/рак на яйчника

Caelyx pegylated liposomal се прилага интравенозно в доза 50 mg/m² веднъж на 4 седмици докато болестта не прогресира и пациентът понася лечението.

Множествен миелом

Caelyx pegylated liposomal се прилага в доза 30 mg/m² на ден 4 от 3-седмичната схема на лечение с бортезомиб като едночасова инфузия непосредствено след инфузията на бортезомиб. Бортезомиб се прилага в доза 1,3 mg/m² на ден 1, 4, 8 и 11 през 3 седмици. Дозата трябва да се повтаря дотогава, докато пациентът отговаря задоволително и докато понася лечението. При необходимост прилагането на двата лекарствени продукта на 4 ден може да бъде отложено до 48 часа. Между отделните дози бортезомиб трябва да има интервал поне от 72 часа.

Свързан със СПИН сарком на Kaposi

Caelyx pegylated liposomal се прилага интравенозно в доза 20 mg/m² веднъж на две до три седмици. Избягвайте интервали, по-кратки от 10 дни, защото тогава не може да се изключат кумулиране на лекарствения продукт и повишена токсичност. Препоръчва се лечението на пациентите да продължи 2 до 3 месеца, за да може да се постигне терапевтичен отговор. По необходимост, с цел поддържане на терапевтичния отговор, лечението може да продължи.

За всички пациенти

Ако пациентът проявява ранни симптоми или признаци на инфузионна реакция (вж. точка 4.4 и 4.8), веднага прекъснете инфузията, и дайте подходяща премедикация (антихистамин и/или краткочействащ кортикостероид), след което подновете инфузията при по-ниска скорост.

Указания за коригиране на дозата на Caelyx pegylated liposomal

За овладяване на нежеланите реакции като палмарно-плантарна еритродизестезия (ППЕ), стоматит или хематологична токсичност, дозата може да бъде редуцирана или отложена. Препоръки за коригиране на дозата на Caelyx pegylated liposomal при поява на нежелани реакции са дадени в таблици по-долу. Степенуването на токсичността е според Критериите за обща токсичност на Националния Раков Институт на САЩ (NCI-CTC).

В таблиците за ППЕ (Таблица 1) и стоматит (Таблица 2) е представена схемата за корекция на дозата, следвана при клинични проучвания на лечението на рак на гърдата или рак на яйчника (за коригиране на препоръчания 4-седмичен терапевтичен цикъл): ако тези прояви на токсичност се развият при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, препоръчаният 2-до 3-седмичен терапевтичен цикъл може да се коригира по подобен начин.

В таблицата за хематологична токсичност (Таблица 3) е представена схемата за корекция на дозата, следвана при клинични проучвания на лечението на пациенти само с рак на гърдата или рак на яйчника. Корекцията на дозата при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi е представена в Таблица 4.

Таблица 1. ПАЛМАРНО-ПЛАНТАРНА ЕРИТРОДИЗЕСТЕЗИЯ

Степен на токсичност към момента	Седмици след предишната доза Caelyx pegylated liposomal		
	4 седмици	5 седмици	6 седмици
Първа степен (лек еритем, оток или десквамация, които не пречат на ежедневните дейности)	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал кожна токсичност 3 или 4 степен – в този случай изчакайте още една седмица	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал кожна токсичност 3 или 4 степен – в този случай изчакайте още една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал

Втора степен (еритем, десквамация или оток, които пречат на ежедневните дейности, но не и на физическата активност на пациента. Малки були или улцерации под 2 см в диаметър)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал
Трета степен (Були, улцерации или оток, които пречат на ходенето или нормалната ежедневна дейност; невъзможност за носене на обичайното облекло)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението
Четвърта степен (дифузен или локален процес, водещ до инфекциозни усложнения, налагащи постелен режим или хоспитализация)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението

Таблица 2. СТОМАТИТ

	Седмици след предишната доза Caelyx pegylated liposomal		
Степен на токсичност към момента	4 седмици	5 седмици	6 седмици
Първа степен (неболезнени язви, зачервяване, лека болезненост)	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал стоматит 3 или 4 степен – в този случай изчакайте още една седмица	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал стоматит 3 или 4 степен – в този случай изчакайте още една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал или по преценка на лекаря прекратете лечението
Втора степен (болезнено зачервяване, оток или язви, но пациентът може да се храни)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал или по преценка на лекаря прекратете лечението

Трета степен (болезнено зачервяване, оток или язви, пациентът не може да се храни)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението
Четвърта степен (необходимост от парентерално или ентерално хранене)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението

Таблица 3. Хематологична токсичност (според абсолютния неутрофилен брой – ANC, или тромбоцитите) при лечение на пациенти с рак на гърдата или яйчника

СТЕПЕН	ANC	ТРОМБОЦИТИ	КОРЕКЦИЯ
Степен 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Подновете лечението без редукция на дозата.
Степен 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Изчакайте до ANC $\geq$ 1 500 и тромбоцити $\geq$ 75 000; приложете същата доза – без редукция на дозата.
Степен 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Изчакайте до ANC $\geq$ 1 500 и тромбоцити $\geq$ 75 000; приложете същата доза – без редукция на дозата.
Степен 4	< 500	< 25 000	Изчакайте до ANC $\geq$ 1,500 и тромбоцити $\geq$ 75 000; намалете дозата с 25 % или продължете със същата доза, но съвместно с приложение на растежни фактори.

При пациентите с множествен миелом, лекувани с Caelyx pegylated liposomal в комбинация с бортезомиб, но развили ППЕ или стоматит, дозата на Caelyx pegylated liposomal трябва да бъде коригирана както е описано по-горе, съответно, в таблица 1 и 2. В Таблица 4 по-долу са представени промените в дозите при клиничното проучване на пациенти с множествен миелом, на които е прилагано комбинирано лечение с Caelyx pegylated liposomal и бортезомиб. За по-подробна информация за бортезомиб, вижте КХП на бортезомиб.

Таблица 4. Корекция на дозата при комбинирано лечение със Caelyx pegylated liposomal + бортезомиб – пациенти с множествен миелом

Състояние на пациента	Caelyx pegylated liposomal	Бортезомиб
Температура $\geq$ 38°C и ANC < 1 000/mm ³	Преди ден 4 – не прилагайте през този цикъл; след ден 4 – намалете следващата доза с 25 %.	Намалете следващата доза с 25 %.
На който и да е ден след прилагане на лекарството след ден 1 от всеки цикъл: Тромбоцитен брой < 25 000/mm ³ Хемоглобин < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Преди ден 4 – не прилагайте през този цикъл; след ден 4 – намалете следващата доза с 25 % през следващите цикли, ако дозата на бортезомиб е намалена заради хематологична токсичност*	Не прилагайте; ако за даден цикъл са пропуснати 2 или повече дози, в следващите цикли намалете дозата с 25 %.

Нехематологична лекарствена токсичност степен 3 или 4	Не прилагайте до възстановяване до степен < 2 и намалете дозата с 25 % при всички следващи дози.	Не прилагайте до възстановяване до степен < 2 и намалете дозата с 25 % при всички следващи дози.
Невропатична болка или периферна невропатия.	Не се налага корекция на дозата.	Вижте КХП на бортезомиб.

*За по-подробна информация за дозировката на бортезомиб и корекцията на дозата, вижте КХП на бортезомиб

При пациенти със свързан със СПИН СК, лекувани с Caelyx pegylated liposomal, хематологичната токсичност може да налага намаляване на дозата, спиране или отлагане на лечението. Лечението с Caelyx pegylated liposomal трябва да бъде спряно временно при пациенти с абсолютен неутрофилен брой < 1 000/mm³ и/или тромбоцитен брой < 50 000/mm³. Като съпътстваща терапия може да се даде G-CSF (или GM-CSF) за преодоляване на миелосупресията, когато в следващите цикли абсолютният неутрофилен брой е < 1 000/mm³.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal, определена при малък брой пациенти със завишен общ билирубин, не се различава от фармакокинетиката при пациенти с нормален общ билирубин; все пак, до натрупване на повече опит, при пациенти с нарушена чернодробна функция дозата на Caelyx pegylated liposomal трябва да се намали според опита, събран от клиничните проучвания за лечение на рак на гърдата и яйчника както следва: Ако в началото на терапията общият билирубин е между 1,2 и 3,0 mg/dl, първата доза трябва да се редуцира с 25 %. Ако общият билирубин е > 3.0 mg/dl, първата доза трябва да се редуцира с 50 %. Ако пациентът понася добре първата доза без повишаване на серумния билирубин или чернодробните ензими, дозата за втория цикъл може да бъде повишена до следващото дозово ниво – ако първата доза е била редуцирана с 25 %, по време на втория терапевтичен цикъл може да се приложи пълната доза; ако първата доза е била редуцирана с 50 %, по време на втория терапевтичен цикъл може да се приложат 75 % от пълната доза. Ако пациентът понася добре лечението, при следващите терапевтични цикли дозата може да се повиши до пълната доза. Caelyx pegylated liposomal може да се прилага при пациенти с чернодробни метастази с повишение на билирубина и чернодробните ензими до 4 пъти над горната граница на нормата. Преди приложението на Caelyx pegylated liposomal оценете чернодробната функция с помощта на стандартни лабораторни показатели като АЛАТ/АСАТ, алкална фосфатаза, и билирубин.

Бъбречно увреждане

Понеже доксорубин се метаболизира в черния дроб и се екскретира с жлъчката, не се налага корекция на дозата. Данните от популационния фармакокинетичен анализ (при креатининов клирънс от 30 до 156 ml/min) показват, че клирънсът на Caelyx pegylated liposomal не се влияе от бъбречната функция. Няма фармакокинетични данни за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min.

Пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi и спленектомия

Понеже няма опит с Caelyx pegylated liposomal при пациенти, претърпели спленектомия, при такива пациенти не се препоръчва лечение с Caelyx pegylated liposomal.

Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен. Caelyx pegylated liposomal не се препоръчва при пациенти под 18-годишна възраст.

Старческа възраст

Популационният анализ на изследваните възрастови групи (21 - 75 години) показва, че възрастта не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal.

Начин на приложение

Caelyx pegylated liposomal се прилага под формата на интравенозна инфузия. За по-нататъшни инструкции при приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

Не прилагайте Caelyx pegylated liposomal като болус инжекция или като неразредена дисперсия. Препоръчва се Caelyx pegylated liposomal да се влива през система, през която в същото време да се влива и 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор на глюкоза за да се постигне още по-голямо разреждане и да се намали рискът от тромбозиране или екстравазация. Инфузията може да се прави през периферна вена. Не използвайте инфузионни филтри. Caelyx pegylated liposomal не трябва да се прилага мускулно или подкожно (вж. точка 6.6).

За дози < 90 mg: разредете Caelyx pegylated liposomal в 250 ml 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор на глюкоза.

За дози ≥ 90 mg: разредете Caelyx pegylated liposomal в 500 ml 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор на глюкоза.

Рак на гърдата/Рак на яйчника/Множествен миелом

За да се намали рискът от инфузионни реакции, първоначалната доза се прилага със скорост на вливане не повече от 1 mg/минута. Ако не се развие инфузионна реакция, следващата доза Caelyx pegylated liposomal може да се приложи в продължение на 60 минути.

При пациентите, при които се развие инфузионна реакция, начинът на приложение трябва да се промени както следва:

5 % от общата доза трябва да се влеят бавно през първите 15 минути. Ако поносимостта е добра и не се наблюдава инфузионна реакция, през следващите 15 минути скоростта на вливане може да се удвои. Ако поносимостта е добра, инфузията може да се приключи през следващия час, като по този начин общата продължителност на инфузията е 90 минути.

Свързан със СПИН сарком на Kaposi

Дозата Caelyx pegylated liposomal се разрежда в 250 ml 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор на глюкоза и се прилага интравенозно като 30-минутна инфузия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, фъстъци или соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Caelyx pegylated liposomal не трябва да се използва за лечение на свързан със СПИН сарком на Kaposi, който може да се лекува ефикасно с локално или системно лечение с интерферон-алфа.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради разликите във фармакокинетичните профили и дозовите схеми, Caelyx pegylated liposomal не трябва да се използва взаимозаменяемо с други лекарствени форми на доксорубицин хидрохлорид.

Кардиотоксичност

Препоръчва се при всички пациенти, получаващи Caelyx pegylated liposomal, да се осъществява чест ЕКГ контрол. Преходни ЕКГ промени като например изглаждане на Т-вълната, депресия на S-T сегмента и доброкачествени аритмии не са показание за прекратяване на лечението с Caelyx pegylated liposomal. Намаляването на височината на QRS-комплекса обаче се смята за показателно за кардиотоксичност. Ако се установи подобна промяна, трябва да се обсъди най-информативното изследване за антрациклинова кардиотоксичност – ендомиокардна биопсия.

По-специфични методи за оценка и контрол на сърдечната функция в сравнение с ЕКГ са ехокардиографското измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера или, за предпочитане – чрез радионуклидна ангиография. Тези изследвания може да се правят рутинно преди започване на лечението с Caelyx pegylated liposomal, след което да се повтарят периодически по време на лечението. Оценката на левокамерната функция се смята за задължителна преди всяко отделно приложение на Caelyx pegylated liposomal след достигане на кумулативна доза антрациклинов препарат 450 mg/m².

Споменатите по-горе изследвания и методи за проследяване на сърдечната функция по време на лечение с антрациклинови препарати трябва да се прилагат в следната последователност: ЕКГ-контрол, измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера, ендомиокардна биопсия. Ако резултатите от някое от изследванията говорят за възможна кардиотоксичност, свързана с лечението с Caelyx pegylated liposomal, трябва внимателно да се прецени дали ползата от продължаване на лечението надвишава риска от миокардно увреждане.

При пациенти със сърдечно заболяване, налагащо лечение, Caelyx pegylated liposomal трябва да се прилага само тогава, когато ползата от лечението надвишава риска за пациента.

Caelyx pegylated liposomal трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена сърдечна функция.

Когато има съмнения за кардиомиопатия, например когато фракцията на изтласкване на лявата камера е значително намалена в сравнение със стойностите преди започване на лечението и/или фракцията на изтласкване е значително по-ниска от очакваната стойност (напр. < 45 %), трябва да се обсъди ендомиокардна биопсия и внимателно да се прецени дали ползата от продължаване на лечението надвишава риска от развитие на необратимо увреждане на сърцето.

Застойна сърдечна недостатъчност в резултат на кардиомиопатия може да се развие внезапно, без предшестващи ЕКГ-промени, като може да се развие няколко седмици след прекратяване на лечението.

Към пациенти, получаващи други антрациклинови продукти, трябва да се подхожда с повишено внимание. При оценка на кумулативната доза доксорубицинов хидрохлорид под внимание трябва да се вземе и предшестващо или съпътстващо лечение с кардиотоксични препарати – напр. други антрациклини, антрахинони или напр. 5-флуороурацил. Кардиотоксичност може да се наблюдава и при кумулативна доза антрациклин под 450 mg/m² при пациенти с предшестващо облъчване на медиастиума или при такива, получаващи съпътстващо лечение с циклофосфамид.

Профилът на безопасност по отношение на сърцето за схемите, препоръчани за лечение на рак на гърдата и рак на яйчника (50 mg/m²), е сходен с този при доза 20 mg/m² за лечение на свързан със СПИН сарком на Kaposi (вж. точка 4.8).

Миелосупресия

Много от пациентите, лекувани с Caelyx pegylated liposomal, са с предшестваща миелосупресия поради фактори като СПИН, съпътстващ или предшестващ прием на лекарства, ангажиране на костния мозък от туморния процес. При основно проучване при пациенти с рак на яйчника, лекувани с доза 50 mg/m², миелосупресията е била лека до умерена, обратима, и не е водила до неутропенични инфекции или развитие на сепсис. Освен това, при контролирано клинично проучване на Caelyx pegylated liposomal срещу топотекан, честотата на свързания с лечението сепсис е била значително по-ниска в групата пациенти с рак на яйчника, лекувана с Caelyx pegylated liposomal в сравнение с групата, лекувана с топотекан. Сходна ниска честота на миелосупресия е наблюдавана при клинично проучване на пациенти с метастази от рак на гърдата, получаващи Caelyx pegylated liposomal като лечение от първа линия. За разлика от наблюдаваното при пациенти с рак на гърдата или рак на яйчника, миелосупресията изглежда е дозо-ограничаващата нежелана реакция при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi (вж. точка 4.8). Поради риска от миелосупресия, по време на лечението с Caelyx pegylated liposomal периодично трябва да се изследва пълна кръвна картина – най-малко преди всяка доза Caelyx pegylated liposomal.

Персистиращата тежка миелосупресия може да доведе до развитие на суперинфекция или кръвоизлив.

При контролирани клинични проучвания на терапия при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi срещу включващ блеомицин/винкристин режим, опортюнистичните инфекции са били по-чести при лечението с Caelyx pegylated liposomal. Пациентите и лекарите трябва да знаят за тази по-висока честота и да взимат навременни мерки.

Вторични злокачествени хематологични заболявания

Както и при други антинеопластични препарати, нарушаващи структурата на ДНК, при пациенти на комбинирано лечение, включващо доксорубицин, има съобщения за вторични остри миелоидни левкемии и миелодисплазии. Поради това всеки пациент, лекуван с доксорубицин, трябва да е под стриктен хематологичен контрол.

Вторични неоплазми на устната лигавица

Много редки случаи на вторичен рак на устната лигавица са докладвани при пациенти с дългосрочно (над една година) приложение на Caelyx pegylated liposomal или тези, които получават кумулативна доза Caelyx pegylated liposomal над 720 mg/m². Случаи на вторичен рак на устната лигавица са били диагностицирани, както по време на лечението с Caelyx pegylated liposomal, така и до 6 години след последната доза. Пациентите трябва да се прегледват редовно за наличието на разранявания по устата или устен дискомфорт, които могат да бъдат показателни за вторичен рак на устната лигавица.

Свързани с вливането реакции

Сериозни и дори животозастрашаващи инфузионни реакции с характеристика на алергични или анафилактични, със симптоми като астматичен пристъп, зачервяване на лицето, уртикария, болка в гърдите, фебрилни реакции, хипертонични реакции, тахикардия, пруритус, потене, задух, оток на лицето, втрисане, болка в гърба, стягане в гърдите и гърлото, и/или хипотонични кризи са били наблюдавани в рамките на минути от началото на инфузията с Caelyx pegylated liposomal. Макар и много рядко, са наблюдавани гърчове свързани с инфузията. Временното спиране на инфузията обикновено води до овладяване на симптомите без нужда от допълнително лечение. Въпреки това, на разположение трябва да има продукти, необходими за лечението на тези симптоми (напр. антихистамини, кортикостероиди, адреналин или антиконвулсанти), както и набор за спешна помощ. При повечето пациенти лечението може да се поднови след овладяване на симптомите, без те да се проявят отново. След първия терапевтичен цикъл рядко се наблюдават инфузионни реакции. За да се намали рискът от инфузионни реакции, началната доза трябва да се прилага със скорост не повече от 1 mg/min (вж. точка 4.2).

Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (ППЕ)

ППЕ се характеризира с болезнено макулозно зачервяване на кожата. При пациентите, които са получили тази нежелана реакция, обикновено тя е възниквала след два или три терапевтични цикъла. Подобренето обикновено започва след 1-2 седмици, а в някои случаи за пълното възстановяване може да са необходими до 4 седмици или по-дълго. За профилактика и лечение на ППЕ е използван пиридоксин в доза от 50-150 mg дневно и кортикостероиди, но тяхното приложение не е оценявано в клинични проучвания фаза III. Другите стратегии за профилактика и лечение на ППЕ са поддържане на ръцете и стъпалата студени чрез обливането им със студена вода (накисване, бани или плуване), избягване на прекомерна горещина/гореща вода и избягване на пристягането им (без стегнати чорапи, ръкавици или обувки). Изглежда, че ППЕ е свързана главно с дозовия режим и може да се намали чрез удължаване на дозовия интервал с 1-2 седмици (вж. точка 4.2). При някои пациенти обаче тази реакция може да бъде тежка и да причини сериозно увреждане, налагащо прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

Интерстициална белодробна болест (ИББ), която може да има остро начало, е наблюдавана при пациенти, получаващи пегилиран липозомален доксорубицин, включително смъртни случаи (вж. точка 4.8). Ако пациентите получат влошаване на респираторните симптоми, като диспнея, суха кашлица и повишена температура, Caelyx pegylated liposomal трябва да бъде спрян и пациентите трябва да бъдат незабавно изследвани. Ако ИББ бъде потвърдена, Caelyx pegylated liposomal трябва да бъде прекъснат и пациентът да бъде лекуван по подходящ начин.

Екстравазация

Макар че съобщенията за локална некроза след екстравазация са много редки, смята се, че Caelyx pegylated liposomal има иритативно действие. Проучванията при животни показват, че прилагането на доксорубицинов хидрохлорид под формата на липозоми намалява възможността за увреждане при екстравазация. При появата на признаци или симптоми на екстравазация (напр. парене, еритем) инфузията трябва да се прекрати веднага и да се възобнови през друга вена. Прилагането на лед на мястото на екстравазацията в продължение на около 30 минути може да помогне за облекчаване на локалната реакция. Caelyx pegylated liposomal не трябва да се прилага мускулно или подкожно.

Пациенти с диабет

Трябва да се има предвид, че всеки флакон Caelyx pegylated liposomal съдържа захароза, както и това, че се прилага разреден в 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

За честите нежелани събития, които налагат корекция на дозата или прекратяване на лечението, вижте точка 4.8.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са правени специални проучвания за лекарствените взаимодействия на Caelyx pegylated liposomal, макар при пациенти с гинекологични неоплазми да са провеждани фаза II проучвания на комбинирано лечение със стандартни химиотерапевтици. При съвместно приложение с продукти, за които са известни лекарствени взаимодействия със стандартния доксорубицинов хидрохлорид, трябва да се подхожда с повишено внимание. Caelyx pegylated liposomal, както и другите продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид, могат да потенцират токсичните ефекти на други антинеопластични продукти. По време на клинични проучвания при пациенти със солидни тумори (включително на гърдата и на яйчника), които са получавали съпътстващо лечение с циклофосфамид или таксани, не са забелязани нови прояви на адитивна токсичност. При пациенти със СПИН има съобщения за обостряне на циклофосфамид-индуцирания хеморагичен цистит и потенциране на хепатотоксичния ефект на 6-меркаптопурина при съвместно лечение със стандартен доксорубицинов хидрохлорид. При едновременно приложение с други цитотоксични продукти, особено с миелотоксични такива, трябва да се подхожда с повишено внимание.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Смята се, че ако се приложи по време на бременността, доксорубициновият хидрохлорид предизвиква тежки увреждания на плода. Поради това Caelyx pegylated liposomal не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния потенциал на доксорубициновия хидрохлорид (вж. точка 5.3) жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, докато се лекуват с Caelyx pegylated liposomal и в продължение на 8 месеца след приключване на лечението. На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не създават поколение, докато приемат Caelyx pegylated liposomal и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението.

Кърмене

Не е известно дали Caelyx pegylated liposomal се излъчва в човешкото мляко. Понеже множество лекарствени продукти, включително и антрациклини, се излъчват в млякото, както и

поради риска от сериозни нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението с Caelyx pegylated liposomal майките трябва да прекратят кърменето. Специалистите съветват инфектираните с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Ефектът на доксорубин хидрохлорид върху фертилитета при хора не е изследван (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Caelyx pegylated liposomal не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при клинични изпитвания рядко (< 5 %) са наблюдавани замаяност и сънливост. Пациентите, при които се проявяват тези нежелани реакции, трябва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са неутропения, гадене, левкопения, анемия и умора.

Тежките нежелани реакции (нежелани реакции степен 3/4, възникващи при $\geq 2\%$ от пациентите) са неутропения, ППЕ, левкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения, стоматит, умора, диария, повръщане, гадене, пирексия, диспнея и пневмония. По-рядко съобщаваните тежки нежелани реакции включват пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, коремна болка, цитомегаловирусна инфекция, включително цитомегаловирусен хориоретинит, астения, сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, белодробна емболия, тромбоза, венозна тромбоза, анафилактична реакция, анафилактоидна реакция, токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 5 са обобщени нежеланите лекарствени реакции, възникнали при 4 231 пациенти, получаващи Caelyx pegylated liposomal, за лечение на рак на гърдата, рак на яйчниците, множествен миелом и свързан със СПИН СК. Постмаркетинговите нежелани реакции също са включени, както е посочено с “b”. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/100$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Където е уместно, в рамките на всяка категория по честота нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 5: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с Caelyx pegylated liposomal

Системо-органен клас	Честота от всякаква степен	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Сепсис
		Пневмония
		Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Цитомегаловирусна инфекция, включително цитомегаловирусен хориоретинит
		Инфекция, причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>
		Кандидоза
		Херпес зостер

		Инфекция на пикочните пътища
		Инфекция
		Инфекция на горните дихателни пътища
		Орална кандидоза
		Фоликулит
		Фарингит
		Назофарингит
	Нечести	Херпес симплекс
		Гъбична инфекция
	Редки	Опортюнистична инфекция (включително <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , туберкулоза) ^a
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	Остра миелоидна левкемия ^b
		Миелодиспластичен синдром ^b
		Орална неоплазма ^b
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	Много чести	Левкопения
		Неутропения
		Лимфопения
		Анемия (включително хипохромна)
	Чести	Тромбоцитопения
		Фебрилна неутропения
	Нечести	Панцитопения
		Тромбоцитоза
	Редки	Костномозъчна недостатъчност
<u>Нарушения на имунната система</u>	Нечести	Свръхчувствителност
		Анафилактична реакция
	Редки	Анафилactoидна реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
	Чести	Кахексия
		Дехидратация
		Хипокалиемия
		Хипонатриемия
		Хипокалциемия
	Нечести	Хиперкалиемия
		Хипомагнезиемия
Психични нарушения	Чести	Състояние на обърканост
		Тревожност
		Депресия
		Безсъние
Нарушения на нервната система	Чести	Периферна невропатия
		Периферна сетивна невропатия
		Невралгия
		Парестезии
		Хипоестезии
		Дисгеузия
		Главоболие
		Летаргия
		Замайване

	Нечести	Полиневропатия
		Конвулсия
		Синкоп
		Дизестезия
		Сънливост
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит
	Нечести	Замъглено зрение
		Засилено слъзоотделяне
	Редки	Ретинит
Сърдечни нарушения ^a	Чести	Тахикардия
	Нечести	Сърцебиене
		Сърдечен арест
		Сърдечна недостатъчност
		Застойна сърдечна недостатъчност
		Кардиомиопатия
		Кардиотоксичност
	Редки	Камерна аритмия
		Десен бедрен блок
		Нарушение на проводимостта
		Атриовентрикуларен блок
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
		Хипотония
		Зачервяване
	Нечести	Белодробна емболия
		Некроза на мястото на инфузия (включително некроза на меките тъкани и некроза на кожата)
		Флебит
		Ортостатична хипотония
	Редки	Тромбофлебит
		Венозна тромбоза
		Вазодилатация
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
		Диспнея при усилие
		Епистаксис
		Кашлица
	Нечести	Астма
		Дискомфорт в гърдите
	Редки	Стягане в гърлото
	С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Стоматит
		Гадене
		Повръщане
		Диария
		Запек
	Чести	Гастрит
		Афтозен стоматит
		Язви в устата
		Диспепсия
		Дисфагия
		Езофагит
		Коремна болка

		Болка в горната част на корема
		Орална болка
		Сухота в устата
	Нечести	Флатуленция
	Редки	Гингивит
		Глосит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Разязвяване на устните
		Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия ^a
		Обрив (включително еритематозен, макулопапулозен и папулозен)
	Чести	Алоpecia
		Кожна ексфолиация
		Мехури
		Сухота на кожата
		Еритем
		Сърбеж
		Хиперхидроза
		Хиперпигментация на кожата
	Нечести	Дерматит
		Ексфолиативен дерматит
		Акне
		Кожна язва
		Алергичен дерматит
		Уртикария
		Промяна на цвета на кожата
		Петехии
		Нарушена пигментация
	Редки	Нарушение на ноктите
		Токсична епидермална некролиза
		Еритема мултиформе
		Булозен дерматит
	С неизвестна честота	Лихеноидна кератоза
		Синдром на Stevens-Johnson ^b
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка (включително мускулно-скелетна гръдна болка, болка в гърба, болка в крайниците)
	Чести	Мускулни спазми
		Миалгия
		Артралгия
		Болка в костите
	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Болка в гърдата
	Редки	Вагинална инфекция
		Еритем на скротума
	Много чести	Пирексия
		Умора

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция, свързана с инфузията
		Болка
		Болка в гърдите
		Грипоподобно заболяване
		Студени тръпки
		Възпаление на лигавиците
		Астения
		Неразположение
		Оток
		Периферен оток
	Нечести	Екстравазация на мястото на приложение
		Реакция на мястото на инжектиране
		Оток на лицето
Изследвания	Редки	Хипертермия
		Нарушение на лигавиците
	Чести	Намалено тегло
	Нечести	Намалена фракция на изтласкване
	Редки	Отклонения в чернодробните функционални показатели (включително повишен билирубин в кръвта, повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза)
		Повишен креатинин в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Синдром на радиационна памет ^a

^a Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

^b Постмаркетингова нежелана реакция

Описание на избрани нежелани реакции

Палмарно-плантарна еритроидизестезия

Най-честата нежелана лекарствена реакция, съобщавана при клинични проучвания при рак на гърдата/яйчниците, е палмарно-плантарна еритроидизестезия (ППЕ). Съобщената обща честота на ППЕ в клиничните проучвания е 41,3% и 51,1% съответно при рак на яйчниците и на гърдата. Повечето от тези реакции са леки, като тежки (степен 3) случаи се съобщават при 16,3% и 19,6% от пациентите. Съобщенията за животозастрашаваща ППЕ (степен 4) са <1%. ППЕ нечесто води до окончателно преустановяване на лечението (1,9% и 10,8%). ППЕ се съобщава при 16% от пациентите с мултиплен миелом, лекувани с комбинирана терапия Caelyx regulated liposomal плюс бортезомиб. ППЕ степен 3 се съобщава при 5% от пациентите. Няма съобщения за ППЕ степен 4. Честотата на ППЕ е значително по-ниска в популацията със свързан със СПИН СК (1,3% всички степени, 0,4% ППЕ степен 3, липсва ППЕ степен 4). Вижте точка 4.4.

Опортюнистични инфекции

Нежеланите реакции от страна на дихателната система са чести в клиничните проучвания на Caelyx regulated liposomal и може да бъдат свързани с опортюнистични инфекции (ОИ) в популацията със СПИН. При пациенти със сарком на Kaposi след приложение на Caelyx regulated liposomal се наблюдават опортюнистични инфекции, като се наблюдават често при пациенти с HIV-индуцирана имунна недостатъчност. Най-често наблюдаваните ОИ в

клиничните проучвания са кандидоза, цитомегаловирусна инфекция, херпес симплекс, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, и инфекция с *Mycobacterium avium complex*.

Кардиотоксичност

При лечение с доксорубин и достигане на кумулативна доза за целия живот $> 450 \text{ mg/m}^2$ е повишена честотата на застойната сърдечна недостатъчност, а при пациенти с рискови фактори от страна на сърдечно-съдовата система – и при по-ниска кумулативна доза. Ендомиокардните биопсии на 9 от 10 пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, получили кумулативна доза Caelyx pegylated liposomal над 460 mg/m^2 не показват данни за антрациклин-индуцирана кардиомиопатия. Препоръчаната доза Caelyx pegylated liposomal за пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi е 20 mg/m^2 веднъж на 2 до 3 седмици. За да се достигне кумулативната доза, при която опасенията от кардиотоксичност биха станали основателни при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi ($> 400 \text{ mg/m}^2$) са необходими над 20 курса Caelyx pegylated liposomal в рамките на 40 до 60 седмици.

В допълнение ендомиокардни биопсии са направени при 8 пациенти със солидни тумори с кумулативни антрациклинови дози от 509 mg/m^2 до $1\,680 \text{ mg/m}^2$. При тях скорът за кардиотоксичност по Билингам е бил от 0 до 1,5. Подобен скор е равнозначен на липсваща до лека кардиотоксичност.

В основното фаза III проучване срещу доксорубин 58 от 509-те (11,4 %) рандомизирани пациенти (10 лекувани с Caelyx pegylated liposomal в доза от 50 mg/m^2 веднъж на 4 седмици срещу 48 лекувани с доксорубин в доза от 60 mg/m^2 веднъж на 3 седмици) са покривали дефинираните в протокола критерии за кардиотоксичност по време на лечението и/или периода на проследяване. Кардиотоксичността е била дефинирана като понижаване с 20 или повече пункта на фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) в сравнение с изходната стойност, при положение че ФИЛК в покой остава в границите на нормата, или понижаване с 10 или повече пункта при стойности на ФИЛК извън границите на нормата (под долната граница на нормата). Нито един от 10-те пациенти, лекувани с Caelyx pegylated liposomal, покриващи критериите за кардиотоксичност според ФИЛК, не е развил симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. За разлика от тях, 10 от 48-те пациенти, лекувани с доксорубин и покриващи критериите за кардиотоксичност според ФИЛК, са развили симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

При пациенти със солидни тумори, включително и подгрупа от пациенти с рак на гърдата и рак на яйчника, лекувани с Caelyx в доза 50 mg/m^2 на цикъл и кумулативна антрациклинова доза през целия живот до $1\,532 \text{ mg/m}^2$, честотата на клинично значимите нарушения на сърдечната функция е била ниска. От 418-те пациенти, лекувани с Caelyx pegylated liposomal в доза 50 mg/m^2 на цикъл, при които изходно е била определена фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) и е направено поне едно контролно измерване чрез радионуклидна ангиография, 88 са имали кумулативна антрациклинова доза $> 400 \text{ mg/m}^2$, стойност, свързана с повишен риск от сърдечно-съдова токсичност при лечение със стандартен доксорубин. Само при 13 от тези 88 пациенти (15 %) е имало поне една значима промяна във ФИЛК, дефинирана като стойност на ФИЛК под 45 % или понижаване с поне 20 пункта в сравнение с изходната стойност. Освен това, само при един пациент (кумулативна антрациклинова доза 944 mg/m^2) се е наложило прекратяване на лечението поради клинични данни за застойна сърдечна недостатъчност.

Синдром на радиационна памет

При лечение с Caelyx pegylated liposomal нечесто се наблюдават рецидиви на кожна реакция, развила се при предшестваща лъчетерапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Острото предозиране на доксорубицинов хидрохлорид утежнява проявите на мукозит, левкопения и тромбоцитопения. Лечението на острото предозиране при пациент с тежка миелосупресия се състои в хоспитализация, антибиотично лечение, трансфузии на тромбоцитна и гранулоцитна маса и симптоматично лечение на мукозита.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитотоксични средства (антрациклини и сродни субстанции), АТС код: L01DB01.

Механизъм на действие

Активната съставка на Caelyx pegylated liposomal е доксорубицинов хидрохлорид, цитотоксичен антрациклинов антибиотик, който се получава от *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Точният механизъм на противотуморната активност на доксорубицин не е известен. Смята се, че основната част от цитотоксичните му ефекти се дължи на инхибиране на синтеза на ДНК, РНК и протеини. Това вероятно е резултат от вмъкването на антрациклина между съседните бази в двойната спирала на ДНК, като по този начин се блокира разплитането на двойната спирала при репликация.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е фаза III рандомизирано проучване на Caelyx pegylated liposomal срещу доксорубицин при 509 пациенти с метастатичен рак на гърдата. Дефинираната в протокола цел на проучването - да се докаже, че ефикасността на Caelyx pegylated liposomal не е по-малка от тази на доксорубицин, е постигната. Коефициентът на вероятност (HR) по отношение на свободната от прогресия преживяемост (СПП) е 1,00 (95 % CI за HR = 0,82-1,22). При коригиране спрямо прогностичните променливи на HR или СПП, те са сравними със СПП при общата популация подходящи за лечение пациенти.

Първичният анализ на кардиотоксичността показва, че рискът от развитие на нежелани реакции от страна на сърцето като функция от кумулативната антрациклинова доза е значително по-нисък при Caelyx pegylated liposomal в сравнение с доксорубицин (HR = 3,16, $p < 0,001$). При кумулативна доза над 450 mg/m² в групата, лекувана с Caelyx pegylated liposomal, не е имало нежелани реакции от страна на сърцето.

Проведено е фаза III проучване, сравняващо Caelyx pegylated liposomal с топотекан при 474 пациенти с епителен рак на яйчника и неуспех на химиотерапия от първа линия, базирана на платина. По отношение на общата преживяемост (ОП) Caelyx pegylated liposomal има предимство пред топотекан, което се вижда от коефициента на вероятност (HR) – 1,216 (95 % CI; 1 000, 1 478), $p=0.050$. Преживяемостта на първата, втората и третата година беше съответно 56,3 %, 34,7 % и 20,2 % за Caelyx pegylated liposomal, а за топотекан – 54,0 %, 23,6 % и 13,2 %.

При подгрупата пациенти с чувствителна на лечение с платина болест разликите са по-големи: HR 1, 432 (95 % CI; 1,066, 1,923), $p=0,017$. Преживяемостта на първата, втората и третата година беше съответно 74,1 %, 51,2 % и 28,4 % за Caelyx pegylated liposomal, докато за топотекан – 66,2 %, 31,0 % и 17,5 %.

Резултатите са сходни в групата пациенти с рефрактерна на платина болест: HR 1,069 (95 % CI; 0,823, 1,387), $p = 0,618$. Преживяемостта на първата, втората и третата година беше съответно

41,5 %, 21,1 % и 13,8 % за Caelyx pegylated liposomal, докато за топотекан – 43,2 %, 17,2 % и 9,5 %.

646 пациенти са били включени в рандомизирано, с паралелни групи, открито многоцентрово Фаза III изпитване за сравнение на безопасността и ефикасността на комбинираната терапия с Caelyx pegylated liposomal плюс бортезомиб и монотерапията с бортезомиб при пациенти с множествен миелом, получили преди това поне 1 терапевтичен курс и при които болестта не е прогресирала, докато са получавали лечение с антрациклини. По отношение на първичната крайна точка – времето до прогресия (ТТР), при пациентите на комбинирано лечение с Caelyx pegylated liposomal и бортезомиб е имало значимо подобрене в сравнение с пациентите, получаващи монотерапия с бортезомиб, оценено чрез намаляване на риска (RR) с 35 % (95 % доверителен интервал; 21-47 %), $p < 0,0001$, изчислено въз основа на ТТР при 407 случая. Медианата на времето до прогресия е била 6,9 месеца при пациентите на монотерапия с бортезомиб, в сравнение с 8,9 месеца за пациентите на комбинирано лечение с Caelyx pegylated liposomal и бортезомиб. Определен по протокол междинен анализ (въз основа на ТТР при 249 случая) е довел до ранно прекратяване на проучването за ефикасност. Този междинен анализ показва намаляване на риска при ТТР с 45 % (95 % доверителен интервал; 29-57 %), $p < 0,0001$. Медианата на ТТР при пациентите на монотерапия с бортезомиб е била 6,5 месеца, в сравнение с 9,3 месеца при пациентите на комбинирано лечение с Caelyx pegylated liposomal и бортезомиб. Тези резултати, макар и не напълно развити, са в основата на определения по протокол окончателен анализ. Крайният анализ на общата преживяемост (overall survival, OS), проведен за медиана на проследяване 8,6 години, не показва значима разлика в OS между двете групи на лечение. Медианата на OS е 30,8 месеца (95% CI; 25,2–36,5 месеца) за пациенти на монотерапия с бортезомиб и 33,0 месеца (95% CI; 28,9–37,1 месеца) за пациентите на комбинирана терапия с Caelyx pegylated liposomal плюс бортезомиб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Caelyx pegylated liposomal представлява пегилирана липозомална формула на доксорубицинов хидрохлорид с дълъг период на циркулация. Към повърхността на липозомите са свързани сегменти от молекулите на хидрофилния полимер метоксиполиетиленгликол (МРЕГ). Тези линейни групи на МРЕГ изпъкват от повърхността на липозомата и създават покритие, което намалява взаимодействието между двуслойната липидна мембрана и съставките на плазмата. Това води до удължаване на периода на циркулация на липозомите Caelyx pegylated liposomal в кръвта. Пегилираните липозоми са достатъчно малки (среден диаметър приблизително 100 nm), за да минат интактни (да екстравазират) през стените на дефектните съдове, кръвоснабдяващи туморите. Данни за излизането на пегилираните липозоми от кръвоносните съдове, навлизането и кумулирането им в туморите, са наблюдавани при мишки с C-26 рак на дебелото черво и при трансгенни мишки със сходни със сарком на Кароси тумори. Освен това пегилираните липозоми имат липиден матрикс с нисък пермеабилитет и вътрешна водна буферна система, които задържат доксорубициновия хидрохлорид инкапсулиран, докато липозомите циркулират в кръвта.

Плазмената фармакокинетика на Caelyx pegylated liposomal при хора се различава значително от описаната в литературата фармакокинетика на стандартните форми доксорубицинов хидрохлорид. В ниски дози (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2) Caelyx pegylated liposomal показва линейна фармакокинетика. В дозовия интервал 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 Caelyx pegylated liposomal показва нелинейна фармакокинетика. Стандартният доксорубицинов хидрохлорид показва висока степен на тъканно разпределение (обем на разпределение: 700 до $1\,100 \text{ l/m}^2$) и бърз елиминационен клирънс (24 до 73 l/h/m^2). Обратно, фармакокинетичният профил на Caelyx pegylated liposomal показва, че Caelyx pegylated liposomal се задържа във вътресъдовото пространство и че клирънсът на доксорубицина от кръвта зависи от липозомалния носител. Доксорубицинът става наличен след екстравазацията на липозомите и навлизането им в тъканния компартмент.

При еквивалентни дози плазмената концентрация и AUC на Caelyx pegylated liposomal, които отразяват предимно пегилирания липозомален доксорубицинов хидрохлорид (съдържащ 90 %

до 95 % от измереното количество доксорубицин), са значително по-високи от тези, които се постигат със стандартни форми доксорубицинов хидрохлорид.

Caelyx pegylated liposomal не трябва да се използва взаимозаменяемо с други съдържащи доксорубицин продукти.

Популационна фармакокинетика

Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal е оценена при 120 пациенти, участвали в 10 различни клинични проучвания, чрез популационния фармакокинетичен метод.

Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal в дозовия интервал 10 mg/m² до 60 mg/m² най-добре се описва с двукомпартиментния нелинеен модел от нулев порядък и Михаелис-Ментеново елиминиране. Средният вътрешен клирънс на Caelyx pegylated liposomal е бил 0,030 l/h/m² (от 0,008 до 0,152 l/h/m²), а средният централен обем на разпределение – 1,93 l/m² (0,96 – 3,85 l/m²), доближава плазмения обем. Привидният полуживот е варирал от 24 до 231 часа, със средна стойност 73,9 часа.

Пациенти с рак на гърдата

Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal, определена при 18 пациенти с рак на гърдата, е била сходна с фармакокинетиката, определена при по-голямата група от 120 пациенти с различни тумори. Средният вътрешен клирънс е бил 0,016 l/h/m² (от 0,008 до 0,027 l/h/m²), средният централен обем на разпределение – 1,46 l/m² (от 1,10 до 1,64 l/m²). Средният привиден полуживот е бил 71,5 часа (от 45,2 до 98,5 часа).

Пациенти с рак на яйчника

Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal, определена при 11 пациенти с рак на яйчника, е била сходна с фармакокинетиката, определена при по-голямата група от 120 пациенти с различни тумори. Средният вътрешен клирънс е бил 0,021 l/h/m² (от 0,009 до 0,041 l/h/m²), средният централен обем на разпределение – 1,95 l/m² (от 1,67 до 2,40 l/m²). Средният привиден полуживот е бил 75,0 часа (от 36,1 до 125 часа).

Пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi

Плазмената фармакокинетика на Caelyx pegylated liposomal е определена при 23 пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, получили единична доза от 20 mg/m² като 30-минутна инфузия. Фармакокинетичните параметри на Caelyx pegylated liposomal (отразяващи главно пегилирания липозомален доксорубицинов хидрохлорид и малкото количество некапсулиран доксорубицинов хидрохлорид), наблюдавани след прилагане на доза от 20 mg/m², са представени на Таблица 6.

Таблица 6. Фармакокинетични параметри на Caelyx pegylated liposomal при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi

Средно ± стандартна грешка	
Параметър	20 mg/m ² (n=23)
Максимална плазмена концентрация* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Плазмен клирънс (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Обем на разпределение (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ полуживот (часове)	5,2 ± 1,4
λ ₂ полуживот (часове)	55,0 ± 4,8

*Измерена в края на 30-минутната инфузия

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на многократно приложение на лекарството при животни, профилът на токсичност на Caelyx pegylated liposomal изглежда много сходен с установения при хора, получаващи продължително лечение със стандартен доксорубицинов хидрохлорид. Понеже

при Caelyx pegylated liposomal доксорубициновият хидрохлорид е инкапсулиран в пегилирани липозоми, тези нежелани реакции се изразяват с различна сила.

Кардиотоксичност

Проучванията при зайци показват, че кардиотоксичността на Caelyx pegylated liposomal е по-ниска от тази на стандартните продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид.

Кожна токсичност

При проучвания, направени след многократно приложение на Caelyx pegylated liposomal при плъхове и кучета, в дози, съответстващи на клиничните, се наблюдават тежки кожни възпалителни реакции и образуване на язви. При проучването при кучета честотата и тежестта на тези лезии е била намалена чрез намаляване на дозата или удължаване на интервала между отделните дози. Сходни кожни лезии, описани като палмарно-плантарна еритродисестезия, са наблюдавани и при пациенти след продължително лечение (вж. точка 4.8).

Анафилактични реакции

В време на проучвания при кучета за токсичност при многократно приложение е наблюдавана остра реакция, характеризираща се с хипотония, побледняване на лигавиците, хиперсаливация, повръщане и хиперактивност, последвани от понижена активност и летаргия, след приложение на пегилирани липозоми (плацебо). Подобна, но не така тежка реакция е наблюдавана и при кучета, получили Caelyx pegylated liposomal и стандартен доксорубицин.

След премедикация с антихистамини хипотоничната реакция е била по-лека. Реакцията не е била животозастрашаваща и кучетата са се възстановявали бързо след прекратяване на вливането.

Токсичност на мястото на приложение

Проучванията на подкожна толерантност показват, че в сравнение със стандартния доксорубицин Caelyx pegylated liposomal причинява малко по-леко локално дразнене и тъканно увреждане след възможна екстравазация.

Мутагенност и канцерогенен потенциал

Макар с Caelyx pegylated liposomal да не са провеждани проучвания, фармакологично активната съставка на Caelyx pegylated liposomal – доксорубицинов хидрохлорид, е мутагенна и канцерогенна. Пегилираните липозоми (плацебо) не са нито мутагенни, нито генотоксични.

Репродуктивна токсичност

Caelyx pegylated liposomal, приложен като еднократна доза от 36 mg/kg, причинява лека до умерена атрофия на яйчниците и тестисите при мишки. При плъхове след многократно приложение на дози ≥ 0.25 mg/kg/дневно се наблюдават намалена маса на тестисите и хипоспермия, а след многократно приложение на дози от 1 mg/kg/дневно при кучета се наблюдават дифузна дегенерация на семинаферните каналчета и значително потискане на сперматогенезата (вж. точка 4.6).

Нефротоксичност

При проучване при маймуни е установено, че еднократна венозна доза Caelyx pegylated liposomal, надвишаваща два и повече пъти клиничната доза, е нефротоксична. При плъхове и зайци нефротоксичност е наблюдавана и при по-ниски еднократни дози доксорубицинов хидрохлорид. Понеже при преоценката на постмаркетинговите данни за безопасността на Caelyx pegylated liposomal не са установени значими нефротоксични ефекти, получените при проучвания при маймуни резултати е възможно да са без отношение за преценката на риска.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

α -(2-[1,2-дистеарил-*sn*-глицеро(3)фосфоокси]етилкарбамоил)- ω -метоксиполи(оксиетилен)-40 натриева сол (MPEG-DSPE)
Напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин (HSPC)
холестерол
амониев сулфат
захароза
хистидин
вода за инжекции
хлороводородна киселина (за корекция на pH)
натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

След разреждане:

Доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение е отговорност на потребителя, като срокът на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен флакон тип I със силиконизирана сива бромобутилова запушалка и алуминиево уплътнение, с обем 10 ml (20 mg) или 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal се доставя в опаковки по 1 или 10 флакона.

Възможно е не всички видове опаковки да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте продукта, ако има данни за преципитация или се виждат каквито и да е частици.

С Caelyx pegylated liposomal дисперсия трябва да се работи с повишено внимание. Носенето на ръкавици е задължително. При контакт с кожата или лигавиците, веднага измийте с вода и сапун. Работата с Caelyx pegylated liposomal и изхвърлянето на неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да става в съответствие с изискванията за противотуморни лекарствени продукти, както и в съответствие с местните изисквания.

Определете каква доза Caelyx pegylated liposomal трябва да се приложи (въз основа на препоръчаната доза и телесната площ на пациента). Изтеглете необходимото количество Caelyx pegylated liposomal със стерилна спринцовка. Необходимо е стриктно спазване на правилата за асептика, понеже в Caelyx pegylated liposomal няма консерванти или бактериостатични съставки. Преди инфузията подходящата доза Caelyx pegylated liposomal трябва да бъде разредена в 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия. За дози < 90 mg разредете Caelyx pegylated liposomal в 250 ml, а за дози ≥ 90 mg разредете Caelyx pegylated liposomal в 500 ml. Продължителността на инфузията може да бъде 60 или 90 минути, както е описано подробно в точка 4.2.

Използването на какъвто и да е разредител, освен 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия, или на бактериостатичен агент, например бензилов алкохол, може да предизвика преципитиране на Caelyx pegylated liposomal.

Препоръчва се инфузионната система, през която се влива Caelyx pegylated liposomal, да бъде свързана чрез кранче със система с 5 % (50 mg/ml) глюкоза. Инфузията може да се прави през периферна вена. Да не се използват инфузионни филтри.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 юни 1996 г.
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Simtra Deutschland GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ОПАКОВКА 20 mg/10 ml – 1 флакон
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ОПАКОВКА 20 mg/10 ml – 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един ml Caelyx pegylated liposomal съдържа 2 mg pegylated liposomal доксорубицинов хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: α -(2-[1,2-дистеарил-*sn*-глицеро(3)фосфоокси]етилкарбамоил)- ω -метоксиполи(оксиетилен)-40 натриева сол (MPEG-DSPE), напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин, холестерол, амониев сулфат, захароза, хистидин, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон
10 флакона
20 mg/10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се използва взаимозаменяемо с други продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Цитотоксичен.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/011/001 (1 флакон)
EU/1/96/011/002 (10 флакона)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ОПАКОВКА 50 mg/25 ml – 1 флакон
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ОПАКОВКА 50 mg/25 ml – 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един ml Caelyx pegylated liposomal съдържа 2 mg pegylated liposomal доксорубицинов хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: α -(2-[1,2-дистеарил-*sn*-глицеро(3)фосфоокси]етилкарбамоил)- ω -метоксиполи(оксиетилен)-40 натриева сол, напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин, холестерол, амониев сулфат, захароза, хистидин, вода за инъекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон
10 флакона
50 mg/25 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се използва взаимозаменяемо с други продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Цитотоксичен.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/011/003 (1 флакон)
EU/1/96/011/004 (10 флакона)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 20 mg/10 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml стерилен концентрат
doxorubicin hydrochloride

i.v. след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/10 ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml стерилен концентрат
doxorubicin hydrochloride

i.v. след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/25 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор doxorubicin hydrochloride (доксорубицинов хидрохлорид)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Caelyx pegylated liposomal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Caelyx pegylated liposomal
3. Как да използвате Caelyx pegylated liposomal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Caelyx pegylated liposomal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Caelyx pegylated liposomal и за какво се използва

Caelyx pegylated liposomal е противотуморен продукт.

Caelyx pegylated liposomal се използва за лечение на рак на гърдата при пациенти с рискови фактори от страна на сърцето. Caelyx pegylated liposomal се използва за лечение на рак на яйчника. Той убива туморните клетки, намалява размера на тумора, забавя растежа му и удължава живота Ви.

Caelyx pegylated liposomal се използва също в комбинация с друго лекарство – бортезомиб, за лечение на множествен миелом (злокачествено заболяване на кръвта) при пациенти, минали поне 1 терапевтичен курс.

Caelyx pegylated liposomal се използва и за подобряване на състоянието Ви, ако Вие сте болен от сарком на Kaposi. Той води до спадане, избледняване и дори намаляване на обема на тумора. Другите симптоми на саркома на Kaposi, като например отока около тумора, могат също де се подобрят или да изчезнат.

Caelyx pegylated liposomal съдържа лекарство, което взаимодейства с клетките по такъв начин, че селективно убива раковите клетки. Съдържащият се в Caelyx pegylated liposomal доксорубицинов хидрохлорид е включен в миниатюрни сфери, наречени пегилирани липозоми, които спомагат за доставянето на лекарственото вещество от кръвта в раковата тъкан, а не в здравите тъкани.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Caelyx pegylated liposomal

Не използвайте Caelyx pegylated liposomal

- ако сте алергични към доксорубицинов хидрохлорид, фъстъци или соя или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар за всяко от следните:

- ако Вие приемате лекарства за лечение на сърдечни или чернодробни заболявания;
- ако Вие имате диабет, защото в Caelyx pegylated liposomal се съдържа захар, което може да наложи коригиране на лечението на диабета Ви;
- ако имате сарком на Кароси и слезката Ви е отстранена;
- ако забележите разранявания, промяна в цвета или дискомфорт в устата си.

Случаи на интерстициална белодробна болест са наблюдавани при пациенти, получаващи пегилиран липозомален доксорубицин, включително смъртни случаи. Симптомите на интерстициална белодробна болест са кашлица и недостиг на въздух, понякога с повишена температура, които не са причинени от физическа активност. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако изпитате симптоми, които може да са признаци на интерстициална белодробна болест.

Деца и юноши

Caelyx pegylated liposomal не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като не е известно как ще се повлияят от лекарството.

Други лекарства и Caelyx pegylated liposomal

Информирайте Вашия лекар или фармацевт

- ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпуснати без рецепта;
- за всякакви противотуморни лекарства, които приемате или някога сте приемали, защото при прием на лекарства, които водят до намаляване на броя на белите кръвни клетки, трябва да се подхожда с повишено внимание – това може да доведе до още по-голямо понижаване на броя на белите Ви кръвни клетки. Ако не сте сигурни какви лекарства сте приемали или какви заболявания сте имали, обсъдете тези проблеми с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Понеже доксорубициновият хидрохлорид, активната съставка на Caelyx pegylated liposomal, може да предизвика увреждания на плода, ако смятате, че сте бременна, е важно да съобщите това на лекаря си.

Жените трябва да избягват забременяване и да използват контрацепция, докато приемат Caelyx pegylated liposomal и през осемте месеца след прекратяване на лечението с Caelyx pegylated liposomal.

Мъжете трябва да използват контрацепция, докато приемат Caelyx pegylated liposomal и през шестте месеца след прекратяване на Caelyx pegylated liposomal, така че партньорката им да не забременее.

Понеже доксорубициновият хидрохлорид може да е вреден за здравето на кърмачето, жените трябва да спрат кърменето, преди да се подложат на лечение с Caelyx pegylated liposomal.

Здравните експерти препоръчват инфектираните с HIV жени при никакви обстоятелства да не кърмят бебетата си, за да избегнат предаването на HIV.

Шофиране и работа с машини

Ако в резултат на лечението с Caelyx pegylated liposomal се чувствате отпаднал или сънен, избягвайте да шофирате и да работите с машини.

Caelyx pegylated liposomal съдържа соево масло и натрий

Caelyx pegylated liposomal съдържа соево масло. Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте това лекарство.

Caelyx pegylated liposomal съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal е с уникална формула. Той не трябва да се използва взаимозаменяемо с други продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид.

Какво количество Caelyx pegylated liposomal се прилага

Ако Ви лекуват за рак на гърдата или рак на яйчника, Caelyx pegylated liposomal ще бъде приложен в доза от 50 mg на квадратен метър от Вашата телесна повърхност (определена въз основа на височината и теглото Ви). Дозата се повтаря веднъж на всеки 4 седмици дотогава, докато болестта Ви не показва белези на прогресия или докато Вие понасяте лечението.

Ако Ви лекуват за множествен миелом и вече сте минали поне 1 терапевтичен курс, Caelyx pegylated liposomal ще Ви бъде прилаган в доза от 30 mg на квадратен метър от телесната Ви повърхност (изчислена въз основа на височината и теглото Ви) като едночасова интравенозна инфузия на ден 4 от 3-седмичната схема на приложение на бортезомиб, непосредствено след инфузията на бортезомиб. Дозата се повтаря дотогава, докато се повлиявате задоволително от лечението и го понасяте.

Ако Ви лекуват за сарком на Kaposi, Caelyx pegylated liposomal ще Ви бъде приложен в доза 20 mg на квадратен метър от Вашата телесна повърхност (определена въз основа на височината и теглото Ви). Дозата се повтаря веднъж на всеки 2 до 3 седмици в продължение на 2-3 месеца, след което – толкова често, колкото е необходимо, за да се поддържа подобреното на състоянието Ви.

Как се прилага Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal ще Ви бъде приложен от Вашия лекар капково (инфузия) във вената. В зависимост от дозата и показанията за лечение, вливането може да продължи от 30 минути до повече от час (например 90 минути).

Ако сте приложили повече от необходимата доза Caelyx pegylated liposomal

Острото предозиране води до влошаване на страничните ефекти като язви в устата или намален брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите. Лечението включва приложение на антибиотици, вливане на тромбоцитна маса, приложение на фактори, които стимулират образуването на бели кръвни клетки, както и симптоматично лечение на язвите в устата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По време на вливането на Caelyx pegylated liposomal е възможно да се развият следните реакции:

- тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане или дишане; сърбящ обрив (уртикария)
- възпаление и стесняване на дихателните пътища в белите дробове, предизвикващо кашлица, хрипове и недостиг на въздух (астма)
- зачервяване, изпотяване, студени тръпки или повишена температура
- болки или дискомфорт в гърдите
- болка в гърба
- високо или ниско кръвно налягане
- ускорена сърдечна дейност
- припадъци (гърчове)

Може да настъпи изтичане на инжекционната течност от вените в подкожните тъкани. Ако по време на вливане на Caelyx pegylated liposomal усещате парене или болка, незабавно съобщете на лекаря си.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- повишена температура, усещане за умора или наличие на признаци на насяняване или кървене (много чести)
- зачервяване, подуване, белене или болезненост на кожата на дланите или ходилата (синдром „ръка-крак“). Тези реакции се наблюдават много често и понякога са тежки. В тежки случаи те може да попречат на някои ежедневни дейности, като може да продължат 4 седмици или по-дълго, преди да отзвучат напълно. Лекарят може да отложи началото и/или да намали дозата на следващия цикъл на лечение (вижте „Стратегии за профилактика и лечение на синдрома ръка-крак“ по-долу)
- афти в устата, тежка диария или повръщане или гадене (много чести)
- инфекции (чести), включително белодробни инфекции (пневмония) или инфекции, които може да засегнат зрението Ви
- недостиг на въздух (чести)
- силна болка в стомаха (чести)
- силно изразена слабост (чести)
- тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане или дишане; сърбящ обрив (уртикария) (нечести)
- сърдечен арест (сърцето спира да бие); сърдечна недостатъчност, при която сърцето не изпомпва достатъчно кръв до останалата част на тялото, което предизвиква недостиг на въздух и може да доведе до подуване на краката (нечести)
- кръвен съсирек, който се придвижва до белите дробове, предизвикват болка в гърдите и недостиг на въздух (нечести)
- подуване, топлина или болезненост в меките тъкани на краката, понякога придружено с болка, която се влошава при ставане или при ходене (редки)
- тежък или животозастрашаващ обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Stevens-Johnson) или засягащ по-голямата част на тялото (токсична епидермална некролиза) (редки)

Други нежелани реакции

Между вливанията може да получите следното:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижаване на броя на белите кръвни клетки, което може да повиши риска от развитие на инфекции. В редки случаи ниският брой бели кръвни клетки може да доведе до тежка инфекция; анемия (понижаване на броя на червените кръвни клетки), която може да предизвика отпадналост и понижен брой на тромбоцитите в кръвта, което може да повиши риска от кръвоизливи. Поради тези потенциални промени в кръвните клетки трябва да правите редовни изследвания на кръвта.
- намален апетит
- запек
- кожни обриви, включително зачервяване на кожата, алергичен кожен обрив, червен или надигнат обрив на кожата
- косопад
- болка, включително в мускулите на тялото и на гърдния кош, в ставите, ръцете или краката
- усещане за силна умора.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции, включително тежка инфекция, засягаща цялото тяло (сепсис), белодробни инфекции, инфекции с вируса на херпес зостер, вид бактериална инфекция (инфекция, причинена от *Mycobacterium avium complex*), инфекция на пикочните пътища, гъбични

инфекции (включително млечница и млечница в устата), инфекция на корените на космите, инфекция или дразнене на гърлото, инфекция на носа, синусите или гърлото (простуда)

- нисък брой на един вид бели кръвни клетки (неутрофили), с повишена температура
- голяма загуба на тегло и загуба на мускулна маса, липса на достатъчно количество вода в организма (дехидратация), ниски нива на калий, натрий или калций в кръвта
- усещане за обърканост, тревожност, депресия, трудно заспиване
- увреждане на нервите, което може да предизвика мравучкане, изтръпване, болка или загуба на усет за болка, болка по хода на нерв, необичайно усещане по кожата (като напр. изтръпване или мравучкане), намалена чувствителност или сетивност, особено на кожата
- промяна на вкуса, главоболие, усещане за силна сънливост с липса на енергия, усещане за замайване;
- възпаление на очите (конюнктивит)
- ускорена сърдечна дейност
- високо или ниско кръвно налягане, зачервяване
- недостиг на въздух, който може да се предизвика от физическа активност, кървене от носа, кашлица
- възпаление на стомашната лигавица или хранопровода, язви (афти) в устата, нарушено храносмилане, затруднено гълтане, болка в устата, сухота в устата
- проблеми на кожата, включително лющещ се или суха кожа, зачервяване на кожата, мехури или язви по кожата, сърбеж, тъмни петна по кожата
- прекомерно потене
- мускулни спазми или болки
- болка, включително в мускулите, костите или гърба
- болка при уриниране
- алергична реакция към лекарството при вливането, грипоподобно заболяване, студени тръпки, възпаление на лигавицата на телесните кухини и проходи, като напр. в носа, устата или трахеята, усещане за слабост, общо неразположение, отичане, причинено от натрупване на течност в организма, оток на дланите, глезените или стъпалата
- загуба на тегло

Вероятността за поява на тези нежелани реакции при самостоятелно лечение с Caelyx pegylated liposomal е по-малка, като някои не са се проявили въобще.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекции с вируса на херпес симплекс (херпес на устата или половите органи), гъбична инфекция
- нисък брой на всички видове кръвни клетки, повишен брой тромбоцити (клетки, които помагат за съсирването на кръвта)
- алергична реакция
- високо ниво на калий в кръвта, ниско ниво на магнезий в кръвта
- увреждане на нервите, което засяга повече от една област на тялото
- припадъци (гърчове), прималвяване
- неприятно или болезнено усещане, особено при допир, сънливост
- замъглено зрение, сълзящи очи
- ускорена или неравномерна сърдечна дейност (сърцебиене), заболяване на сърдечния мускул, увреждане на сърцето
- увреждане на тъканите (некроза) на мястото на инжектиране, възпаление на вените, което предизвиква оток и болка, замайване при изправяне от легнало до седнало или изправено положение
- дискомфорт в гърдите
- газове, възпаление на венците (гингивит)
- кожни проблеми или обриви, включително лющене или белене на кожата, алергичен кожен обрив, язви (рани) или копривна треска по кожата, промяна на цвета на кожата, промяна на естествения цвят (пигмент) на кожата, малки червени или морави петна, причинени от кървене под кожата, проблеми с ноктите, акне
- мускулна слабост

- болка в гърдата
- дразнене или болка на мястото на инжектиране
- оток на лицето, висока телесна температура
- възобновяване на симптоми (като напр. възпаление, зачервяване или болка) в участък на тялото, който преди това е бил облъчван или е бил увреден от инжектиране във вена на химиотерапевтично лекарство

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- инфекция, възникваща при хора със слаба имунна система
- нисък брой на кръвни клетки, които се произвеждат в костния мозък
- възпаление на ретината, което може да предизвика промени в зрението или слепота
- необичаен сърдечен ритъм, промяна в записа на електрическата активност на сърцето – ЕКГ (електрокардиограма), като сърдечната дейност може да бъде забавена, проблеми със сърцето, които засягат сърдечната дейност и ритъм, посиняване на кожата и лигавиците поради ниско ниво на кислород в кръвта
- разширяване на кръвоносните съдове
- усещане за стягане в гърлото
- възпаление и оток на езика, язви (рани) на устните
- кожен обрив с мехури, пълни с течност
- инфекция на влагалището, зачервяване на скротума
- проблеми с лигавицата на телесните кухини и проходи, като напр. в носа, устата или трахеята
- отклонения в резултатите от чернодробните кръвни изследвания, повишено ниво на креатинин в кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- рак на кръвта, който се развива бързо и засяга кръвните клетки (остра миелоидна левкемия), заболяване на костния мозък, което засяга кръвните клетки (миелодиспластичен синдром), рак на устната кухина или устните
- кашлица и недостиг на въздух, които е възможно да са придружени от повишена температура и не са причинени от физическа активност (интерстициална белодробна болест)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

Стратегиите за профилактика и лечение на синдрома ръка-крак включват:

- винаги, когато можете, накисвайте ръцете и/или краката си в студена вода (например докато гледате телевизия, четете или слушате радио);
- дръжте ръцете и краката си открити (без ръкавици, чорапи и т.н.);
- стойте на хладно;
- когато времето е горещо, взимайте душ с хладка вода;
- избягвайте натоварвания, които могат да причинят травми на краката (например джогинг);
- избягвайте контакта на кожата Ви с много топла вода (например в джакузи, сауна);
- избягвайте носенето на стегнати обувки или обувки на висок ток.

Пиридоксин (Витамин В6):

- витамин В6 се продава без лекарско предписание;
- приемайте по 50-150 mg дневно, като започнете още при първите признаци на зачервяване или изтръпване.

5. Как да съхранявате Caelyx pegylated liposomal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След разреждане:

Доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение е отговорност на потребителя, като срокът на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.

Не използвайте това лекарство, ако забележите данни за преципитация или наличие на частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Caelyx pegylated liposomal

- Активното вещество е доксорубицинов хидрохлорид. Един милилитър Caelyx pegylated liposomal съдържа 2 милиграма доксорубицинов хидрохлорид като пегилирана липозомална форма.
- Другите съставки са α -(2-[1,2-дистеарил-*sn*-глицеро(3)фосфоокси]етилкарбамоил)- ω -метоксиполи(оксиетилен)-40 натриева сол (MPEG-DSPE), напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин (HSPC), холестерол, амониев сулфат, захароза, хистидин, вода за инъекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH). Вижте точка 2.

Caelyx pegylated liposomal концентрат за инфузионен разтвор: флакони, съдържащи 10 милилитра (20 милиграма) или 25 милилитра (50 милиграма).

Как изглежда Caelyx pegylated liposomal и какво съдържа опаковката

Caelyx pegylated liposomal е стерилен, полупрозрачен и червен. Caelyx pegylated liposomal е наличен в стъклени флакони в опаковки по един флакон или в опаковки по десет флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Simtra Deutschland GmbH

Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

Baxter Holding B.V.
Тел.: +31 (0)30 2488 911

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Česká republika

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Tel: +420 225 774 111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

España

Baxter S.L.
Tel: +34 91 678 93 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 488 37 77

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

Hrvatska

Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Ireland

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 320 06 59

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

Baxter Holding B.V.
Τηλ: +31 (0)30 2488 911

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (0) 800 144 233

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Дата на последно одобрение на листовката Ноември 2025 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти (вж. точка 3):

С Caelyx pegylated liposomal дисперсия трябва да се работи с повишено внимание. Носенето на ръкавици е задължително. При контакт с кожата или лигавиците, веднага измийте с вода и сапун. Работата с Caelyx pegylated liposomal и изхвърлянето на неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да става в съответствие с изискванията за противотуморни лекарствени продукти.

Определете каква доза Caelyx pegylated liposomal трябва да се приложи (въз основа на препоръчаната доза и телесната площ на пациента). Изтеглете необходимото количество Caelyx pegylated liposomal със стерилна спринцовка. Необходимо е стриктно спазване на правилата за асептика, понеже в Caelyx pegylated liposomal няма консерванти или бактериостатични съставки. Преди инфузията подходящата доза Caelyx pegylated liposomal трябва да бъде разредена в 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия. За дози < 90 mg разредете Caelyx pegylated liposomal в 250 ml, а за дози ≥ 90 mg разредете Caelyx pegylated liposomal в 500 ml.

За да се намали рискът от инфузионни реакции, първоначалната доза се прилага със скорост на вливане не повече от 1 mg/минута. Ако се наблюдава инфузионна реакция, следващата доза Caelyx pegylated liposomal може да се приложи в продължение на 60 минути.

При проучването за лечение на рак на гърдата при пациентите, развили инфузионна реакция, е допуснато коригиране на инфузията както следва: 5 % от общата доза е била инфузирана бавно през първите 15 минути. При добра поносимост, през следващите 15 минути скоростта на инфузията е била удвоена. При добра поносимост, през следващия час инфузията е довършвана, като общата продължителност на инфузията е била 90 минути.

Ако пациентът проявява ранни симптоми или признаци на инфузионна реакция, веднага прекъснете инфузията, и дайте подходяща премедикация (антихистамин или кратко действащ кортикостероид), след което подновете инфузията при по-ниска скорост.

Използването на какъвто и да е разредител, освен 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия, или на бактериостатичен агент, например бензилов алкохол, може да предизвика преципитиране на Caelyx pegylated liposomal.

Препоръчва се инфузионната система, през която се влива Caelyx pegylated liposomal, да бъде свързана чрез кранче със система с 5 % (5 mg/ml) глюкоза. Инфузията може да се прави през периферна вена. Да не се използват инфузионни филтри.